

TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL E HIV/AIDS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

A LITERATURE REVIEW ON THE RELATIONSHIP BETWEEN ALCOHOL USE DISORDER AND HIV/AIDS

Jonas Michel Wolf¹, Vagner Ricardo Lunge¹, Evelise Regina Polina¹

RESUMO

A ingestão de bebidas alcoólicas é um evento socioculturalmente aceito em muitos países. Porém, o consumo frequente e descontrolado deste tipo de bebida configura o transtorno por uso de álcool (TUA). Esta condição causa agravos que podem afetar a sociedade de uma forma geral. O TUA também pode levar os pacientes a contraírem doenças. Entre estas, existe uma relação importante entre TUA e doenças infectocontagiosas, com destaque para a infecção pelo HIV e o posterior desenvolvimento da AIDS. Portanto, a presente pesquisa objetivou realizar uma revisão da literatura sobre as relações entre TUA e HIV/AIDS. A seleção do material científico foi efetuada tendo por base plataformas eletrônicas, tais como: Google Scholar, MEDLINE, LILACS, SciELO, NCBI / PUBMED, Scopus e Science Direct. O entendimento dos fatores relacionados ao TUA, principalmente em pacientes com HIV/AIDS, é de fundamental importância para a formulação e criação de estratégias de políticas públicas que visem reduzir esta possível relação.

Palavras-chave: TUA; HIV; AIDS; políticas públicas

ABSTRACT

The ingestion of alcoholic beverages is socio-culturally accepted in many countries. However, frequent and uncontrolled consumption of this type of beverage constitutes alcohol use disorder (AUD). This condition may be harmful to society in general, and it can lead patients to contract other diseases. There is an important relationship between AUD and infectious diseases, with emphasis on HIV infection and the later development of AIDS. Therefore, the present research aimed to carry out a review of the literature on the relationship between AUD and HIV/AIDS. The selection of the scientific material was based on electronic platforms, such as Google Scholar, MEDLINE, LILACS, SciELO, NCBI/ PUBMED, Scopus and Science Direct. The understanding of the factors related to AUD, especially in patients with HIV/AIDS, is of fundamental importance for the formulation and creation of public policy strategies aimed at reducing this possible relationship.

Keywords: AUD; HIV; AIDS; public policies

O consumo excessivo de álcool é definido como um evento social, caracterizado como um grave problema de saúde pública no mundo, merecendo atenção médica e sanitária de vários países^{1,2}. O transtorno por uso de álcool (TUA) é caracterizado pela dependência e/ou abuso de álcool, o que difere do consumo desta substância de forma eventual¹. Atualmente, se estima que cerca de 38% da população mundial consuma substâncias alcoólicas³. De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde)⁴, a prevalência do TUA no mundo, considerando a população geral, é de 4,1% e no Brasil denota 5,5%. Nesse contexto, a utilização abusiva de bebidas alcoólicas resulta em aproximadamente 200 diferentes formas de doenças/agravos e 3,3 milhões de mortes anuais⁵.

O TUA aumenta o risco para doenças infecciosas⁶. Nesse sentido, exposições a fatores de risco (como por exemplo sexo desprotegido e

Clin Biomed Res. 2017;37(3):214-231

¹ Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Jonas Michel Wolf
jonasmwolf@gmail.com
Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).
Av. Farroupilha, 8001
92425-900, Canoas, RS, Brasil.

prostituição) para a contração do HIV (do inglês, Human Immunodeficiency Virus) são mais frequentes em indivíduos que apresentam TUA^{6,7}. Além disso, em indivíduos que evoluem clinicamente para a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*), que utilizam antirretrovirais (ARVs), o TUA pode prejudicar de maneira substancial a adesão ao tratamento, favorecer hepatopatias e piorar o prognóstico geral do paciente⁷⁻¹¹. Nesse sentido, estudos demonstram que o TUA ocupa um importante lugar tanto na relação com a infecção pelo HIV quanto na progressão para a AIDS em pacientes soropositivos^{7,9,11}. A utilização do álcool é um evento comum entre sujeitos HIV+ e estima-se que estes indivíduos consomem 2,5 vezes mais álcool do que o restante da população¹². Por outro lado, em metanálise foi identificado que os consumidores de álcool têm um risco 77% maior de contrair o HIV, do que a população em geral⁹. Estes indivíduos têm maiores chances de desemprego e indigência, aquisição de outras infecções (hepatites B e C, tuberculose, pneumonia, entre outras), redução do benefício terapêutico dos ARVs e agravamento do TUA^{8,10,11,13-15}. Portanto, o objetivo deste estudo foi de realizar uma revisão ampla da literatura científica com foco nos aspectos relacionados entre TUA e HIV/AIDS.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão descritiva da literatura científica, focada nas relações entre o TUA e HIV/AIDS. As seleções dos materiais científicos foram efetuadas tendo por base sites da internet relacionados ao assunto e plataformas eletrônicas para pesquisas de artigos científicos, tais como: Google Scholar, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine National Institutes

of Health (NCBI / PUBMED), Scopus e Science Direct. Os termos empregados foram: “alcohol use disorder”, “aspects related to alcohol use disorder”, “epidemiology of alcohol use disorder”, “infection diseases and alcohol use disorder”, “diagnostic of alcohol use disorder”, “AIDS and alcoholism”, “HIV and alcoholism”, “antiretroviral and alcoholism”, “AIDS and alcoholism in Brazil”, “HIV and alcoholism in Brazil”, “AIDS and Alcoholism in worldwide”, “non-adherence of antiretroviral in alcoholism”, “risk factors and alcohol use disorder”, “alcohol use disorder treatment” e “alcohol use disorder and HIV”. As pesquisas foram efetuadas objetivando a obtenção de artigos que contemplassem o escopo desta revisão. Os intervalos do período de publicações dos artigos selecionados foram de 1993 a 2017. Estudos ou relatos de casos, correspondências, comentários, estudos não publicados e estudos que não apresentavam relações com o escopo da presente revisão foram excluídos. A Tabela 1 informa com maiores detalhes as seleções dos materiais científicos, de acordo com as plataformas de pesquisas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visão Geral do TUA

Atualmente, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, em inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) define que este transtorno agrupa o abuso e a dependência de álcool em uma mesma categoria^{1,16-19}. O diagnóstico do TUA considera a presença de três fatores centrais: a perda de controle, a abstinência e a tolerância frente aos efeitos do álcool. O padrão-ouro para o diagnóstico do TUA é o emprego do DSM-5¹.

Os fatores de risco para o TUA estão comumente associados com o desenvolvimento econômico, aspectos culturais, baixo nível de escolaridade, estigmatização social, violência doméstica, falhas terapêuticas aos tratamentos que objetivem a redução do consumo de álcool, características

Tabela 1: Lista quantitativa de materiais científicos selecionados para o presente estudo.

Plataformas de pesquisas	Selecionados		Excluídos*	
	N	%	n	%
NCBI/PUBMED	100	57,5	80	66,6
SciELO	30	17,2	20	16,6
Google Scholar	20	11,5	10	8,3
Science Direct	10	5,7	3	2,5
Scopus	2	1,1	0	0
Medline	10	5,7	5	4,2
LILACS	5	2,9	2	1,6
Total	174	100	120	100

*Estudos ou relatos de casos, correspondências, comentários, estudos não publicados e estudos que não apresentavam relações com o escopo da presente revisão foram excluídos.

genéticas, histórico familiar de TUA e maus-tratos na infância^{5,20-22}. Nesse aspecto, inúmeros desfechos, como por exemplo, hepatopatias¹⁹, doenças mentais e neurológicas^{14,19}, e baixa adesão terapêutica ao uso de fármacos indicados para a redução do consumo de álcool^{1,2} são evidentes.

O tratamento farmacológico do TUA visa retardar recidivas do consumo de álcool, bem como reduzir taxas de consumo em grandes escalas²³. Há três fármacos autorizados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA, em inglês, European Medicines Agency) e pelo órgão norte-americano administrador de drogas e alimentos (FDA, em inglês, Food and Drug Administration), para o tratamento do TUA: dissulfiram, naltrexona e acamprosato²⁴.

Outras formas de terapias para indivíduos com TUA são os grupos de ajuda mútua, que contribuem para a conscientização do alcoolista frente às condições deste transtorno, a partir de trocas de experiências pessoais. São representados principalmente pelos Alcoólicos Anônimos e Narcóticos Anônimos^{1,2}. Além disso, intervenções terapêuticas como terapia comportamental, manejo do estresse, controle de depressões e ansiedades, treinamentos de autocontrole, treinamentos de habilidades sociais, entre outras, são favoráveis^{1,2}. A desintoxicação alcoólica pode ser realizada em casos mais graves, mas o acompanhamento do paciente em clínicas especializadas é de vital importância nesse panorama². A associação das alternativas psicoterapêuticas com o tratamento farmacológico demonstra maior eficácia do que apenas um isoladamente¹.

Em razão da estrutura sociocultural e histórica do uso de bebidas alcoólicas em diversos países, a OMS definiu que o TUA é uma doença com agravos socialmente devastadores, bem como, dispendiosa em nível de recursos governamentais. O TUA leva à morbidade, mortalidade e invalidez, refletindo-se, assim, em um problema social bem definido. Nesse sentido, os danos causados pela ingestão de álcool estão entre os cinco fatores principais relacionados a doenças em geral, invalidez e morte^{1,2,4}. Além disso, o TUA é responsável pela ocupação de 9% a 32% dos leitos hospitalares, assim como está relacionado com aproximadamente 75% dos acidentes no trânsito²⁵. Este transtorno também favorece outras situações como desemprego, problemas físicos e mentais, criminalidade e violência^{1,5,6}. O impacto negativo do consumo de álcool em relação aos índices globais de doenças e agravos foi superado somente pela prática de sexo não seguro e a desnutrição infantil, mas ultrapassou o de muitas situações de risco tradicionais, como por exemplo, a falta de saneamento básico e o tabagismo²⁶. Esses dados recaem substancialmente em indivíduos que consomem

álcool de forma regular¹. Nesta realidade, existe uma relação importante entre o consumo de álcool e lesões acidentais^{5,27}.

A Classificação Internacional de Doenças, em sua 10ª Edição (CID-10), lista mais de 30 condições patológicas relacionadas ao consumo abusivo de substâncias alcoólicas²⁸. Adicionalmente, o uso de álcool tem sido relacionado a diversos transtornos mentais⁵. O TUA pode prejudicar o prognóstico e reduzir a adesão terapêutica aos tratamentos de desfechos como: o transtorno de ansiedade, a depressão, a esquizofrenia, o transtorno bipolar e o comportamento antissocial^{1,2,6}. Destacam-se também a predisposição de comportamento violento⁶, suicídios⁶ e a piora de crises epilêpticas preexistentes²⁹. No caso da hipertensão, o efeito da ingestão em excesso de álcool é particularmente nocivo³⁰. Além disso, existe uma associação similar no consumo de álcool e ocorrência de fibrilação atrial³¹. Em outra instância, a doença isquêmica cardíaca é favorecida pelo grande consumo de substâncias alcoólicas³². O uso de álcool também está relacionado com os eventos de acidentes vasculares cerebrais³³. O TUA possui implicações clínicas importantes no fígado e no pâncreas, como pode ser observado nos eventos de cirroses e pancreatites alcoólicas^{19,34,35}. Dependendo da frequência da ingestão de álcool, o dano hepático pode conduzir à chamada encefalopatia hepática. Nesta condição, há altas doses séricas de toxinas, devido à incapacidade detoxificante hepática, que pode resultar em citotoxicidade cerebral e evoluir para coma alcoólico^{19,36}. Outro agravo do TUA é a síndrome alcoólica fetal, oriunda da ingestão de álcool pela mãe no período pré-natal³⁶.

O TUA manifesta um elo de causalidade com o processo de carcinogênese em alguns órgãos^{37,38}. A ingestão elevada de álcool favorece o risco de câncer, num aspecto de dose-efeito³⁹. O transtorno leva a uma pior condição fisiológica e a um favorecimento para doenças devido ao comprometimento do sistema imune e de suas respostas inatas e adaptativas. Também existe uma forte relação entre o TUA e doenças infectocontagiosas^{5,19}. O TUA favorece a aquisição de infecções e indivíduos infectados por determinados agentes etiológicos exibem frequências maiores de ingestão de álcool. Em outras palavras, há uma relação dúbia entre o TUA e o risco de infecções⁹. Adicionalmente, o consumo de álcool tem um impacto negativo sobre diversas doenças infecciosas pré-existentes nos pacientes, entre as quais incluem-se a tuberculose⁴⁰, hepatites¹⁹, pneumonias⁴¹ e principalmente a AIDS^{6,9,42}. Por outro lado, o TUA está associado com o comportamento sexual de risco, incluindo múltiplos parceiros sexuais e o sexo desprotegido^{8,15}. Esta situação aumenta

as possibilidades de patologias infectocontagiosas transmitidas pela via sexual^{8-10,36,43-46}. Em um recente estudo transversal, conduzido com 365 vietnamitas HIV+ (71,0% do sexo masculino), foram observadas frequências de 67,2% de TUA e 82,0% de abuso esporádico de álcool. Foram encontrados percentuais relevantes para as variáveis como, ter tido mais do que dois parceiros sexuais no último ano (48,8%), não utilização de preservativos com parceiros sexuais iniciais (55,4%), casuais (38,3%) e profissionais do sexo (46,1%). Também foram verificadas associações estatísticas independentes entre o TUA, o aumento do risco de infecção pelo HIV e a redução dos níveis de saúde de pacientes atendidos em centros de tratamento para o HIV¹⁰. As interações complexas entre variáveis que influenciam o TUA e a progressão da infecção pelo HIV/AIDS estão expostas na Figura 1.

Coexistência entre TUA e HIV/AIDS

O HIV e o TUA são amplamente distribuídos no mundo todo, e estão associados com importantes taxas de morbidades e mortalidades. Nesse sentido, 5,9% de todas as mortes registradas em 2012 estavam relacionadas de forma direta ou indireta com o TUA, e, além disso, esse transtorno exerce relações com aproximadamente 200 doenças e danos à saúde. Com relação a AIDS, se estima que 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV/AIDS e 1,1 milhão apresentavam doenças associadas a AIDS no ano de 2015⁵. A presença do TUA compromete aspectos sociais, físicos e mentais assim como predispõe à infecção pelo HIV por reduzir a procura de cuidados em saúde e aumentar comportamentos sexuais de risco relacionados à desinibição social, ocasionando um aumento da frequência de transmissão e contaminação pelo HIV^{11,42,48}. Por exemplo, uma

pesquisa com delineamento transversal, conduzida na região Centro-Oeste do Brasil, identificou que mulheres profissionais do sexo (n = 402) apresentaram frequência de consumo de álcool igual a 88,5% e uma prevalência de 1,0% para o HIV⁴⁹. De forma adicional, o uso infrequente de preservativos foi relacionado independentemente com o uso diário de álcool (Odds Ratio (OR) = 11,02; Intervalo de Confiança (IC 95%): 1,84 - 65,92; p = 0,021) no estado de São Paulo⁵⁰. De forma mais ampliada, em metanálise, foram identificadas associações entre o consumo frequente de álcool e risco para infecções pelo HIV (Risco Relativo (RR) = 1,98; IC 95%: 1,59 - 2,47). Em uma análise estratificada por sexo, as associações para este comportamento foram de (RR: 2,01; IC 95%: 1,52 - 2,65) para homens e (RR = 1,92; IC 95%: 1,37 - 2,68) para mulheres. Nesse sentido, consumir substâncias alcoólicas antes das relações sexuais exerceu um risco significativo (RR = 1,87; IC 95%: 1,39 - 2,50)⁹. Diferentes estudos detectaram associações entre o consumo de álcool e risco para infecção pelo HIV (Tabela 2).

Dados epidemiológicos do ano de 2015 demonstram que aproximadamente 830.000 pessoas estavam infectadas pelo HIV e foram registradas 15.000 mortes no Brasil⁶¹. Com o aumento da expectativa de vida desses indivíduos, os dados também demonstram uma maior prevalência de comprometimentos neurológicos e comportamentais⁶². O aumento da frequência da utilização de drogas ilícitas e lícitas é em parte resultante deste contexto⁴⁵. A prevalência de consumo leve e moderado de álcool é aproximadamente de 2,5 vezes maior (50-60%) nos indivíduos com HIV/AIDS do que na população em geral (20-25%). O consumo crônico desta substância também assume taxas que

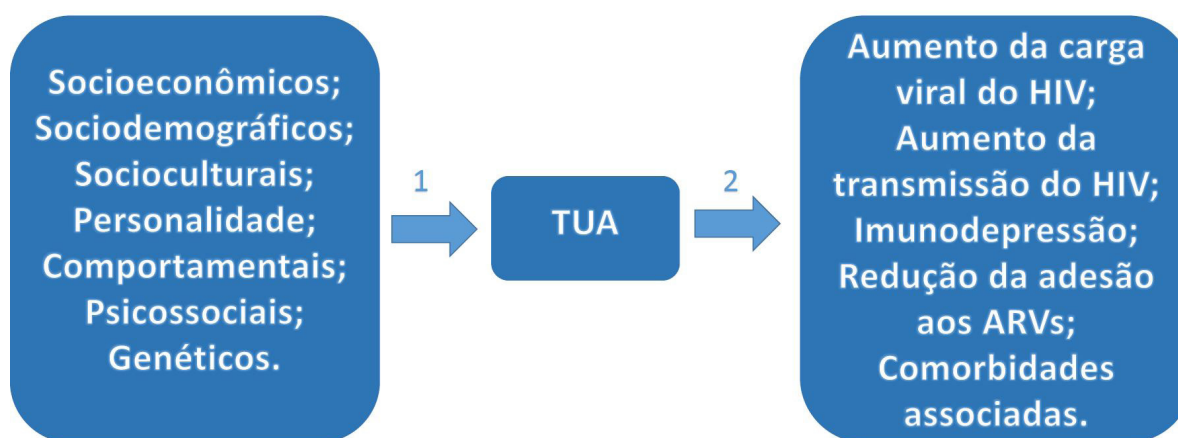


Figura 1: Relações entre fatores de risco para o TUA (1), e as implicações do TUA na infecção pelo HIV (2). Fonte: Figura confeccionada a partir das informações obtidas de WHO, (2015)⁵, Pandrea et al. (2010)⁷ e Probst et al. (2017)⁴⁷.

Tabela 2: Estudos que detectaram associações entre consumo de álcool e HIV.

Estudo	País	Nº amostral	Delimitação	Efeito (95% CI)
Figuroa et al. (1997) ⁵¹	Jamaica	333	Coorte	RR= 6,90 (1,53 - 31,00)
Chesney et al. (1998) ⁵²	EUA	337	Coorte	RR= 3,15 (2,42 - 3,88)
Kapiga et al. (1998) ⁵³	Tanzânia	1370	Coorte	RR= 2,43 (1,54 - 3,82)
Koblin et al. (2006) ⁵⁴	EUA	4078	Coorte	RR= 1,60 (1,22 - 2,09)
Zablotska et al. (2006) ⁵⁵	Uganda	6791	Coorte	RR= 1,77 (1,51 - 2,09)
Read et al. (2007) ⁵⁶	Austrália	78	Caso-controle	RR= 3,60 (1,10 - 11,40)
Baliunas et al. (2010) ⁹	Global	10 estudos*	Metanálise	RR= 1,77 (1,93 - 2,19)
Robbins et al. (2010) ⁵⁷	EUA	1074	Coorte	OR= 2,10 (1,32 - 3,35)
Abaynew et al. (2011) ⁵⁸	Etiópia	320	Caso-controle	OR= 3,55 (1,63 - 7,71)
Woolf-King et al. (2013) ⁵⁹	África Subsaariana	30 estudos*	Revisão sistemática	OR= 1,61 (1,44 - 1,80)
Silva et al. (2014) ⁶⁰	Brasil	1085	Coorte	OR= 2,50 (1,30 - 5,10)
Probst et al. (2017) ⁴⁷	África do Sul	25979	Transversal	RR= 1,94 (1,29 - 3,00)

RR: Risco Relativo; OR: Odds Ratio. *Metanálises.

são próximas do dobro em relação à população em geral^{7,9,12,13}.

Já a prevalência do TUA em casos de HIV/AIDS é de duas a quatro vezes maior do que em populações não infectadas⁶². Adicionalmente, esta medida varia de 8% a 41% em pacientes infectados^{63,64}. Outras evidências sugerem que essas taxas variam de 40 a 50%⁴⁶. Isto também resulta em maiores taxas de transmissão do HIV^{65,66}, redução da adesão aos ARVs^{11,15}, atraso no diagnóstico do HIV⁴², aumento do risco para infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)⁶⁷, aceleração de transtornos neurocognitivos⁶⁸, maior prevalência de transtornos mentais⁶⁹ e aumento geral de mortalidade¹⁵. O TUA pode afetar o curso clínico da evolução da AIDS^{7,46}. Nesse sentido, os efeitos da farmacocinética do álcool no organismo podem prejudicar o prognóstico da AIDS, como por exemplo, por meio de uma replicação viral mais dinâmica^{11,13,42,45,46}, redução dos índices de linfócitos CD4+^{13,46}, musculopatias¹³, distúrbios metabólicos¹³, alterações da composição corporal¹³ e comprometimento da atividade de ARVs^{11,42,45,46}.

Relações entre TUA e a Patogênese do HIV

Acredita-se que o álcool possa afetar de forma importante a dinâmica de replicação do HIV, aumentar a concentração viral no sêmen e na vagina, permitindo um maior risco de transmissão do HIV⁷. O álcool possui a capacidade de interagir com o sistema imunológico, e pode desencadear processos inflamatórios em pacientes HIV+, bem como ocasionar uma maior concentração de células dendríticas e linfócitos CD4+ em sítios de transmissão. Esta substância também afeta a microbiota vaginal, e com isso pode desencadear inflamações e potencializar a transmissão do HIV^{70,71}.

Evidências experimentais sugerem que a replicação do HIV em linfócitos CD4+ é acentuada quando em concomitância com o consumo de álcool^{7,11}.

Ocorre ainda uma reduzida capacidade de produção de interleucina (IL) - 2 em células obtidas após a ingestão de álcool. O aumento da replicação viral nos linfócitos CD4+ em consumidores de álcool também foi relacionado com a inibição de células CD8+^{7,72}.

Determinados tipos de HIV possuem a capacidade molecular de ligação em co-receptores (CCR5 e CXCR4). A exposição ao álcool aumenta a quantidade de células que expressam CXCR4, o que permite uma replicação viral mais intensa de cepas específicas que reconhecem este constituinte da membrana celular dos linfócitos⁷³. Nesse aspecto, evidências *in vitro* com células humanas, corroboram com o fato do álcool estimular a expressão de CXCR4⁷⁴. Os achados correspondentes ao co-receptor CXCR4, à exposição ao álcool e à dinâmica de replicação do HIV denotam um possível mecanismo pelo qual o consumo de álcool pode afetar a carga viral e, conseqüentemente, a evolução da infecção⁷.

A exposição aguda ao álcool reduz a síntese de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-1 β e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), tanto nos macrófagos pulmonares como nos monócitos⁷. O comprometimento destas respostas imunes dificulta o recrutamento de células de defesa para ambientes fisiológicos de infecção. A relevância destes problemas imunitários está bem consolidada na predisposição ao desenvolvimento de pneumonia bacteriana e enfermidades associadas^{7,75}. Adicionalmente, o consumo agudo de álcool também prejudica a ação de monócitos e macrófagos no reconhecimento antigênico, comprometendo a eficiência de respostas imunes adaptativas^{7,76}. Estudos experimentais com camundongos demonstraram que esta exposição está associada a uma doença pulmonar mais grave ocasionada pelo vírus respiratório sincicial, além de danos mais agressivos e perda progressiva da função das células T CD8 +^{77,78}. É também evidente a

redução da produção de citocinas, o que impacta nas funções das células apresentadoras de antígenos, prejudicando a resposta imunológica ao HIV⁷⁹. A exposição crônica ao álcool reduz o número destas células tanto na medula óssea como na circulação sanguínea e a expressão de proteínas relevantes para o sistema imunológico é suprimida, o que pode atenuar a apresentação antigênica e a ativação de linfócitos T⁸⁰. As reduções das populações celulares como células T CD4 +, CD8 + e natural killer (NK) já foram reportadas⁷. Em indivíduos com TUA, níveis elevados de imunoglobulinas têm sido detectados e estão relacionados com o aumento da incidência de eventos de auto-imunidade⁸¹. Este conjunto de informações demonstra que o álcool altera qualitativamente e quantitativamente os subconjuntos de moléculas e células que compõem o sistema imunológico, sendo este panorama importante na fisiopatogênese do HIV⁷.

O álcool exerce alterações em uma ampla gama de aspectos biológicos, entre os quais incluem-se aspectos nutricionais, oxidativos, endócrinos e o metabolismo em geral¹³. Os mecanismos bem estabelecidos de imunodepressão associados ao TUA têm sido entendidos como aspectos que dinamizam a predisposição do hospedeiro à infecção pelo HIV, comprometendo o aparato imune de controle da carga viral em níveis aceitáveis^{13,82}. Além disso, a perda do controle do sistema imune devido ao consumo crônico de álcool pode desencadear uma piora considerável na progressão da doença e ocasionar lesões teciduais importantes¹³. Nesse contexto, existem relatos de que o álcool favorece a entrada do HIV em leucócitos mononucleares do sangue periférico^{13,63} e células epiteliais orais⁸³. Adicionalmente, já foi demonstrado que o consumo agudo de álcool prejudica as funcionalidades linfocitárias e aumenta a replicação do HIV em células mononucleares isoladas¹³. Pesquisas experimentais em modelos animais de macaco Rhesus detectaram que o álcool potencializa a dinâmica de replicação do vírus da imunodeficiência símia (SIV)^{13,84,85}. A perda da capacidade imunológica de controle do HIV resulta no consequente aumento da viremia⁸⁶.

O manejo ineficaz da replicação viral pode ter amplos reflexos nas chances de aumento da taxa de transmissão entre os consumidores de álcool infectados pelo HIV¹³. Nesta linha, a carga do HIV é maior em pacientes com TUA (64.8% vs. 48.2%), conforme demonstrado em estudo transversal conduzido nos EUA⁸⁷. Nesse cenário, infecções oportunistas como a pneumonia podem potencializar a replicação viral, contribuindo assim para a progressão da AIDS⁷. Estes indivíduos apresentam diminuída capacidade de controlar a replicação viral durante infecções oportunistas.

A aceleração da replicação do HIV, particularmente em macrófagos alveolares e linfócitos CD4 +, aumenta as taxas de mutações virais com consequente efeito na resistência viral aos ARVs⁸⁸. Desta forma, variáveis que dificultam a prevenção eficiente ou o controle de infecções oportunistas são caracterizadas pelo fato de pôr em risco o paciente com HIV. O descontrole agudo do consumo de álcool tem sido amplamente evidenciado por prejudicar determinados fatores que são importantes no controle da infecção, entre os quais incluem-se o recrutamento de neutrófilos para o sítio da infecção¹³ e a inibição da resposta granulopoiética⁸⁹.

Em indivíduos HIV+, o TUA pode afetar o desempenho imunológico do sistema intestinal, hepático e cerebral na fase aguda da infecção¹³. As inflamações teciduais decorrentes podem favorecer infecções secundárias de patógenos oportunistas^{7,13}. Em modelos experimentais de roedores com encefalite por HIV foi verificado que a administração crônica de álcool estava associada com maior reação microglial, estresse oxidativo, viremia e neuroinflamação^{7,90}. Reduções do volume cerebral, detectados por evidências de neuroimagens, incluindo regiões como o manto cortical, córtex cingulado insular e anterior, tálamo, corpo caloso e sulcos frontais também foram associadas com o sinergismo entre a infecção pelo HIV e a administração crônica de álcool⁷. O contexto fisiológico de inflamações, estresse oxidativo, e alterações morfológicas cerebrais decorrentes da inter-relação entre álcool e HIV, refletem em alterações no desempenho neurocognitivo. Em pacientes HIV+, o consumo crônico de álcool foi relacionado com deficiências funcionais nas regiões cerebrais de velocidade motora e coordenação^{91,92}, memória⁹³, atenção⁹⁴, aprendizagem⁹⁴, transtornos neurocognitivos⁹⁵, depressão⁹⁶, lipodistrofia⁹⁷ e progressão acentuada de hepatopatias em pacientes co-infectados com HCV⁹⁸. Além disso, a coexistência entre TUA e HIV pode repercutir em efeitos negativos no tecido ósseo, adiposo, muscular e no sistema endócrino. Em alguns casos, são detectados eventos como osteopenia, osteoporose, fraturas ósseas, dislipidemia, resistência insulínica, síndromes metabólicas, lipodistrofia/lipotrofia, inflamações, estresse oxidativo, comprometimentos neurocomportamentais, doenças musculoesqueléticas e redução da massa corporal¹³. Destaca-se também uma associação maior entre evolução de fibrose hepática e pacientes infectados unicamente pelo HIV com TUA⁹⁹. Além disso, em um recente estudo longitudinal, o consumo pesado de álcool foi associado com reduzida adesão aos ARVs, fibrose hepática, aumento da carga viral do HIV e redução de linfócitos CD4+¹⁰⁰.

No cenário cerebral, há evidências de um contexto de relações bioquímicas entre os efeitos do álcool e a

infecção pelo HIV, como observado previamente em modelos experimentais de roedores^{101,102}. O álcool interage com a proteína HIV-1 Tat (Trans-Activator of Transcription) e isto resulta em um sinergismo para secreções de neurotransmissores (incluindo dopamina e glutamato), fatores apoptóticos e citocinas pró-inflamatórias cerebrais¹⁰²⁻¹⁰⁴. Mesmo com a adesão e eficiência dos ARVs, a proteína Tat pode persistir no organismo e pode reforçar os efeitos lesivos do álcool¹⁰⁵. Ademais, proteínas do HIV alteram a ação do álcool no nível cerebral por modificarem padrões de expressões gênicas de componentes dos sistemas de neurotransmissão, como por exemplo, o GABAérgico, glutamatérgico, dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico, podendo fortalecer o comportamento de consumo desta substância¹⁰⁶.

Relações entre TUA e Terapia com ARVs

O efetivo tratamento com ARVs requer a adoção de algumas medidas, como a retenção da terapia, a adesão satisfatória e a diminuição do consumo de

álcool^{42,107}. No entanto, diferentes estudos detectaram que o TUA reduz substancialmente a adesão aos ARVs^{11,15,108,109}. A Tabela 3 informa os estudos que detectaram associações neste sentido.

O TUA está relacionado com a redução da procura por serviços de saúde voltados para o manejo da AIDS¹³⁶. Nesse aspecto, em um estudo transversal, indivíduos com TUA e HIV+ foram significativamente associados com menores frequências de visitas ambulatoriais¹³⁷. Também existem evidências de um aumento nas frequências de hospitalizações em pacientes HIV+ com TUA¹³⁸⁻¹⁴². Achados de um estudo de coorte prospectivo, que avaliou 1171 pacientes HIV+ com TUA, refletem uma redução significativa no início terapêutico do uso de ARVs ao longo de seis meses¹⁴³. Outros estudos, com delineamentos transversais, encontraram conclusões semelhantes considerando o abuso do álcool esporádico¹⁰⁰ e a dependência de álcool⁴⁷. Em avaliação da taxa de seguimento de cuidados em clínicas de saúde, o consumo de álcool foi associado com a descontinuidade destes cuidados ($p=0,019$)¹⁴⁴.

Tabela 3: Estudos que detectaram associações entre consumo do álcool e não adesão aos ARVs.

Estudo	País	Nº amostral	Delineamento	Efeito (95% CI)
Tucker et al. (2003) ⁶⁴	EUA	1910	Coorte	OR= 2,7 (1,7 - 4,5)
Bonolo Pde et al. (2005) ¹¹⁰	Brasil	306	Coorte	RR= 2,27 (1,58 - 3,25)
Sodergard et al. (2006) ¹¹¹	Suécia	946	Transversal	OR= 1,80 (1,18 - 3,01)
Finucane et al. (2007) ¹¹²	EUA	197	Coorte	$p < 0,05$
Lazo et al. (2007) ¹¹³	EUA	1944	Coorte	OR= 1,47 (1,08 - 1,99)
Sullivan et al. (2007) ¹¹⁴	EUA	5887	Transversal	OR= 1,3 (1,10 - 1,50)
Leserman et al. (2008) ¹¹⁵	EUA	105	Transversal	OR= 1,08 (1,02 - 1,15)
Manfredi and Calza (2008) ¹¹⁶	Camarões	533	Caso-controle	$p < 0,05$
Parsons et al. (2008) ¹¹⁷	EUA	275	Ensaio clínico	$p = 0,001$
Roux et al. (2008) ¹¹⁸	França	276	Coorte	OR= 1,15 (1,08 - 1,23)
Beyene et al. (2009) ¹¹⁹	Etiópia	422	Transversal	$p = 0,003$
Kalichman et al. (2009) ¹²⁰	EUA	145	Transversal	$p < 0,05$
Plankey (2009) ¹²¹	EUA	1671	Coorte	OR= 4,37 (2,99 - 6,40)
Protopopescu et al. (2009) ¹²²	França	1010	Coorte	$p < 0,001$
Shacham et al. (2009) ¹²³	EUA	391	Transversal	$p = 0,025$
Silva et al. (2009) ¹²⁴	Brasil	412	Caso-controle	$p = 0,030$
Dahab et al. (2010) ¹²⁵	África do Sul	344	Coorte	OR= 15,36 (3,22 - 73,27)
Lehavot et al. (2011) ¹²⁶	EUA	224	Ensaio clínico	$p < 0,05$
Glass et al. (2010) ¹²⁷	Suíça	6709	Coorte	OR= 1,25 (1,10 - 1,43)
Lillie-Blanton et al. (2010) ¹²⁸	EUA	1354	Coorte	OR= 1,72 (1,10 - 2,70)
Michel et al. (2010) ¹²⁹	França	2340	Transversal	$p < 0,001$
Jaquet et al. (2010) ¹³⁰	Mali	2065	Transversal	OR= 4,70 (2,60 - 8,60)
Robbins et al. (2010) ⁵⁷	EUA	1074	Coorte	OR= 2,84 (1,77 - 4,55)
Venkatesh et al. (2010) ¹³¹	Índia	198	Transversal	OR= 3,93 (1,67 - 9,24)
Grierson et al. (2011) ¹³²	Austrália	1106	Transversal	OR= 1,14 (1,03 - 2,09)
Teixeira et al. (2013) ¹³³	Brasil	144	Coorte	OR= 3,29 (1,83-5,92)
Soares et al. (2015) ¹³⁴	Brasil	177	Transversal	$p = 0,041$
Magidson et al. (2016) ¹³⁵	Brasil, Zâmbia e Tailândia	749	Coorte	$p < 0,01$

RR: Risco Relativo; OR: Odds Ratio.

A forte associação entre baixa adesão aos ARVs e o consumo de álcool tem sido evidenciada em revisões sistemáticas^{42,95,96}. Nesse aspecto, consumidores de álcool apresentam de 50 a 60% menor probabilidade de adesão aos ARVs do que os abstêmios¹⁴. Os consumidores de álcool, comumente não são regrados com relação aos compromissos relacionados aos horários e doses corretas da utilização dos ARVs, o que dificulta o sucesso de tratamento^{11,52,95}. Mesmo em pacientes que apresentam adesão aos ARVs, o TUA está relacionado ao aumento da carga viral⁴⁶. Este transtorno atua comprometendo os níveis de linfócitos CD4+, como visualizado em um estudo de coorte longitudinal, onde a contagem de CD4+ foi significativamente reduzida ($p < 0,05$) em pacientes com TUA⁴⁶. Nesse sentido, as chances de pacientes com TUA apresentarem contagens CD4+ $< 500/\text{mm}^3$ são duas vezes maiores do que aqueles sem TUA^{45,46}. No Brasil, um estudo transversal demonstrou que indivíduos HIV+ dependentes de álcool apresentaram chances nove vezes maiores de contagens de CD4+ $\leq 200/\text{mm}^3$ ($p < 0,01$)¹⁴⁵. Nesta linha, as influências do TUA nas contagens de CD4+ e na carga viral podem explicar a dinâmica da infecção pelo HIV e as ineficazes respostas aos ARVs^{11,42}.

Há registros de que indivíduos HIV+ são mais predispostos a esquecerem ou utilizarem medicação ARV fora do período especificado pelo médico assistente¹⁴⁶. É de primordial importância enfatizar a necessidade de manejos apropriados para reduzir ou eliminar o consumo de álcool durante o tratamento com ARVs. Ainda, é relevante destacar que pacientes com TUA e HIV+ exibem em torno de quatro vezes menos reposta terapêutica aos ARVs do que quando comparados com abstêmios¹⁴⁷. Portanto, benefícios como carga viral reduzida e maiores contagens de linfócitos CD4+ são evidentes em pacientes abstêmios^{11,45}.

Em pacientes HIV+, as intervenções iniciais envolvidas no objetivo de reduzir as frequências do TUA são estruturais (políticas públicas para controlar e reduzir o acesso às substâncias alcoólicas) e psicoterapêuticas individuais (rastreamento, manejo e tratamento dinâmico do TUA)⁴⁵. Um ensaio clínico randomizado controlado evidenciou um efeito de intervenção significativo sobre o uso de álcool e a adesão aos ARVs, o que acabou impactando na redução da carga viral e no aumento da contagem de leucócitos CD4+ no seguimento de três meses, mas não se manteve em um período de 6 meses¹⁴⁸. Modulações em aspectos motivacionais exibiram um positivo impacto na redução do consumo de álcool, adesão aos ARVs e redução da carga viral entre pacientes com idades entre 16 e 25 anos

no período de 6 meses¹⁴⁹. Todavia, estes manejos podem não ser suficientemente adequados para controlar totalmente o consumo de álcool e de drogas, os quais afetam negativamente tanto a função cognitiva quanto a adesão aos ARVs⁵⁸. Nesse sentido, reitera-se que uma efetiva adesão aos ARVs está relacionada à abstenção do consumo de álcool^{42,150-153}. Portanto, o tratamento do TUA em pacientes com HIV é uma alternativa para melhorar o prognóstico geral dos pacientes^{11,42}. Nesse contexto, a naltrexona já foi estudada e apresentou resultados interessantes¹⁵⁴.

Outra informação importante é a de que o TUA acelera a progressão da AIDS, mesmo que os ARVs sejam utilizados de forma correta, afetando negativamente a absorção e o metabolismo destes medicamentos^{13,155}. Em adição a isso, este transtorno aumenta o risco de DSTs e de transmissão do HIV, e nesse cenário as chamadas “superinfecções ou coinfeções” podem ocorrer aumentando a probabilidade de resistência aos tratamentos medicamentosos¹⁵⁶. Os manejos adequados dos casos de infecções pelo HIV podem falhar em diferentes pontos relacionados ao tratamento, incluindo a incapacidade de envolver e reter os pacientes nos cuidados de saúde, a não adesão às medicações ARVs e resistência a estas terapias¹³. Desta forma, situações de comorbidades adicionais que podem potencialmente afetar o risco de transmissão, infecção, carga viral e progressão da doença são prevalentes em indivíduos com TUA e HIV+^{7,11,13}.

Relações Farmacológicas entre Álcool e ARVs

Muitos ARVs são metabolizados majoritariamente no âmbito hepático, e esta etapa farmacocinética é influenciada pelo consumo de álcool em indivíduos HIV+. As enzimas hepáticas que atuam na biotransformação do álcool também estão envolvidas na catálise das moléculas de ARVs (por exemplo, álcool desidrogenase, aldeído desidrogenase, xantina oxidase, epóxido hidrolase e isoenzimas do citocromo P450)^{7,157}. Portanto, os pacientes HIV+ que apresentam TUA e que estão sob terapia com ARVs são predispostos a interações farmacológicas que podem diminuir ou aumentar de forma inadequada os efeitos das moléculas de ARVs. Exemplificando, a disponibilidade plasmática do ARV abacavir, o qual é metabolizado principalmente pela enzima álcool desidrogenase, aumenta em aproximadamente 41% na presença de moléculas de álcool¹⁵⁸. O aumento da toxicidade e o desenvolvimento de danos hepáticos em pacientes que já estão sob o risco de desenvolver hepatopatias por etiologia da toxicidade direta do álcool é outra consequência potencial das interações medicamentosas⁷.

Os fármacos ARVs classificados como inibidores de protease (IPs) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs) são susceptíveis à potencialização do metabolismo hepático pela isoenzima CYP3A4⁷. A isoenzima CYP3A4, a qual pertence ao complexo citocromal P450, é responsável em grande parte pela metabolização dos ARVs^{159,160}. Nesse aspecto, o consumo crônico de álcool tem sido relacionado com a capacidade de induzir os níveis de expressão de CYP3A4, o que, por sua vez, pode afetar o metabolismo e, conseqüentemente, reduzir a eficácia do tratamento e potencializar a toxicidade^{45,161}. Além disso, a presença de TUA em indivíduos HIV+ tem demonstrado afetar significativamente as concentrações terapêuticas de ARVs plasmáticos, incluindo estavudina, lamivudina e nevirapina⁴⁵. O álcool interage de forma distinta com CYP3A4 na presença de diferentes tipos de IPs (tipo I: atazanavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir ou de tipo II: indinavir e ritonavir), conduzindo a efeitos diferenciais na afinidade molecular de ligação destes medicamentos à CYP3A4 e influenciando na EC50^{45,160}.

A isoenzima CYP3A4 é responsável por parte do metabolismo do álcool, sendo ativada de forma importante em consumos crônicos. O metabolismo do álcool resulta na produção de espécies reativas do oxigênio, as quais causam toxicidade em monócitos / macrófagos e astrócitos^{161,162}. Indivíduos HIV+ com TUA em tratamento com ARVs podem apresentar aumento de intoxicação, pois a isoenzima CYP3A4 atua no metabolismo de moléculas ARVs e também pode ser influenciada pelo álcool¹⁶³. As moléculas dos IPs ligam-se ao grupamento heme enzimático da CYP3A4¹⁶⁴. A dinâmica de ligação e a inibição de CYP3A4 com estes fármacos podem ter importantes implicações no metabolismo e conseqüentemente no sucesso terapêutico de pacientes com TUA e HIV+. Estudos já demonstraram que 20 mM de álcool diminuem significativamente o metabolismo do nelfinavir. Há uma substancial necessidade de avaliar os efeitos do álcool sobre respostas variáveis aos ARVs, o que possibilitaria a criação de intervenções inovadoras, passíveis de serem úteis nos ajustes de doses necessárias para indivíduos HIV+ com TUA^{7,45}. Nesse aspecto, como a via de metabolização CYP é comum entre ARVs e álcool, esta etapa farmacocinética é importante balizadora de interações medicamentosas em indivíduos HIV+ que utilizam álcool. Ademais, a concomitância entre ARVs e fármacos para tratar o TUA, em pacientes em tratamento, pode afetar as atividades das enzimas pertencentes ao citocromo P450⁴⁵.

Nesse contexto, a elevada biotransformação molecular de ARVs resultará em níveis medicamentosos subterapêuticos em pacientes HIV+ com TUA, o que está intimamente associado a cargas virais não controladas. Este quadro ainda é pouco observado, pois o acompanhamento rotineiro dos índices de ARVs é incomum em regimes terapêuticos de HIV⁷. Este transtorno está frequentemente associado à cirrose e disfunção hepática, devido à toxicidade ocasionada pelo comprometimento da bioconversão farmacológica do álcool e dos ARVs. Dois medicamentos ARVs caracterizados por toxicidade hepática são a nevirapina e o ritonavir, portanto, é imprescindível tomar precauções ao prescrevê-los a pacientes com TUA^{165,166}. É de suma relevância que todos os agentes ARVs sejam administrados com atenção e as funções hepáticas devem ser averiguadas de forma adequada para conferir segurança ao regime terapêutico em pacientes com TUA⁷.

Adicionalmente, a eficiência da terapia com ARVs é prejudicada pela presença de TUA, HIV e co-infecções com os vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV)^{167,168}. Nesses indivíduos, a incidência de toxicidade hepática aos ARVs é mais acentuada^{166,169}. A restauração da contagem de linfócitos CD4+ também é desfavorecida em pacientes co-infectados pelo HCV¹⁷⁰. Além disso, um efeito adverso bem estabelecido do ARV (didanosina) em indivíduos com TUA e HIV+ é a pancreatite. Portanto, este ARV não deve ser o de escolha em pacientes com TUA. A neuropatia periférica é outro desfecho indesejável proveniente da concomitância entre TUA e ARVs (zalcitabina e estavudina)⁷. Há também uma maior propensão para cardiopatias em situações de interação entre TUA, HIV e ARVs¹⁷¹.

Dado o nosso conhecimento, há poucos estudos disponíveis na literatura que objetivaram avaliar o contexto de interações farmacológicas entre ARV e medicamentos utilizados no tratamento do TUA. Nesse panorama, há evidências conflitantes entre interações farmacológicas do dissulfiram e ARVs. Por exemplo, dados de um estudo piloto, conduzido nos EUA, sugerem que é seguro a concomitância entre esses medicamentos¹⁷². Além disso, em um estudo mais robusto metodologicamente, foi denotado que o dissulfiram não interferiu de forma significativa na farmacologia dos ARVs, porém fármacos como efavirenz e atazanavir afetam o processo de ação do dissulfiram¹⁷³. Outro fármaco utilizado no tratamento do TUA, a naltrexona, aparentemente não interage farmacologicamente com ARVs¹⁷⁴. Mais estudos que visem avaliar este cenário serão importantes para que se estabeleça um melhor conhecimento, que permita uma

melhor condução clínica dos pacientes com TUA infectados pelo HIV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TUA é uma condição que ocasiona importantes repercussões deletérias na sociedade. Nesse cenário, são observados inúmeros agravos no estado de saúde dos indivíduos que consomem grandes quantidades de substâncias alcoólicas. É fundamental destacar a relação entre TUA e a infecção pelo HIV, visto o comportamento sexual de risco associado. Por outro lado, é evidente na literatura a relação entre indivíduos HIV+ e este transtorno. Nesse sentido, o *screening* do TUA em pacientes submetidos ao tratamento com ARVs é de grande relevância para o benefício da

terapia e melhora do prognóstico da AIDS. Portanto, a compreensão sobre aspectos relacionados a este transtorno e o seu impacto nos processos fisiopatológicos do HIV, na adesão e nas interferências farmacológicas aos ARVs é de fundamental importância para a criação de políticas públicas que visem aprimorar o tratamento destes pacientes.

Agradecimentos

Os autores agradecem as sugestões fornecidas pelos professores Dra. Ivana Grivicich (Universidade Luterana do Brasil - ULBRA) e Dr. José Artur Bogo Chies (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS).

REFERÊNCIAS

- Connor JP, Haber PS, Hall WD. Alcohol use disorders. *Lancet*. 2016;387(10022):988-98. PMID:26343838. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00122-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00122-1).
- Friedmann PD. Alcohol use in adults. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1655-6. PMID:23614598.
- World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO) data: Global Information System on Alcohol and Health (GISAH). WHO; 2017. [cited 2017 Aug 2]. Available from: <http://www.who.int/gho/alcohol/en/>
- World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. WHO; 2014. [cited 2017 Aug 2]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization (WHO). Media centre: alcohol. WHO; 2015. [cited 2017 Aug 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/>
- Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011;34(2):135-43. PMID:22330211.
- Pandrea I, Happel KI, Amedee AM, Bagby GJ, Nelson S. Alcohol's role in HIV transmission and disease progression. *Alcohol Res Health*. 2010;33(3):203-18. PMID:23584062.
- Crane HM, Nance RM, Merrill JO, Hutton H, Chander G, McCaul ME, et al. Not all non-drinkers with HIV are equal: demographic and clinical comparisons among current non-drinkers with and without a history of prior alcohol use disorders. *AIDS Care*. 2017;29(2):177-84. PMID:27482893. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2016.1204418>.
- Baliunas D, Rehm J, Irving H, Shuper P. Alcohol consumption and risk of incident human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis. *Int J Public Health*. 2010;55(3):159-66. PMID:19949966. <http://dx.doi.org/10.1007/s00038-009-0095-x>.
- Tran BX, Nguyen LH, Nguyen CT, Phan HT, Latkin CA. Alcohol abuse increases the risk of HIV infection and diminishes health status of clients attending HIV testing services in Vietnam. *Harm Reduct J*. 2016;13(1):6. PMID:26879232. <http://dx.doi.org/10.1186/s12954-016-0096-z>.
- Williams EC, Hahn JA, Saitz R, Bryant K, Lira MC, Samet JH. Alcohol Use and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection: Current Knowledge, Implications, and Future Directions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(10):2056-72. PMID:27696523. <http://dx.doi.org/10.1111/acer.13204>.
- Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Burnam MA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol*. 2002;63(2):179-86. PMID:12033694. <http://dx.doi.org/10.15288/jsa.2002.63.179>.
- Molina PE, Bagby GJ, Nelson S. Biomedical consequences of alcohol use disorders in the HIV-infected host. *Curr HIV Res*. 2014;12(4):265-75. PMID:25053365. <http://dx.doi.org/10.2174/1570162X12666140721121849>.
- Chibanda D, Benjamin L, Weiss HA, Abas M. Mental, neurological, and substance use disorders in people living with HIV/AIDS in low- and middle-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(Suppl 1):S54-67. PMID:25117961. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000000258>.
- Armstrong ML, LaPlante AM, Altice FL, Copenhaver M, Molina PE. Advancing Behavioral HIV prevention: adapting an evidence-based intervention for people living with HIV and alcohol use disorders. *AIDS Res Treat*. 2015;2015:879052.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), National Institutes of Health (NIH). Alcohol use disorder: a comparison between DSM-IV and DSM-5. NIAAA:NIH; 2016. [cited 2017 Aug 2]. Available from: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/dsmfactsheet/dsmfact.pdf>
- American Psychiatric Publishing (APA). Substance-related and addictive disorder. [cited 2017 Aug 2]. Available from: https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/DSM/APA_DSM-5-Substance-Use-Disorder.pdf
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). [cited 2017 Aug 2]. Available from: <http://www.niaaa.nih.gov/>

19. Gitto S, Golfieri L, Caputo F, Grandi S, Andreone P. Multidisciplinary view of alcohol use disorder: from a psychiatric illness to a major liver disease. *Biomolecules*. 2016;6(1):11. PMID:26784248. <http://dx.doi.org/10.3390/biom6010011>.
20. Keyes KM, Hasin DS. Socio-economic status and problem alcohol use: the positive relationship between income and the DSM-IV alcohol abuse diagnosis. *Addiction*. 2008;103(7):1120-30. PMID:18494841. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02218.x>.
21. Latendresse SJ, Rose RJ, Viken RJ, Pulkkinen L, Kaprio J, Dick DM. Parenting mechanisms in links between parents' and adolescents' alcohol use behaviors. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(2):322-30. PMID:18162066. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00583.x>.
22. Shin SH, Edwards E, Heeren T, Amodeo M. Relationship between multiple forms of maltreatment by a parent or guardian and adolescent alcohol use. *Am J Addict*. 2009;18(3):226-34. PMID:19340641. <http://dx.doi.org/10.1080/10550490902786959>.
23. Carmen B, Angeles M, Ana M, María AJ. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004;99(7):811-28. PMID:15200577. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00763.x>.
24. Erdozain AM, Callado LF. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. *Adicciones*. 2014;26(4):360-70. PMID:25578004. <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.40>.
25. Bau CHD. Estado atual e perspectivas da genética e epidemiologia do alcoolismo. *Cien Saude Colet*. 2002;7(1):183-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000100017>.
26. World Health Organization (WHO). Global health risks. mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO; 2009. [cited 2017 Aug 2]. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf
27. Taylor B, Irving HM, Kanteres F, Room R, Borges G, Cherpitel C, et al. The more you drink, the harder you fall: a systematic review and meta-analysis of how acute alcohol consumption and injury or collision risk increase together. *Drug Alcohol Depend*. 2010;110(1-2):108-16. PMID:20236774. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.02.011>.
28. World Health Organization (WHO). International classification of diseases and related health problems. WHO; 2016. [cited 2017 Aug 2]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#F10-F19>
29. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010;51(7):1177-84. PMID:20074233. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x>.
30. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2009;104(12):1981-90. PMID:19804464. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02694.x>.
31. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(6):706-12. PMID:21461366. <http://dx.doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833a1947>.
32. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation*. 2007;116(11):1306-17. PMID:17846344. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678375>.
33. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010;10(1):258. PMID:20482788. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-258>.
34. Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol consumption in demographic subpopulations: an epidemiologic overview. *Alcohol Res*. 2016;38(1):7-15. PMID:27159807.
35. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45. PMID:20636661. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>.
36. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9662):492-501. PMID:19168210. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X).
37. Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, Greenfield TK, Rey G, Kerr WC, et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health*. 2013;103(4):641-8. PMID:23409916. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2012.301199>.
38. Touvier M, Druesne-Pecollo N, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Galan P, Hercberg S, et al. Demographic, socioeconomic, disease history, dietary and lifestyle cancer risk factors associated with alcohol consumption. *Int J Cancer*. 2014;134(2):445-59. PMID:23824873. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28365>.
39. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004;38(5):613-9. PMID:15066364. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2003.11.027>.
40. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(1):289. PMID:18702821. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-8-289>.
41. Mehta AJ. Alcoholism and critical illness: a review. *World J Crit Care Med*. 2016;5(1):27-35. PMID:26855891. <http://dx.doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.27>.
42. Azar MM, Springer SA, Meyer JP, Altice FL. 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;112(3):178-93. PMID:20705402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.06.014>.

43. Samokhvalov AV, Popova S, Room R, Ramonas M, Rehm J. Disability associated with alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(11):1871-8. PMID:20662803. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01275.x>.
44. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Ravignone M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009;68(12):2240-6. PMID:19394122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.03.041>.
45. Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):343-55. PMID:25539046. <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2015.996546>.
46. Samet JH, Cheng DM, Libman H, Nunes DP, Alperen JK, Saitz R. Alcohol consumption and HIV disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(2):194-9. PMID:17667330. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318142aabb>.
47. Probst C, Simbayi LC, Parry CDH, Shuper PA, Rehm J. Alcohol use, socioeconomic status and risk of HIV infections. *AIDS Behav*. 2017;21(7):1926-37. PMID:28352982. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-017-1758-x>.
48. Fisher JC, Bang H, Kapiga SH. The association between HIV infection and alcohol use: a systematic review and meta-analysis of African studies. *Sex Transm Dis*. 2007;34(11):856-63. PMID:18049422. <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318067b4fd>.
49. Fernandes FR, Mousquer GJ, Castro LS, Puga MA, Tanaka TS, Rezende GR, et al. HIV seroprevalence and high-risk sexual behavior among female sex workers in Central Brazil. *AIDS Care*. 2014;26(9):1095-9. PMID:24617659. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2014.894609>.
50. Reis RK, Melo ES, Gir E. Factors associated with inconsistent condom use among people living with HIV/Aids. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(1):40-6. PMID:26871214.
51. Figueroa JP, Ward E, Morris J, Brathwaite AR, Peruga A, Blattner W, et al. Incidence of HIV and HTLV-1 infection among sexually transmitted disease clinic attenders in Jamaica. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(3):232-7. PMID:9257658. <http://dx.doi.org/10.1097/00042560-199707010-00007>.
52. Chesney MA, Barrett DC, Stall R. Histories of substance use and risk behavior: precursors to HIV seroconversion in homosexual men. *Am J Public Health*. 1998;88(1):113-6. PMID:9584015. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.88.1.113>.
53. Kapiga SH, Lyamuya EF, Lwihula GK, Hunter DJ. The incidence of HIV infection among women using family planning methods in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS*. 1998;12(1):75-84. PMID:9456257. <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-199801000-00009>.
54. Koblin BA, Husnik MJ, Colfax G, Huang Y, Madison M, Mayer K, et al. Risk factors for HIV infection among men who have sex with men. *AIDS*. 2006;20(5):731-9. PMID:16514304. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000216374.61442.55>.
55. Zablotska IB, Gray RH, Serwadda D, Nalugoda F, Kigozi G, Sewankambo N, et al. Alcohol use before sex and HIV acquisition: a longitudinal study in Rakai, Uganda. *AIDS*. 2006;20(8):1191-6. PMID:16691071. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000226960.25589.72>.
56. Read TR, Hocking J, Sinnott V, Hellard M. Risk factors for incident HIV infection in men having sex with men: a case-control study. *Sex Health*. 2007;4(1):35-9. PMID:17382036. <http://dx.doi.org/10.1071/SH06043>.
57. Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, Jackson KE, Sax PE, Meigs JB, et al. Predicting virologic failure in an HIV clinic. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):779-86. PMID:20121574.
58. Abaynew Y, Deribew A, Deribe K. Factors associated with late presentation to HIV/AIDS care in South Wollo Zone Ethiopia: a case-control study. *AIDS Res Ther*. 2011;8(1):8. PMID:21356115. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-6405-8-8>.
59. Woolf-King SE, Steinmaus CM, Reingold AL, Hahn JA. An update on alcohol use and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: meta-analysis and future research directions. *Int J Alcohol Drug Res*. 2013;2(1):99-110. <http://dx.doi.org/10.7895/ijadr.v2i1.45>.
60. Silva AP, Greco M, Fausto MA, Greco DB, Carneiro M. Risk factors associated with HIV infection among male homosexuals and bisexuals followed in an open cohort study: project Horizonte, Brazil (1994-2010). *PLoS One*. 2014;9(10):e109390. PMID:25279670. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109390>.
61. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). HIV and AIDS estimates (2015). UNAIDS; 2015. [cited 2017 Aug 2]. Available from: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil/>
62. Petry NM. Alcohol use in HIV patients: what we don't know may hurt us. *Int J STD AIDS*. 1999;10(9):561-70. PMID:10492422. <http://dx.doi.org/10.1258/0956462991914654>.
63. Cook RL, Sereika SM, Hunt SC, Woodward WC, Erlen JA, Conigliaro J. Problem drinking and medication adherence among persons with HIV infection. *J Gen Intern Med*. 2001;16(2):83-8. PMID:11251758. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1497.2001.00122.x>.
64. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 2003;114(7):573-80. PMID:12753881. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00093-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00093-7).
65. Shuper PA, Joharchi N, Irving H, Rehm J. Alcohol as a correlate of unprotected sexual behavior among people living with HIV/AIDS: review and meta-analysis. *AIDS Behav*. 2009;13(6):1021-36. PMID:19618261. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-009-9589-z>.
66. Woolf SE, Maisto SA. Alcohol use and risk of HIV infection among men who have sex with men. *AIDS Behav*. 2009;13(4):757-82. PMID:18236149. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-007-9354-0>.
67. Cheng DM, Nunes D, Libman H, Vidaver J, Alperen JK, Saitz R, et al. Impact of hepatitis C on HIV progression in adults with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(5):829-36. PMID:17403066. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00381.x>.

68. Anand P, Springer SA, Copenhaver MM, Altice FL. Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship. *AIDS Behav.* 2010;14(6):1213-26. PMID:20232242. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-010-9684-1>.
69. RachBeisel J, Scott J, Dixon L. Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research. *Psychiatr Serv.* 1999;50(11):1427-34. PMID:10543851. <http://dx.doi.org/10.1176/ps.50.11.1427>.
70. Coleman JS, Hitti J, Bukusi EA, Mwachari C, Muliro A, Nguti R, et al. Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts. *AIDS.* 2007;21(6):755-9. PMID:17413697. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e328012b838>.
71. Rebbapragada A, Howe K, Wachih C, Pettengell C, Sunderji S, Huibner S, et al. Bacterial vaginosis in HIV-infected women induces reversible alterations in the cervical immune environment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49(5):520-2. PMID:18989228. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318189a7ca>.
72. Bagasra O, Kajdacsy-Balla A, Lischner HW, Pomerantz RJ. Alcohol intake increases human immunodeficiency virus type 1 replication in human peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis.* 1993;167(4):789-97. PMID:8450242. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/167.4.789>.
73. Liu X, Zha J, Nishitani J, Chen H, Zack JA. HIV-1 infection in peripheral blood lymphocytes (PBLs) exposed to alcohol. *Virology.* 2003;307(1):37-44. PMID:12667812. [http://dx.doi.org/10.1016/S0042-6822\(02\)00031-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0042-6822(02)00031-4).
74. Chen H, Zha J, Gowans RE, Camargo P, Nishitani J, McQuirter JL, et al. Alcohol enhances HIV type 1 infection in normal human oral keratinocytes by up-regulating cell-surface CXCR4 coreceptor. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20(5):513-9. PMID:15186526. <http://dx.doi.org/10.1089/088922204323087769>.
75. Boehm SL 2ND, Peden L, Chang R, Harris RA, Blednov YA. Deletion of the fyn-kinase gene alters behavioral sensitivity to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27(7):1033-40. PMID:12878908. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ALC.0000075822.80583.71>.
76. Szabo G, Catalano D, White B, Mandrekar P. Acute alcohol consumption inhibits accessory cell function of monocytes and dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(5):824-8. PMID:15166660. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ALC.0000127104.80398.9B>.
77. Jerrells TR, Pavlik JA, DeVasure J, Vidlak D, Costello A, Strachota JM, et al. Association of chronic alcohol consumption and increased susceptibility to and pathogenic effects of pulmonary infection with respiratory syncytial virus in mice. *Alcohol.* 2007;41(5):357-69. PMID:17889312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.07.001>.
78. Meyerholz DK, Edsen-Moore M, McGill J, Coleman RA, Cook RT, Legge KL. Chronic alcohol consumption increases the severity of murine influenza virus infections. *J Immunol.* 2008;181(1):641-8. PMID:18566431. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.1.641>.
79. Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(5):846-54. PMID:17386065. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00377.x>.
80. Siggins RW, Bagby GJ, Molina P, Dufour J, Nelson S, Zhang P. Alcohol exposure impairs myeloid dendritic cell function in rhesus macaques. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(9):1524-31. PMID:19485975. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00980.x>.
81. Cook CC, Tarbet H, Ball D. Classically intoxicated: correlations between quantity of alcohol consumed and alcohol related problems in a classical Greek text. *BMJ.* 2007;335(7633):1302-4. PMID:18156239. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39420.333565.BE>.
82. Marcondes MC, Watry D, Zandonatti M, Flynn C, Taffe MA, Fox H. Chronic alcohol consumption generates a vulnerable immune environment during early SIV infection in rhesus macaques. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(9):1583-92. PMID:18616669. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00730.x>.
83. Zheng J, Yang OO, Xie Y, Campbell R, Chen IS, Pang S. Ethanol stimulation of HIV infection of oral epithelial cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(4):1445-53. PMID:15602121. <http://dx.doi.org/10.1097/01.qai.0000129572.13008.db>.
84. Bagby GJ, Zhang P, Purcell JE, Didier PJ, Nelson S. Chronic binge ethanol consumption accelerates progression of simian immunodeficiency virus disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(10):1781-90. PMID:17010145. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00211.x>.
85. Molina PE, McNurlan M, Rathmacher J, Lang CH, Zambell KL, Purcell J, et al. Chronic alcohol accentuates nutritional, metabolic, and immune alterations during asymptomatic simian immunodeficiency virus infection. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(12):2065-78. PMID:17117972. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00252.x>.
86. Pahar B, Amedee AM, Thomas J, Dufour JP, Zhang P, Nelson S, et al. Effects of alcohol consumption on antigen-specific cellular and humoral immune responses to SIV in rhesus macaques. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(4):332-41. PMID:23799411. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829f6dca>.
87. Conigliaro J, Gordon AJ, McGinnis KA, Rabeneck L, Justice AC. How harmful is hazardous alcohol use and abuse in HIV infection: do health care providers know who is at risk? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33(4):521-5. PMID:12869842. <http://dx.doi.org/10.1097/00126334-200308010-00014>.
88. Segal LN, Methe BA, Nolan A, Hoshino Y, Rom WN, Dawson R, et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(3):282-7. PMID:21653529. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.201006-044WR>.
89. Siggins RW, Melvan JN, Welsh DA, Bagby GJ, Nelson S, Zhang P. Alcohol suppresses the granulopoietic response to pulmonary Streptococcus pneumoniae infection with enhancement of STAT3 signaling. *J Immunol.* 2011;186(7):4306-13. PMID:21357267. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1002885>.
90. Potula R, Haorah J, Knipe B, Leibhart J, Chrastil J, Heilman D, et al. Alcohol abuse enhances neuroinflammation

- and impairs immune responses in an animal model of human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am J Pathol.* 2006;168(4):1335-44. PMID:16565506. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2006.051181>.
91. Fama R, Eisen JC, Rosenbloom MJ, Sassoon SA, Kemper CA, Deresinski S, et al. Upper and lower limb motor impairments in alcoholism, HIV infection, and their comorbidity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(6):1038-44. PMID:17403062. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00385.x>.
92. Rothlind JC, Greenfield TM, Bruce AV, Meyerhoff DJ, Flenniken DL, Lindgren JA, et al. Heavy alcohol consumption in individuals with HIV infection: effects on neuropsychological performance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(1):70-83. PMID:15686610. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617705050095>.
93. Fama R, Rosenbloom MJ, Sassoon SA, Thompson MA, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Remote semantic memory for public figures in HIV infection, alcoholism, and their comorbidity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(2):265-76. PMID:21121935. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01342.x>.
94. Sassoon SA, Fama R, Rosenbloom MJ, O'Reilly A, Pfefferbaum A, Sullivan EV. Component cognitive and motor processes of the digit symbol test: differential deficits in alcoholism, HIV infection, and their comorbidity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(8):1315-24. PMID:17550370. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00426.x>.
95. Green JE, Saveanu RV, Bornstein RA. The effect of previous alcohol abuse on cognitive function in HIV infection. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):249-54. PMID:14754773. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.249>.
96. Sullivan LE, Saitz R, Cheng DM, Libman H, Nunes D, Samet JH. The impact of alcohol use on depressive symptoms in human immunodeficiency virus-infected patients. *Addiction.* 2008;103(9):1461-7. PMID:18637000. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02245.x>.
97. Cheng DM, Libman H, Briden C, Saitz R, Samet JH. Alcohol consumption and lipodystrophy in HIV-infected adults with alcohol problems. *Alcohol.* 2009;43(1):65-71. PMID:19185212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2008.09.004>.
98. Simon D, Michita RT, Beria JU, Tietzmann DC, Stein AT, Lunge VR. Alcohol misuse and illicit drug use are associated with HCV/HIV co-infection. *Epidemiol Infect.* 2014;142(12):2616-23. PMID:24512701. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268814000041>.
99. Kim HN, Crane HM, Rodriguez CV, Van Rompaey S, Mayer KH, Christopoulos K, et al. The role of current and historical alcohol use in hepatic fibrosis among HIV-infected individuals. *AIDS Behav.* 2017;21(7):1878-84. PMID:28035496. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-016-1665-6>.
100. Kahler CW, Liu T, Cioe PA, Bryant V, Pinkston MM, Kojic EM, et al. Direct and indirect effects of heavy alcohol use on clinical outcomes in a longitudinal study of HIV patients on art. *AIDS Behav.* 2017;21(7):1825-35. PMID:27392417. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-016-1474-y>.
101. Sarkar S, Mao X, Liu C, Chang SL. Age- and ethanol concentration-dependent effects of acute binge drinking in the HIV-1 transgenic rat. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(Suppl 1):E70-8. PMID:22823339. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01860.x>.
102. Flora G, Pu H, Lee YW, Ravikumar R, Nath A, Hennig B, et al. Proinflammatory synergism of ethanol and HIV-1 Tat protein in brain tissue. *Exp Neurol.* 2005;191(1):2-12. PMID:15589507. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.007>.
103. Neri E, Musante V, Pittaluga A. Effects of the HIV-1 viral protein TAT on central neurotransmission: role of group I metabotropic glutamate receptors. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82:339-56. PMID:17678970. [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)82018-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(07)82018-6).
104. Scheller C, Arendt G, Nolting T, Antke C, Sopper S, Maschke M, et al. Increased dopaminergic neurotransmission in therapy-naive asymptomatic HIV patients is not associated with adaptive changes at the dopaminergic synapses. *J Neural Transm (Vienna).* 2010;117(6):699-705. PMID:20454983. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0415-6>.
105. Lawson MA, Kelley KW, Dantzer R. Intracerebroventricular administration of HIV-1 Tat induces brain cytokine and indoleamine 2,3-dioxygenase expression: a possible mechanism for AIDS comorbid depression. *Brain Behav Immun.* 2011;25(8):1569-75. PMID:21620953. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.006>.
106. Wingo T, Nesil T, Chang SL, Li MD. Interactive effects of ethanol and HIV-1 proteins on novelty-seeking behaviors and addiction-related gene expression. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(10):2102-13. PMID:27650554. <http://dx.doi.org/10.1111/acer.13206>.
107. Granich RM, Gilks CF, Dye C, Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet.* 2009;373(9657):48-57. PMID:19038438. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61697-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61697-9).
108. Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, Simoni JM. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(2):180-202. PMID:19668086. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181b18b6e>.
109. Vagenas P, Azar MM, Copenhaver MM, Springer SA, Molina PE, Altice FL. The impact of alcohol use and related disorders on the hiv continuum of care: a systematic review. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(4):421-36. PMID:26412084. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-015-0285-5>.
110. Bonolo PF, César CC, Acúrcio FA, Ceccato MGB, Padua CAM, Álvares J, et al. Non-adherence among patients initiating antiretroviral therapy: a challenge for health professionals in Brazil. *AIDS.* 2005;19(Suppl 4):S5-13. PMID:16249654. <http://dx.doi.org/10.1097/01.aids.0000191484.84661.2b>.
111. Södergård B, Halvarsson M, Tully MP, Mindouri S, Nordstrom ML, Lindback S, et al. Adherence to treatment in Swedish HIV-infected patients. *J Clin Pharm Ther.*

- 2006;31(6):605-16. PMID:17176366. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00782.x>.
112. Finucane MM, Samet JH, Horton NJ. Translational methods in biostatistics: linear mixed effect regression models of alcohol consumption and HIV disease progression over time. *Epidemiol Perspect Innov.* 2007;4(1):8. PMID:17880699. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-5573-4-8>.
113. Lazo M, Gange SJ, Wilson TE, Anastos K, Ostrow DG, Witt MD, et al. Patterns and predictors of changes in adherence to highly active antiretroviral therapy: longitudinal study of men and women. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1377-85. PMID:17968839. <http://dx.doi.org/10.1086/522762>.
114. Sullivan PS, Campsmith ML, Nakamura GV, Begley EB, Schulden J, Nakashima AK. Patient and regimen characteristics associated with self-reported nonadherence to antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2007;2(6):e552. PMID:17579723. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0000552>.
115. Leserman J, Ironson G, O'Cleirigh C, Fordiani JM, Balbin E. Stressful life events and adherence in HIV. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22(5):403-11. PMID:18373416. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2007.0175>.
116. Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS.* 2008;19(2):99-105. PMID:18334062. <http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2007.007076>.
117. Parsons JT, Rosof E, Mustanski B. Medication adherence mediates the relationship between adherence self-efficacy and biological assessments of HIV health among those with alcohol use disorders. *AIDS Behav.* 2008;12(1):95-103. PMID:17503172. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-007-9241-8>.
118. Roux P, Carrieri MP, Villes V, Dellamonica P, Poizot-Martin I, Ravaux I, et al. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addiction.* 2008;103(11):1828-36. PMID:18778390. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02323.x>.
119. Beyene KA, Gedif T, Gebre-Mariam T, Engidawork E. Highly active antiretroviral therapy adherence and its determinants in selected hospitals from south and central Ethiopia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(11):1007-15. PMID:19650153. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1814>.
120. Kalichman SC, Amaral CM, White D, Swetsze C, Pope H, Kalichman MO, et al. Prevalence and clinical implications of interactive toxicity beliefs regarding mixing alcohol and antiretroviral therapies among people living with HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23(6):449-54. PMID:19413503. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2008.0184>.
121. Plankey M, Bacchetti P, Jin C, Grimes B, Hyman C, Cohen M, et al. Self-perception of body fat changes and HAART adherence in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Behav.* 2009;13(1):53-9. PMID:18688706. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-008-9444-7>.
122. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al. ANRS CO8 APROCO-COPILOTE Study Group. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(3):599-606. PMID:19602563. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp232>.
123. Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: a behavioral surveillance study. *AIDS Behav.* 2011;15(1):209-13. PMID:20013042. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-009-9652-9>.
124. Silva MC, Ximenes RA, Miranda Filho DB, Arraes LW, Mendes M, Melo AC, et al. Risk-factors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009;51(3):135-9. PMID:19551287. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652009000300003>.
125. Dahab M, Charalambous S, Karstaedt AS, Fielding KL, Hamilton R, La Grange L, et al. Contrasting predictors of poor antiretroviral therapy outcomes in two South African HIV programmes: a cohort study. *BMC Public Health.* 2010;10(1):430. PMID:20649946. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-430>.
126. Lehavot K, Huh D, Walters KL, King KM, Andrasik MP, Simoni JM. Buffering effects of general and medication-specific social support on the association between substance use and HIV medication adherence. *AIDS Patient Care STDS.* 2011;25(3):181-9. PMID:21375430.
127. Glass TR, Battegay M, Cavassini M, Geest S, Furrer H, Vernazza PL, et al. Swiss HIV Cohort Study. Longitudinal analysis of patterns and predictors of changes in self-reported adherence to antiretroviral therapy: Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54(2):197-203. PMID:20035231.
128. Lillie-Blanton M, Stone VE, Snow Jones A, Levi J, Golub ET, Cohen MH, et al. Association of race, substance abuse, and health insurance coverage with use of highly active antiretroviral therapy among HIV-infected women, 2005. *Am J Public Health.* 2010;100(8):1493-9. PMID:19910347. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2008.158949>.
129. Michel L, Carrieri MP, Fugon L, Roux P, Aubin HJ, Lert F, et al. VESPA study group. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care.* 2010;22(9):1136-45. PMID:20824566. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121003605039>.
130. Jaquet A, Ekouevi DK, Bashi J, Aboubakrine M, Messou E, Maiga M, et al. Alcohol use and non-adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients in West Africa. *Addiction.* 2010;105(8):1416-21. PMID:20528816. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02978.x>.
131. Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, Kumarasamy N, Raminani S, Thamburaj E, et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing

- adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(12):795-803. PMID:21091232. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2010.0153>.
132. Grierson J, Koelmeyer RL, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians. *HIV Med*. 2011;12(9):562-9. PMID:21554524. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00928.x>.
133. Teixeira C, Dourado ML, Santos MP, Brites C. Impact of use of alcohol and illicit drugs by AIDS patients on adherence to antiretroviral therapy in Bahia, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(5):799-804. PMID:23294471. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2012.0296>.
134. Soares GB, Garbin CAS, Rovida TAS, Garbin AJ. Quality of life of people living with HIV/AIDS treated by the specialized service in Vitória-ES, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2015;20(4):1075-84. PMID:25923619. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015204.00522014>.
135. Magidson JF, Li X, Mimiaga MJ, Moore AT, Srithanaviboonchai K, Friedman RK, et al. Antiretroviral medication adherence and amplified HIV transmission risk among sexually active HIV-infected individuals in three diverse international settings. *AIDS Behav*. 2016;20(4):699-709. PMID:26246068. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-015-1142-7>.
136. Cunningham WE, Sohler NL, Tobias C, Drainoni ML, Bradford J, Davis C, et al. Health services utilization for people with HIV infection: comparison of a population targeted for outreach with the U.S. population in care. *Med Care*. 2006;44(11):1038-47. PMID:17063136. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000242942.17968.69>.
137. Kim TW, Kertesz SG, Horton NJ, Tibbetts N, Samet JH. Episodic homelessness and health care utilization in a prospective cohort of HIV-infected persons with alcohol problems. *BMC Health Serv Res*. 2006;6(1):19. PMID:16504167. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-6-19>.
138. Gordon AJ, McGinnis KA, Conigliaro J, Rodriguez-Barradas MC, Rabeneck L, Justice AC, VACS-3 Project Team. Associations between alcohol use and homelessness with healthcare utilization among human immunodeficiency virus-infected veterans. *Med Care*. 2006;44(8 Suppl 2):S37-43. PMID:16849967. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000223705.00175.3d>.
139. Kraemer KL, McGinnis KA, Skanderson M, Cook R, Gordon A, Conigliaro J, et al. Alcohol problems and health care services use in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected veterans. *Med Care*. 2006;44(8 Suppl 2):S44-51. PMID:16849968. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000223703.91275.78>.
140. Palepu A, Tyndall MW, Li K, Yip B, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Alcohol use and incarceration adversely affect HIV-1 RNA suppression among injection drug users starting antiretroviral therapy. *J Urban Health*. 2003;80(4):667-75. PMID:14709714. <http://dx.doi.org/10.1093/jurban/jtg073>.
141. Cunningham CO, Sohler NL, Wong MD, Relf M, Cunningham WE, Drainoni ML, et al. Utilization of health care services in hard-to-reach marginalized HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(3):177-86. PMID:17428185. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2006.103>.
142. Josephs JS, Fleishman JA, Korthuis PT, Moore RD, Gebo KA, HIV Research Network. Emergency department utilization among HIV-infected patients in a multisite multistate study. *HIV Med*. 2010;11(1):74-84. PMID:19682102. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00748.x>.
143. Chander G, Lau B, Moore RD. Hazardous alcohol use: a risk factor for non-adherence and lack of suppression in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(4):411-7. PMID:17099312. <http://dx.doi.org/10.1097/01.qai.0000243121.44659.a4>.
144. Támara-Ramírez JR, Álvarez CA, Rodríguez J. Loss of follow-up and associated factors in patients enrolled in the HIV/AIDS program of the Hospital Universitario San Ignacio, Colombia, 2012-2013. *Biomedica*. 2016;36(2):265-75. PMID:27622488. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.2939>.
145. Malbergier A, Amaral RA, Cardoso LD. Alcohol dependence and CD4 cell count: is there a relationship? *AIDS Care*. 2015;27(1):54-8. PMID:25179410. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2014.947235>.
146. Kalichman SC, Grebler T, Amaral CM, McNerey M, White D, Kalichman MO, et al. Intentional non-adherence to medications among HIV positive alcohol drinkers: prospective study of interactive toxicity beliefs. *J Gen Intern Med*. 2013;28(3):399-405. PMID:23065532. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-012-2231-1>.
147. Miguez MJ, Burbano X, Morales G, Shor-Posner G. Alcohol use and HIV infection in the HAART era. *Am Clin Lab*. 2001;20(6):20-3. PMID:11480388.
148. Parsons JT, Golub SA, Rosof E, Holder C. Motivational interviewing and cognitive-behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(4):443-50. PMID:18077833. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318158a461>.
149. Naar-King S, Parsons JT, Murphy DA, Chen X, Harris DR, Belzer ME. Improving health outcomes for youth living with the human immunodeficiency virus: a multisite randomized trial of a motivational intervention targeting multiple risk behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(12):1092-8. PMID:19996045. <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.212>.
150. Samet JH, Horton NJ, Meli S, Freedberg KA, Palepu A. Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-infected persons with alcohol problems. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(4):572-7. PMID:15100608. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ALC.0000122103.74491.78>.
151. Parsons JT, Vicioso KJ, Punzalan JC, Halkitis PN, Kutnick A, Velasquez MM. The impact of alcohol use on the sexual scripts of HIV-positive men who have sex with

- men. *J Sex Res.* 2004;41(2):160-72. PMID:15326541. <http://dx.doi.org/10.1080/00224490409552224>.
152. Meier PS, Donmall MC, McElduff P, Barrowclough C, Heller RF. The role of the early therapeutic alliance in predicting drug treatment dropout. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(1):57-64. PMID:16298088. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.10.010>.
153. Palmer RS, Murphy MK, Piselli A, Ball SA. Substance user treatment dropout from client and clinician perspectives: a pilot study. *Subst Use Misuse.* 2009;44(7):1021-38. PMID:19938942. <http://dx.doi.org/10.1080/10826080802495237>.
154. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al, COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(17):2003-17. PMID:16670409. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.17.2003>.
155. Schneider M, Chersich M, Temmerman M, Parry CD. Addressing the intersection between alcohol consumption and antiretroviral treatment: needs assessment and design of interventions for primary healthcare workers, the Western Cape, South Africa. *Global Health.* 2016;12(1):65. PMID:27784302. <http://dx.doi.org/10.1186/s12992-016-0201-9>.
156. Henrich TJ, Lauder N, Desai MM, Sofair AN. Association of alcohol abuse and injection drug use with immunologic and virologic responses to HAART in HIV-positive patients from urban community health clinics. *J Community Health.* 2008;33(2):69-77. PMID:18046634. <http://dx.doi.org/10.1007/s10900-007-9069-1>.
157. Kresina TF, Flexner CW, Sinclair J, Correia MA, Stapleton JT, Adeniyi-Jones S, et al. Alcohol use and HIV pharmacotherapy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002;18(11):757-70. PMID:12167267. <http://dx.doi.org/10.1089/08892220260139495>.
158. McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1686-90. PMID:10817729. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.6.1686-1690.2000>.
159. Walubo A. The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(4):583-98. PMID:17696808. <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.3.4.583>.
160. Kumar S, Earla R, Jin M, Mitra AK, Kumar A. Effect of ethanol on spectral binding, inhibition, and activity of CYP3A4 with an antiretroviral drug nelfinavir. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;402(1):163-7. PMID:20937259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.10.014>.
161. Jin M, Arya P, Patel K, Singh B, Silverstein PS, Bhat HK, et al. Effect of alcohol on drug efflux protein and drug metabolic enzymes in U937 macrophages. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(1):132-9. PMID:21039635. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01330.x>.
162. Jin M, Ande A, Kumar A, Kumar S. Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of oxidative stress-mediated p38/jnk/sp1 pathway. *Cell Death Dis.* 2013;4(3):e554. PMID:23519123. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2013.78>.
163. Flexner CW, Cargill VA, Sinclair J, Kresina TF, Cheever L. Alcohol use can result in enhanced drug metabolism in HIV pharmacotherapy. *AIDS Patient Care STDS.* 2001;15(2):57-8. PMID:11224929. <http://dx.doi.org/10.1089/108729101300003636>.
164. Bbosa GS, Kyegombe DB, Anokbonggo WW, Ogwal-Okeng J, Musoke D, Odda J, et al. Chronic ethanol use in alcoholic beverages by HIV-infected patients affects the therapeutic window of stavudine, lamivudine and nevirapine during the 9-month follow-up period: using chronic alcohol-use biomarkers. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014;25(4):1-12. PMID:24468616.
165. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15(10):1261-8. PMID:11426070. <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200107060-00007>.
166. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000;283(1):74-80. PMID:10632283. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.1.74>.
167. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS.* 2005;19(3):221-40. PMID:15718833.
168. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS.* 2007;21(9):1073-89. PMID:17502718. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3281084e4d>.
169. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35(1):182-9. PMID:11786975. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.30319>.
170. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000;356(9244):1800-5. PMID:11117912. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03232-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03232-3).
171. Míguez-Burbano MJ, Lewis JE, Malow R. Alcohol and race/ethnicity elicit different changes in lipid profiles in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2009;20(3):176-83. PMID:19427595. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2009.02.004>.
172. Spivak AM, Andrade A, Eisele E, Hoh R, Bacchetti P, Bumpus NN, et al. A pilot study assessing

- the safety and latency-reversing activity of disulfiram in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):883-90. PMID:24336828. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit813>.
173. McCance-Katz EF, Gruber VA, Beatty G, Lum P, Ma Q, DiFrancesco R, et al. Interaction of disulfiram with antiretroviral medications: efavirenz increases while atazanavir decreases disulfiram effect on enzymes of alcohol metabolism. *Am J Addict*. 2014;23(2):137-44. PMID:24118434. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12081.x>.
174. Tetrault JM, Tate JP, McGinnis KA, Goulet JL, Sullivan LE, Bryant K, et al, Veterans Aging Cohort Study Team. Hepatic safety and antiretroviral effectiveness in HIV-infected patients receiving naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(2):318-24. PMID:21797892. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01601.x>.

Recebido: Mar 16, 2017

Aceito: Jul 14, 2017