

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Cardiomiopatia Alcoólica

Cátia Sofia Alves Pimentel

Orientador:

Dr. Paulo Alexandre Neto Palma

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Porto, 2017

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Cardiomiopatia Alcoólica

Cátia Sofia Alves Pimentel

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar.

Área: Cardiologia

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Dr. Paulo Alexandre Neto Palma

Assistente Hospitalar Graduado de Cardiologia e Professor Convidado no ICBAS

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Porto, 2017

Agradecimentos

Ao Dr. Paulo Palma pela ajuda, disponibilidade e conselhos para a elaboração deste trabalho.

À minha família pelo apoio durante o meu percurso académico.

Ao BC por tornar esta vida um filme de drama, horror e tragédia.

ÍNDICE

I. RESUMO	5
II. ABSTRACT	6
III. ABREVIATURAS.....	7
IV. OBJETIVOS.....	8
V. MATERIAL E MÉTODOS	8
VI. INTRODUÇÃO	8
VII. DEFINIÇÃO.....	9
VIII. EPIDEMIOLOGIA.....	9
IX. EFEITO DOSE-TEMPO DO CONSUMO DE ÁLCOOL.....	11
Mecanismos de Proteção Cardíaca	12
Pré-condicionamento Isquémico Induzido por Álcool.....	12
X. PATOGÊNESE	13
Metabolismo do etanol.....	13
Stress oxidativo	15
Apoptose induzida pelo álcool.....	16
Alterações celulares na cardiomiopatia alcoólica.....	16
Cálcio e Alterações da miosina.....	17
Bioenergética mitocondrial.....	17
XI. CLÍNICA.....	18
XII. DIAGNÓSTICO.....	20
XIII. TRATAMENTO.....	23
XIV. HISTÓRIA NATURAL E PROGNÓSTICO.....	24
XV. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	25
XV. REFERÊNCIAS.....	28

I. RESUMO

Introdução

O álcool é uma das substâncias tóxicas mais consumida no mundo. O consumo diário ligeiro a moderado tem sido associado a efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular. Em contraste, a exposição a altos níveis de álcool por um longo período pode levar a disfunção cardíaca progressiva e insuficiência cardíaca.

Objetivos

No presente trabalho, procura-se fazer uma revisão bibliográfica dos artigos publicados de maior relevância científica sobre a cardiomiopatia alcoólica de modo a reunir e integrar o conhecimento científico atual, abordando a epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica, bem como o diagnóstico, tratamento e prognóstico desta patologia.

Desenvolvimento

A disfunção cardíaca associada à ingestão crônica e excessiva de álcool é uma doença cardíaca específica conhecida como cardiomiopatia alcoólica. Esta é uma doença específica do músculo cardíaco encontrada em indivíduos com histórico de consumo de álcool a longo prazo, sendo um diagnóstico de exclusão em doentes com insuficiência cardíaca. A cardiomiopatia alcoólica está associada a uma série de alterações histológicas, celulares e estruturais adversas dentro do miocárdio.

Em geral é necessário um consumo de álcool superior a 80 g por dia durante pelo menos 5 anos para estabelecer um diagnóstico de cardiomiopatia alcoólica. Tanto um doente assintomático como um doente com insuficiência cardíaca devem ser submetidos a testes diagnósticos para instituir a terapêutica adequada, e frisar, em particular a importância da abstinência ao consumo de álcool.

Conclusões

Apesar de o consumo ligeiro de álcool possa estar associado a alguns benefícios, o abuso desta substância está associado a um prognóstico muito desfavorável caso não exista abstinência ao álcool. Porém, se isso for conseguido, a cardiomiopatia alcoólica tem um prognóstico mais favorável que a cardiomiopatia dilatada idiopática.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Alcoólica; Álcool; Insuficiência Cardíaca; Cardiomiopatia Dilatada.

II. ABSTRACT

Background

Alcohol is one of the most commonly consumed toxic substances in the world. Mild to moderate daily consumption has been associated with beneficial effects on the cardiovascular system. In contrast, exposure to high levels of alcohol over a long period can lead to progressive heart dysfunction and heart failure.

Objective

In the present work, a bibliographical review of the most scientifically relevant published articles on alcoholic cardiomyopathy has been carried out in order to gather and integrate current scientific knowledge, addressing epidemiology, pathophysiological mechanisms, clinical presentation, as well as diagnosis, treatment and prognosis of this pathology.

Development

Cardiac dysfunction associated with chronic and excessive ingestion of alcohol is a specific heart disease known as alcoholic cardiomyopathy. This is a specific cardiac muscle disease found in individuals with a history of prolonged alcohol consumption in the long term, being a diagnosis of exclusion in patients with heart failure. Alcoholic cardiomyopathy is associated with a number of adverse histological, cellular, and structural changes within the myocardium.

In general, alcohol consumption of more than 80 g per day for at least 5 years is required to establish a diagnosis of alcoholic cardiomyopathy. Both an asymptomatic and a symptomatic patient with heart failure should undergo diagnostic tests to establish, when appropriated, clinical therapy and, in particular, the importance of withdrawal from alcohol consumption.

Conclusions

Although mild alcohol consumption may be associated with some benefits, abuse of this substance is associated with a very unfavorable prognosis if alcohol withdrawal is not present. However, if this is achieved, alcoholic cardiomyopathy has a more favorable prognosis than idiopathic dilated cardiomyopathy.

Key words

Alcoholic cardiomyopathy; Alcohol; Heart Failure; Dilated Cardiomyopathy.

III. ABREVIATURAS

ADH - Álcool Desidrogenase

ALDH - Aldeído Desidrogenase

ARAI - Antagonista do Recetor da Angiotensina II

ARM - Antagonista dos Recetores Mineralocorticoides

ATP- adenosina trifosfato

CMA - Cardiomiopatia Alcoólica

CMD - Cardiomiopatia Dilatada

DAC- Doença Arterial Coronária

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

eNOS - óxido nítrico sintetase endotelial

ESC - European Society of Cardiology

FAEE- Éster Etílico de Ácido Gordo

FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

I/R - Isquemia/Reperfusão

IC - Insuficiência Cardíaca

IECA - Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IPC- Pré-Condicionamento Isquémico

LVET- Tempo de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

MEOS- Sistema de Oxidação de Etanol Microssomal

NO – Óxido Nítrico

PEP - Período de Pré-Ejeção

PKC ϵ - Proteína quinase epsilon

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

VE - Ventrículo Esquerdo

IV. OBJETIVOS

Nas últimas décadas, dados epidemiológicos geraram interesse, confusão e controvérsia quanto ao papel desempenhado pelo consumo de bebidas alcoólicas na etiologia e prognóstico de distúrbios cardiovasculares, devido às disparidades entre os efeitos do consumo ligeiro, moderado e grave, as diferenças interpessoais nos efeitos do álcool e as diferenças nas relações com doenças cardiovasculares específicas.[1, 2]

No presente trabalho, procura-se fazer uma revisão bibliográfica dos artigos publicados de maior relevância científica sobre a cardiomiopatia alcoólica de modo a reunir o conhecimento científico existente, integrá-lo numa matriz lógica, de modo a fazer uma exposição do conhecimento atual sobre epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica, bem como o diagnóstico, tratamento e prognóstico desta patologia.

V. MATERIAL E MÉTODOS

Na elaboração desta revisão, foram selecionados artigos publicados na base de dados "PubMed" com as seguintes palavras-chave: "alcoholic cardiomyopathy" OR "cardiomyopathy" AND "alcohol" AND "heart failure", com os filtros: Clinical Trial; Comparative Study; Journal Article; Meta-Analysis; Review; Full text; Publication date from 2012/01/01 to 2017/05/31; English. Com esta pesquisa surgiram 200 publicações que foram selecionadas segundo o título, *abstract* e a pertinência dos assuntos abordados, tendo sido utilizadas 41 destes artigos. Foi ainda consultado o documento "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", perfazendo um total de 42 referências.

VI. INTRODUÇÃO

Ao longo dos séculos, os benefícios e malefícios associados ao consumo de álcool foram relatados por vários investigadores. Em 1855, Wood atribuiu ao álcool uma causa de insuficiência cardíaca (IC), e em 1972, Bridgen foi o primeiro a introduzir o termo cardiomiopatia alcoólica (CMA), num artigo de revisão.[3]

Hoje em dia existe um consenso de que o consumo diário de quantidades ligeiras a moderadas de álcool tem efeitos benéficos sobre a saúde cardiovascular nos doentes com patologia isquémica e não isquémica. Em contraste, o consumo crónico e excessivo de álcool pode levar a disfunção cardíaca progressiva e IC.[2] Apesar da IC estar mais frequentemente relacionada com a presença de hipertensão arterial e cardiopatia

isquêmica, nos indivíduos mais jovens, onde a IC é menos prevalente, um grupo heterogêneo de doenças cardíacas, coletivamente conhecidas como cardiomiopatias, representam a principal causa de IC e transplante cardíaco no mundo.[4]

VII. DEFINIÇÃO

Houve várias definições de "cardiomiopatia"; aqui, cardiomiopatia denota doença do músculo cardíaco devido a outras causas que não as patologias das válvulas, vasos coronários, pulmões e pericárdio. Mesmo com estas exclusões, as cardiomiopatias compreendem um grupo heterogêneo de desordens.[1] Destas, a variedade que mais frequentemente leva à IC e a principal causa de transplante cardíaco em doentes jovens é a cardiomiopatia dilatada (CMD).[5] CMD é definida como disfunção sistólica e dilatação do ventrículo esquerdo (VE), que pode ou não estar associada ao envolvimento ventricular direito. O consumo excessivo de álcool sobressai entre as múltiplas etiologias de CMD e tem sido considerada a principal causa adquirida de CMD.[4]

Atualmente a CMA é considerada uma doença específica, tanto pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) como pela American Heart Association. No documento de consenso da ESC sobre a classificação de cardiomiopatias, a CMA é classificada entre as formas adquiridas de CMD, sendo geralmente um diagnóstico de exclusão, num doente com CMD sem causa identificada e longa história de abuso de álcool.[6] De acordo com a maioria dos estudos, o consumo de álcool necessário para estabelecer um diagnóstico de CMA é superior a 80g por dia durante pelo menos 5 anos.[4]

Apesar da importância clínica chave do álcool como causa da CMD, relativamente poucos estudos têm investigado os efeitos do álcool sobre o coração e as características clínicas da CMA. Além disso, existem resultados divergentes em relação a vários factos relacionados com esta patologia, como a quantidade exata de álcool necessária para causar a doença, se o prognóstico de CMA a longo prazo é semelhante ao de outras formas de CMD ou se a abstinência completa de álcool é necessária para melhorar os resultados clínicos.[4, 7]

VIII. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência exata da CMA permanece por estabelecer.[8] Estudos epidemiológicos estimam a taxa de prevalência de dependência alcoólica em 4% da população, enquanto

a intoxicação aguda por álcool, ou seja, *binge drinking* (consumo acima de 5 unidades [50g] de álcool por dia) foi identificado em 14% dos homens.[9]

Entre os indivíduos diagnosticados com CMD idiopática, o número de casos atribuíveis ao abuso de álcool varia entre 23% e 40%.[10] Infere-se, assim, que a CMA continua subdiagnosticada e alguns investigadores sugerem que pelo menos metade de todos os casos de CMD são devidos ao álcool, dos quais a maior parte é do sexo masculino.[11] O diagnóstico de CMA é mais frequente em indivíduos do sexo masculino, entre os 35 e os 60 anos, apesar de as mulheres serem mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do álcool.[12] Num estudo realizado no norte da Finlândia, entre as causas não-isquémicas de morte súbita, 19% deveram-se a CMA. É possível que outros fatores, principalmente os padrões de consumo e outros padrões de estilo de vida, deem origem à variação na incidência de CMA.[10]

O consumo excessivo de álcool é um dos maiores desafios para a saúde pública na Europa, sendo que nenhuma outra região do mundo tem o peso atribuível ao álcool tão elevado. Os problemas de saúde relacionados ao álcool tornaram-se um importante fator de desigualdade socioeconómica na taxa de mortalidade em várias regiões, particularmente na Europa Oriental e nos países nórdicos.[8] Tal como muitos outros comportamentos relacionados com a saúde, o consumo de álcool é fortemente padronizado pelo *status* socioeconómico, conforme indicado pelo nível de educação, classe ocupacional e rendimentos. Em muitos países europeus, a frequência e os níveis de consumo são mais elevados nos grupos socioeconómicos mais elevados, enquanto formas problemáticas de consumo, como o consumo excessivo e problemas sociais e de saúde relacionados com o álcool, são mais frequentes nos grupos socioeconómicos mais baixos.[13]

Assim, foi conduzido um estudo de larga escala populacional e temporal, que incluiu 20 populações de 17 países europeus, baseado em dados da mortalidade relacionada com o álcool, por quatro causas: Psicose, dependência e abuso; Cardiomiopatia alcoólica; Cirrose hepática alcoólica; e Intoxicação por álcool; analisados segundo a idade, sexo, escolaridade e classe ocupacional. Foram relatadas taxas de mortalidade relacionadas com o álcool, por todas as causas, de 3.3% para homens dos 35 aos 79 anos, enquanto que para mulheres da mesma faixa etária, a percentagem atribuída foi de 1.9%. A mortalidade diretamente atribuível à CMA foi de 0.8% nos homens e 0.1% nas mulheres. As conclusões mais significativas foram relativas às taxas de mortalidade evidentemente mais elevadas nos grupos economicamente mais desfavorecidos.[13]

IX. EFEITO DOSE-TEMPO DO CONSUMO DE ÁLCOOL

Por definição, uma bebida padrão, independentemente da variedade, contém 14 g de etanol (17.7mL de álcool puro). Isso equivale aproximadamente a 355mL de cerveja (cerca de 5% de etanol), 148mL de vinho de mesa (cerca de 12% de etanol) ou 44mL de álcool desidratado ou destilado (cerca de 40% de etanol).[1] O consumo de álcool também pode ser quantificado em unidades, pelo que 1 U é igual a 10mL ou 8g de etanol, o que corresponde à quantidade que um adulto da população geral pode metabolizar em 1 hora.[14]

Os efeitos do consumo de álcool sobre a saúde são determinados pela quantidade e padrão de consumo de etanol. Estudos observacionais relatam consistentemente que os consumidores ligeiros a moderados têm um menor risco de doenças cardiovasculares do que os abstêmicos, enquanto que os consumidores severos estão sob um maior risco.[3] Uma metanálise envolvendo 1 milhão de indivíduos relatou que o consumo ligeiro a moderado de álcool estava associado a decréscimos altamente significativos na mortalidade durante o *follow-up*, com proteção máxima observada com a ingestão de meia a uma bebida diária para as mulheres. Para os homens, o benefício máximo foi observado para 1 a 2 bebidas por dia, com uma diminuição da mortalidade total de 17%. No entanto, ingestões acima de 2,5 bebidas por dia em mulheres e 4 bebidas por dia em homens foram associadas a taxas de mortalidade progressivamente mais altas numa relação dose-dependente.[14]

A relação risco-benefício do consumo habitual e moderado de álcool parece ser mais favorável para as pessoas de meia-idade e idosos em comparação com indivíduos mais jovens.[3] Numa análise combinada de 8 estudos prospetivos da América do Norte e da Europa, incluindo 192.067 mulheres e 74.919 homens, foi encontrada associação inversa entre consumo de álcool e risco de eventos de doença arterial coronária (DAC). No entanto as reduções efetivas da DAC não foram clinicamente significativas para pessoas com menos de 50 anos de idade.[14]

Além disso, num estudo de coorte de 2074 jovens adultos (25 a 39 anos) saudáveis, a espessura íntima-média da carótida (um marcador do risco CV) aumentou direta e proporcionalmente à quantidade de álcool ingerido. Os indivíduos mais jovens têm um risco muito menor para DAC, mas são mais propensos a um consumo excessivo e/ou *binge drinking* e, conseqüentemente, estão sob um maior risco de acidentes e overdoses relacionados com o álcool.[14] Assim, os riscos de beber regularmente podem superar os benefícios para os mais jovens. Em contraste, estudos focados em indivíduos de meia-

idade e idosos geralmente mostram maiores reduções absolutas de risco CV associadas ao consumo ligeiro a moderado.[1]

Mecanismos de Proteção Cardíaca

Os benefícios do consumo moderado de álcool incluem uma redução no risco de desenvolver IC, claudicação intermitente, EAM, doença arterial periférica e AVC isquêmico, especificamente entre as pessoas que bebem quantidades ligeiras/moderadas de álcool regularmente.[15]

Além disso, tal como demonstrado por dados clínicos e epidemiológicos, o risco de desenvolver DAC assim como a morbidade e mortalidade associada a esta patologia é menor.[4] Existe uma redução de 20-45% no risco de desenvolvimento de DAC causalmente relacionada com o consumo moderado de álcool, quando comparado com a abstinência. Foi descrito, ainda, que o efeito benéfico do consumo ligeiro a moderado de álcool evitou 12-14% das mortes por DAC entre homens entre os 30-69 anos.[16] Isto pode ser explicado pelo aumento da HDL e diminuição do LDL. Os níveis plasmáticos do HDL aumentam com o álcool quer pela alteração da sua síntese ou depuração, quer por efeitos sobre as enzimas e proteínas que influenciam o seu metabolismo, como por exemplo o aumento das concentrações plasmáticas de apolipoproteína AI e AII.[17] Houve uma redução de 16,8% na DAC, diretamente atribuível ao aumento do HDL, com uma ingestão de 30g de álcool por dia. Este aumento do HDL é aproximadamente dose-dependente e num grau maior do que as opções farmacológicas disponíveis atualmente.[15]

Os fatores hemostáticos também são afetados pelo consumo moderado de álcool, sendo que existe uma diminuição das concentrações plasmáticas de fibrinogénio, da agregação plaquetária, da proteína-C reativa e do fibrinogénio. Além disto, existe um aumento da fibrinólise e do fluxo sanguíneo coronário.[11] De salientar que a evidência epidemiológica dos benefícios cardioprotectores do álcool não incluem homens com menos de 40 anos e mulheres pré-menopausa.[15]

Apesar dos potenciais benefícios cardíacos das bebidas alcoólicas, os doentes com diagnóstico de cardiomiopatia ou arritmias cardíacas devem ser aconselhados a abster-se do consumo de álcool devido à natureza imprevisível das possíveis consequências deletérias.[18]

Pré-condicionamento Isquémico Induzido por Álcool

Foi reconhecido que a isquemia breve induzida pouco antes de um evento isquémico major reduziu a extensão e gravidade da lesão isquemia/reperfusão (I/R), um fenómeno de pré-condicionamento isquémico (IPC). Vários mecanismos foram implicados no IPC,

incluindo sinalização MAPK, geração de ROS (espécies reativas de oxigênio) e resposta a NO (óxido nítrico), e dessensibilização do poro de transição de permeabilidade mitocondrial. De facto, estudos mostraram que o consumo crónico moderado de álcool protege contra a I/R e também sugerem que previne ou melhora os resultados após EAM.[19] A cardioproteção aguda e crónica estimulada por baixas concentrações de álcool foram associadas à ativação seletiva de PKC ϵ (proteína quinase), reconhecida como um poderoso cito-protetor nos miócitos. A localização de PKC ϵ em frações mitocondriais, é 3 vezes maior após reperfusão de isquemia nos corações de ratos alimentados com álcool, em comparação com os controlos, o que sugere que o consumo prévio de álcool promove o recrutamento rápido de PKC ϵ às mitocôndrias cardíacas, durante o stress.[19] Assim o PKC ϵ auxilia o miocárdio na resistência à lesão isquémica, através do canal de potássio mitocondrial sensível ao ATP, que foi identificado como o suposto efetor da cardioproteção clássica. Os antagonistas de PKC ϵ impedem a abertura dos canais mitocondriais de K_{ATP} e suprimem a cardioprotecção, por outro lado os agonistas da PKC ϵ poderiam induzir o IPC mesmo na ausência de álcool.[15] Outros fatores (NOS, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e heme oxigenase) parecem estar envolvidos na mediação dos efeitos na microcirculação induzida pelo etanol que contribuem para a ICP.[20]

O óxido nítrico tem um papel significativo na lesão isquémica. A cardioproteção mediada pelo álcool é parcialmente alcançada através da regulação da expressão de óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), aumentando a sua expressão no endotélio vascular.[20] O próprio NO pode também estar envolvido no desenvolvimento de um fenótipo anti-inflamatório. O etanol também tem efeitos diretos sobre a vasculatura coronária por aumentar o fluxo sanguíneo miocárdico. A vasodilatação induzida pelo etanol ocorre como resultado da geração de NO secundária ao aumento da expressão e da atividade da NOS e através da ativação de recetor de potencial transiente vanilóide do tipo 1 nos terminais nervosos sensoriais perivasculares, que subsequentemente libertam um potente vasodilatador, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, aumentando assim o fluxo sanguíneo coronário.[15]

X. PATOGÉNESE

Metabolismo do etanol

O etanol é absorvido através do estômago e do intestino delgado através de difusão passiva.[21] O etanol digerido é eliminado do corpo por várias vias metabólicas incluindo enzimas primárias tais como álcool desidrogenase (ADH), aldeído desidrogenase (ALDH), citocromo P450 (CYP2E1) e catalase. O metabolismo do álcool requer duas etapas.

Primeiro, o etanol é convertido em acetaldeído pela ADH, expressa no citoplasma de hepatócitos, posteriormente o acetaldeído entra então nas mitocôndrias onde é oxidado para acetato, pela ALDH mitocondrial.[22] Contrariamente à ADH, a ALDH2 (mitocondrial) é expressa no tecido cardíaco.[21] Uma via alternativa para o metabolismo do etanol é o sistema de oxidação de etanol microssomal (MEOS), que envolve principalmente a enzima CYP2E1 do citocromo P450. A ingestão crônica de álcool induz atividade hepática MEOS levando a um aumento significativo não só no metabolismo do etanol, mas também na eliminação de outras substâncias tóxicas eliminadas pela via MEOS.[22]

O acetaldeído é 10 vezes mais tóxico do que o etanol e foi demonstrado que se concentra no tecido cardíaco, tendo como consequência um aumento dos ROS intracelulares, que é visto como uma via principal de indução de danos dentro da célula.[21] O acetaldeído causa desacoplamento da excitação-contração, diminui a contratilidade cardíaca e a libertação de cálcio pelo retículo endoplasmático e, embora tenha um curto período de vida, pode orquestrar danos celulares e teciduais significativos e ativar indiretamente a apoptose.[15]

A ALDH2 é crítica para a função cardíaca normal por metabolizar o acetaldeído em acetato e reduzir a acumulação de ROS. Isto causa vasodilatação, um dos benefícios da exposição crônica ao álcool, que se deve principalmente ao aumento do NO circulante produzido pelas células endoteliais e pelas formas induzidas de óxido nítrico sintase (eNOS e iNOS, respectivamente), que são ativadas pela diminuição da acumulação de ROS. Essa interação contribui para a regulação do stress oxidativo.[15, 22]

Sabe-se que um alelo mutante ALDH2*2 confere uma redução significativa na atividade da enzima ALDH2. Dado os benefícios cardioprotetores conhecidos da ALDH2, espera-se que a exposição ao álcool tenha efeitos mais prejudiciais nos portadores da mutação ALDH2*2. De facto, os modelos de ratinhos *knock-out* ALDH2 mostraram uma sensibilidade aumentada ao etanol, sendo que a toxicidade esperada do acetaldeído foi observada na forma de disfunção contráctil e danos mitocondriais.[15] Na medida em que a expressão reduzida de ALDH2 provou ser prejudicial, a sobreexpressão em modelos animais teve um efeito benéfico sobre moléculas de sinalização anti-apoptóticas, além de reverter a cardiomiopatia induzida por consumo crônico de álcool e a disfunção contráctil.[23]

Além deste processo metabólico, a enzima éster etílico de ácido gordo (FAEE) sintetase promove uma reação de esterificação, acoplando o etanol a ácidos gordos livres, como um meio não oxidativo do metabolismo do álcool. O problema com os FAEEs é a sua distribuição para mitocôndrias, alterando a sua função, produção de energia e inferência

com a fosforilação oxidativa, levando à geração de ROS mitocondrial. Os FAEEs circulantes aumentam 115.000 vezes após intoxicação aguda por etanol.[10, 15, 21]

Foi recentemente demonstrado que doentes admitidos por abuso de álcool, alcoólicos e *binge drinkers*, tinham concentrações plasmáticas elevadas de FAEE, sendo que os alcoólicos apresentaram maiores concentrações.[24] Curiosamente, as concentrações plasmáticas de FAEE foram correlacionadas com as concentrações de álcool no sangue (BAC) e eram duas vezes maiores quando BAC>300 mg%. É importante notar que o FAEE foi detetado em quantidades vestigiais ou não detetáveis no plasma de indivíduos de controlo. A ideia de que a FAEE é citotóxica é corroborada pelo facto do aumento dos níveis teciduais de FAEE são considerados o mecanismo subjacente à morte celular induzida pela ablação do miocárdio, procedimento usado para controlar e prevenir a recorrência de arritmias cardíacas.[10, 22]

Em estudos animais, foi encontrado um aumento dose-dependente na captação de ácidos gordos de cadeia longa, síntese de novo e acumulação de triglicerídeos. Este último correspondeu a níveis de ATP miocárdico diminuído e diminuição da contractilidade miocárdica com diminuição da fração de ejeção.[10]

Stress oxidativo

Há indícios de que, no miocárdio, a exposição repetida e a longo prazo ao álcool está associado ao desenvolvimento de stress oxidativo diretamente através da estimulação da geração de radicais livres ou indiretamente através da ativação de outros sistemas ou hormonas, como a angiotensina II.[25]

Curiosamente, muitos dos efeitos adversos intracelulares cardíacos encontrados após o consumo crónico de etanol são típicos de situações de stress oxidativo. Estes efeitos incluem: perda e desarranjo de miócitos, disfunção do retículo sarcoplasmático e alterações nas trocas intracelulares de Ca^{2+} , função mitocondrial alterada/deprimida, diminuição da atividade da ATPase miofibrilar, diminuição da sensibilidade ao cálcio miofibrilar, fragmentação e desarranjo de proteínas contráteis e acumulação de ácidos gordos dentro de organelos intracelulares. A acumulação de ROS pode induzir alterações nos organelos ou processos intracelulares através da peroxidação lipídica e/ou outras modificações químicas de enzimas e proteínas estruturais, citoesqueléticas e de transporte.[10, 26]

Vários estudos relataram evidências de aumento dos níveis e da atividade da catalase, uma enzima antioxidante importante para estimular a degradação de ROS,

sugerindo que o aumento da atividade da catalase pode ser tanto uma resposta adaptativa como protetora. Vários outros estudos revelaram aumentos significativos da superóxido dismutase citosólica e da atividade da enzima glutathione peroxidase, enzimas antioxidantes importantes na defesa contra radicais livres, assim como diminuições dos níveis de glutathione. Todos estes estudos foram realizados em modelos animais com um tempo curto de exposição ao álcool, o que sugere que os mecanismos antioxidantes de defesa possam ter início logo após o consumo de etanol.[10] Além disso, dados de vários estudos demonstraram um papel protetor da administração de antioxidantes, como superóxido dismutase, ou agentes que inibem a atividade do CYP2E1 ou inibem a angiotensina II, apoiando fortemente um papel direto ou indireto do stress oxidativo induzido pelo álcool.[27]

Apoptose induzida pelo álcool

A apoptose, com consequente perda de miócitos, tem sido implicada no desenvolvimento de CMA, sendo uma consequência do stress oxidativo e da peroxidação lipídica. Em estudos animais, foi encontrada uma perda de miócitos (14%) do VE de ratos alimentados com álcool, assim como um aumento dos níveis plasmáticos e cardíacos de angiotensina II. Noutro estudo foi encontrada uma diminuição do tamanho do núcleo dos miócitos, possivelmente uma característica de apoptose.[10]

A produção de ROS devido ao consumo de etanol, além de interferir com a função mitocondrial também está diretamente envolvida na morte celular.[28] A apoptose acelerada contribui significativamente para a diminuição da massa cardíaca observada em humanos e modelos animais. Com o tempo e a progressão da miopatia, um fenótipo cardíaco dilatado tornar-se-á evidente.[21]

Alterações celulares na cardiomiopatia alcoólica

O consumo crónico de álcool produz uma miríade de alterações estruturais e bioquímicas no coração, que são observados a nível intra e extracelular. Os estudos intracelulares centraram-se predominantemente nos elementos contráteis e na disfunção mitocondrial, mas também na desregulação do cálcio e na presença de inclusões celulares, enquanto que a alteração extracelular predominante é a fibrose proliferativa.[21]

Estudos iniciais demonstraram que o abuso de álcool produz cardiomiócitos com mitocôndrias hiperplásicas, aumento da presença de vacúolos lipídicos e pigmento de

lipofuscina abundante. Tudo isto sugere que as ROS podem ser o agente causal. Há também desorganização estrutural, pois os elementos contráteis exibem miofibrilas reduzidas e maior separação dos discos intercalados.[21]

Cálcio e Alterações da miosina

O excesso de álcool reduz a funcionalidade da actina e da miosina, contribuindo para uma diminuição do poder de ejeção sarcomérica e, assim, o volume de ejeção e o débito cardíaco. Além disso, o cálcio está envolvido no encurtamento celular à medida que as concentrações de cálcio intracelular aumentam, mas também o relaxamento quando o cálcio é bombeado para fora da célula e de volta para o retículo sarcoplasmático.[29] O álcool reduz a permeabilidade dos túbulos sarcoplasmáticos, provocando uma redução na libertação de cálcio e uma diminuição subsequente na contração do músculo cardíaco. As concentrações clinicamente relevantes de etanol induzem a elevação do cálcio intracelular. Foi ainda relatado que a exposição a curto prazo ao acetaldeído reduziu a amplitude de encurtamento celular, a velocidade máxima de encurtamento/re-alongamento e a remoção intracelular de cálcio.[30]

Vários estudos demonstraram que o consumo crónico de álcool diminuiu a síntese de proteínas miocárdicas, bem como a síntese de proteínas miofibrilares, correlacionando-se com perda de massa cardíaca.[21]

Bioenergética mitocondrial

As mitocôndrias funcionam para gerar ATP, um componente necessário da contração muscular, tendo um papel reconhecido na apoptose e autofagia. Embora secundário ao retículo sarcoplásmico, as mitocôndrias também servem como reservatório de cálcio, passo regulador da atividade da miosina e contratilidade miocárdica.[21, 29] Os mecanismos bioquímicos da cardiomiopatia induzida por álcool envolvem a interrupção do metabolismo cardiovascular, especificamente, altas quantidades de álcool no sangue diminuem o fornecimento de oxigénio para o tecido cardíaco, diminuindo o metabolismo aeróbico e aumentando o metabolismo anaeróbio, com redução do ATP. Dada a quase total dependência do coração sobre o metabolismo aeróbio manter a função mitocondrial é fundamental.[15]

A exposição crónica ao álcool acelera a disfunção mitocondrial e a apoptose em diferentes órgãos, incluindo o coração, fígado e pâncreas. Estudos que relatam a

degradação da função mitocondrial têm mostrado diminuições significativas no conteúdo de proteínas mitocondriais, em parte devido a um declínio da sua produção, mas também devido à degradação do DNA mitocondrial (mtDNA), sendo crítico na formação e estabilidade dos complexos importantes para a fosforilação oxidativa.[21, 31]

O stress oxidativo induzido pelo etanol é uma causa significativa da disfunção mitocondrial. O facto de serem geradas diferentes espécies de oxidantes em compartimentos separados e distintos permite que baixas concentrações de ROS possam ser moléculas sinalizadoras, enquanto que níveis mais elevados resultem em destruição.[28] O limiar para este efeito bifásico parece ser dependente da capacidade de tamponamento do oxidante da célula, uma vez que diminuições nos níveis de glutatona parecem diminuir o limiar para os danos induzidos pelo stress dentro da célula.[32]

XI. CLÍNICA

O reconhecimento precoce da degradação da função cardiovascular num doente com história de abuso de álcool é essencial para o tratamento adequado. Um doente assintomático pode ser definido como um indivíduo que tem uma deterioração de alguns parâmetros de desempenho cardíaco, mas não apresenta sintomas clínicos evidentes. Estudos pós-mortem, confirmaram a presença de alterações estruturais cardíacas em doentes com história de consumo crónico de álcool, mas que nunca manifestaram sintomas de IC. Foi estudada a função cardíaca em alcoólicos assintomáticos, cujos critérios de inclusão abrangiam uma história de consumo excessivo de álcool durante pelo menos cinco anos e ausência de sintomas indicativos de doença cardiovascular. Utilizando a ecocardiografia, verificou-se um comprometimento da função diastólica do VE através do tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração da velocidade de enchimento diastólica precoce e velocidade de enchimento diastólica tardia significativamente alterados. Outros estudos têm encontrado dados semelhantes de disfunção diastólica (tempo de desaceleração alterado) como uma consequência precoce do abuso de álcool. Além do comprometimento diastólico, um doente assintomático pode também apresentar disfunção sistólica. Os doentes pré-clínicos têm um período de pré-ejeção (PEP) prolongado e um tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (LVET) diminuído - ambos indicativos de disfunção miocárdica. Um tempo de ejeção reduzido é representativo de um volume sistólico reduzido, e uma proporção PEP/LVET aumentada é também demonstrativa de mau desempenho miocárdico.[21]

Curiosamente, utilizando medições de pulso carotídeo, observou-se um efeito dependente do sexo na CMA pré-clínica, isto é, doentes do sexo feminino não

apresentaram desvio nos valores das medições de pulso carotídeo para PEP ou LVET, ao contrário dos homens. Em contraste, as mulheres apresentaram fração de ejeção reduzida. Estes estudos sugerem que em doentes que não apresentam sinais clínicos de doença cardíaca, a alteração da função diastólica pode servir como um sinal precoce de CMA, enquanto que a disfunção sistólica pode representar movimento ao longo do *continuum* para IC. A presença de anormalidades cardíacas no doente assintomático exemplifica a importância dum exame extensivo quando se apresenta um indivíduo com história de abuso de álcool.[21]

Com o abuso crónico do álcool, em altas doses, torna-se mais provável que o doente venha a manifestar sintomas da patologia cardíaca subjacente. A definição atual de IC restringe-se a estágios nos quais os sintomas clínicos são aparentes. Antes que os sintomas clínicos se tornem aparentes, os doentes podem apresentar anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais assintomáticas, disfunção sistólica ou disfunção ventricular esquerda diastólica, precursoras da IC. O reconhecimento desses precursores é importante porque está relacionado a maus resultados e o início do tratamento no estágio precursor pode reduzir a mortalidade em doentes com disfunção sistólica do VE assintomático.[33]

A IC é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos (dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tolerância reduzida ao exercício, fadiga, cansaço, e edema maleolar) que podem ser acompanhados por sinais (pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceiro som cardíaco, impulso apical deslocado lateralmente, crepitação pulmonar) causados por uma anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando num débito cardíaco reduzido e/ou elevadas pressões intracardíacas em repouso ou durante o stress.[33]

Por outro lado, os doentes podem não apresentar sintomas típicos de IC mas apresentarem arritmias cardíacas. A relação entre consumo severo e crónico e morte cardíaca súbita em homens, com e sem doença cardíaca documentada já é conhecida há algum tempo. A associação entre o consumo agudo de álcool e as arritmias tem sido referida como "síndrome cardíaco do feriado". Doentes com CMA têm taxas semelhantes de arritmias auriculares e ventriculares aos doentes com CMD. A manifestação mais comum são arritmias atriais paroxísticas, especialmente fibrilação auricular (FA), mas também podem ocorrer arritmias ventriculares. Prolongamento do intervalo QT corrigido, um importante fator de risco para arritmias ventriculares, é encontrado em proporções significativas de alcoólicos em comparação com não-alcoólicos. Hipomagnesémia e hipocalémia, que ocorrem com maior frequência em alcoólicos crónicos, podem ser fatores

contribuintes. Por outro lado, a abstinência parece reduzir a frequência de eventos arrítmicos. Apesar da prevalência da FA como resultado do abuso de álcool, os mecanismos subjacentes não foram claramente definidos. Coletivamente, o álcool cria inúmeras mudanças na função cardíaca e ritmicidade que apontam para disfunção a nível celular.[21, 34]

XII. DIAGNÓSTICO

Os sintomas de IC são muitas vezes não-específicos, apesar disso, uma história clínica detalhada deve sempre ser obtida. Segundo as *guidelines* da ESC, deve-se avaliar a probabilidade de IC com base na história clínica prévia do doente, sintomas e exame físico, e ECG em repouso. Se todos os elementos são normais, IC é altamente improvável e outros diagnósticos devem ser considerados. Um ECG anormal aumenta a probabilidade do diagnóstico de IC, mas tem baixa especificidade, portanto, o uso rotineiro de um ECG é recomendado principalmente para excluir IC.[33]

Se pelo menos um elemento é anormal, os péptidos natriuréticos (NP) plasmáticos devem ser medidos, se disponíveis, para identificar aqueles que necessitam de ecocardiografia (indicado se o nível de NP está acima do limiar de exclusão ou se os níveis circulantes de NP não podem ser avaliados). Os doentes com concentrações plasmáticas normais de NP são pouco suscetíveis de ter IC. O limite superior do normal para o péptido natriurético tipo B (BNP) é de 35 pg/mL e para o pro-BNP do terminal N (NT-proBNP) é de 125 pg/mL; no cenário agudo, devem ser utilizados valores mais elevados. O uso de NPs é recomendado para descartar IC, mas não para estabelecer o diagnóstico.[33]

As alterações analíticas sugestivas de consumo crónico de álcool são o volume globular médio e a gama-glutamil transpeptidase elevados, assim como a elevação da alanina-aminotransferase e da aspartato-aminotransferase. A radiografia do tórax postero-anterior pode ser sugestiva, mostrando aumento do índice cardiorácico, congestão pulmonar e derrame pleural.

A ecocardiografia é o teste mais útil e amplamente disponível em doentes com suspeita de IC para estabelecer o diagnóstico. Fornece informações imediatas sobre volumes das câmaras, função sistólica e diastólica ventricular, espessura de parede, função valvar e hipertensão pulmonar. Geralmente apenas são necessários outros exames se o diagnóstico permanecer incerto.[33]

Como há falta de técnicas de diagnóstico precoce para permitir a deteção de CMA assintomática, o diagnóstico é difícil até que apareçam sintomas de IC. Tradicionalmente,

as decisões clínicas dependem principalmente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). No entanto, a FEVE não é sensível para a disfunção miocárdica subtil ou deterioração miocárdica alcoólica assintomática. A análise da deformação e rotação do miocárdio proporciona um meio poderoso de avaliar a disfunção subjacente do VE que não é detetada pela FEVE nos estágios iniciais da cardiomiopatia.[35]

Dados antigos sugerem que um achado precoce num doente assintomático é a hipertrofia, caracterizada por um aumento na espessura da parede posterior e/ou septal e massa do VE em vez da dilatação desta câmara. Adicionalmente, os consumidores severos têm um aumento do tamanho cardíaco e espessura da parede ventricular, bem como disfunção sistólica e diastólica. Um estudo constatou que um terço dos doentes assintomáticos tinham disfunção diastólica, enquanto que dois terços tinham disfunção sistólica (com uma FEVE <32%).[35]

Na ecocardiografia convencional, os indivíduos sintomáticos apresentaram dilatação e espessamento das paredes do VE, diminuição da FEVE e razão E/A. Apesar destes achados, não houve diferenças significativas entre doentes assintomáticos com história de abuso de álcool e abstémicos.[35]

Posto isto, foi feito um estudo para avaliar se o Speckle-Tracking pela Ecocardiografia Bidimensional conseguia detetar alterações subtis e precoces associadas à função do VE em alcoólicos. Houve dois achados principais neste estudo: 1) os valores de *strain* longitudinal, circunferencial e radial foram significativamente diminuídos nos grupos de doentes sintomáticos com consumo severo de álcool e assintomáticos com consumo moderado; e 2) a rotação e a torção do VE foram diminuídas no grupo com consumo severo. Além disso, estes grupos tinham uma razão E/A diminuída, quando comparados com consumo ligeiro e abstinência. Estes dados indicam que este exame pode fornecer informações diagnósticas importantes para o clínico distinguir doentes com histórias de consumo crónico de álcool e disfunção do VE.[35]

O diagnóstico da dilatação do VE é muitas vezes limitado ao exame ecocardiográfico devido à sua fácil acessibilidade e baixo custo. No entanto, a abordagem padrão em muitos casos não permite fazer o diagnóstico preciso. A ecocardiografia fornece informações importantes sobre a morfologia cardíaca e contratilidade, função valvular e condição do pericárdio. Alterações na morfologia cardíaca e disfunção sistólica global podem sugerir etiologia não-isquémica, mas a angiografia coronária é essencial para excluir DAC como etiologia da IC, visto esta ser a causa mais comum de disfunção ventricular e IC.[36]. Em doentes sem DAC ou doença valvular, mas com dilatação do VE e IC, é diagnosticada a

CMD. Na CMD, apesar das artérias epicárdicas normais, estão presentes anormalidades na microcirculação coronária que podem ser avaliadas funcionalmente.[36]

A ressonância magnética cardíaca e a TAC podem ser úteis, mas não fornecem informações altamente específicas sobre a condição do cardiomiócito, microcirculação e matriz extracelular. Testes com gadolínio podem ajudar a detectar causas inflamatórias de CMD.[36]

Como a CMD é um grupo de doenças que muitas vezes requerem terapêutica distinta, sendo que muitas ocorrem a nível celular e subcelular, e como os testes não-invasivos têm sensibilidade e especificidade insuficientes, por vezes a única forma de esclarecer a etiologia da doença é realizar a biópsia endomiocárdica (BEM) e examinar o próprio miocárdio.[36, 37]

O estudo ultraestrutural do miocárdio pode permitir a distinção de diferentes etiologias de CMD. No entanto, na prática, não se realiza BEM quando a história clínica é fortemente sugestiva de alcoolismo crónico. Embora a BEM tenha sido introduzida na prática clínica em 1980, continua a ser controversa. O argumento mais levantado é o risco de complicações graves, incluindo perfuração do ventrículo esquerdo/direito com tamponamento pericárdico, arritmias ventriculares ou supraventriculares, bloqueio cardíaco, pneumotórax e embolização pulmonar.[37] Essa visão colide com os dados disponíveis, sendo que a taxa global de complicações varia entre 1-3%, com 0,5% de risco de complicações graves. Contudo esta biópsia deve apenas ser feita em centros altamente especializados. De acordo com as recomendações atuais das sociedades científicas europeias e americanas, a BEM pode ser realizada nem doentes com dilatação ventricular esquerda e IC não isquémica.[36]

Porém, não há alterações histológicas específicas no miocárdio de doentes com CMA. Podem observar-se numerosas alterações inespecíficas tanto nos cardiomiócitos como no tecido conjuntivo intersticial, como distorção das miofibrilas, diminuição do número de estrias, alterações mitocondriais, aumento de fibrilas de colagénio e fibrose, entre outras. A redução do suporte contrátil das células miocárdicas explica a disfunção sistólica do miocárdio, a dilatação das cavidades cardíacas e IC.[38]

Parece que as alterações histológicas no CMA são menos marcantes do que no CMD de outras causas. O diagnóstico de CMA é um diagnóstico de exclusão em doentes sem causa reconhecida de CMD e história de abuso de álcool. Deve-se ter em mente que a história de abuso de álcool não exclui a existência de outras doenças específicas, como a miocardite. Portanto, nestes doentes a BEM deve ser considerada.[36, 39]

XIII. TRATAMENTO

Além das estratégias farmacológicas atuais para tratamento da IC, o tratamento da CMA passa por abstinência ao consumo de álcool, controle de outras comorbidades, e terapia para danos sistêmicos não-cardíacos relacionados com o álcool. A lesão subclínica sistêmica de órgãos tem uma influência independente sobre o risco cardíaco e pode amplificar o risco estimado. É fundamental uma atenção especial aos órgãos mais afetados pelo consumo de álcool, como o caso do fígado, cérebro, pulmão, musculo esquelético e rim.[40]

A desnutrição calórica e proteica, bem como as deficiências vitamínicas são frequentes em alcoólicos crônicos e contribuem para o aumento das alterações cardíacas estruturais e funcionais induzidas pelo álcool. Da mesma forma, alterações iônicas, incluindo hipo e hipercalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperfosforemia piora a contratilidade e excitabilidade cardíaca. Portanto, qualquer déficit nutricional, vitamínico ou desequilíbrio iônico deve ser corrigido.[41]

A abordagem standard para um doente com IC sistólica sintomática deve incluir um IECA (inibidor da enzima conversora da angiotensina), adicionado a um betabloqueador. Caso permaneçam sintomáticos deve ser adicionado um ARM (antagonista dos recetores mineralocorticoides). Recomenda-se um inibidor da neprilisina do recetor da angiotensina (sacubitril / valsartan) como substituto do IECA, em doentes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento otimizado com um IECA, um betabloqueador e um ARM. Nos casos em que o IECA não é tolerado, pode substituir-se por um ARAlI (antagonista do recetor da angiotensina II). Os diuréticos são recomendados para melhorar os sintomas e a capacidade de exercício em doentes com sinais e/ou sintomas de congestão.[33] Considerando as patologias associadas, como arritmias e alterações do QRS, podem considerar-se fármacos para o seu controlo, ou estratégias mais invasivas, como dispositivos cardíacos.[33]

Uma última possibilidade para doentes em fase terminal é o transplante cardíaco. No entanto, esta é uma estratégia limitada, porque os alcoólicos crônicos com CMA e FEVE <15% geralmente têm cirrose hepática, demência ou outros danos sistêmicos devido ao álcool. Além disso, um longo período de abstinência alcoólica deve ser garantido antes do transplante cardíaco, porque o consumo atual de álcool constitui uma contra-indicação ao transplante. Numa série de 94 alcoólicos crônicos com ACM, ao longo de um seguimento de 59 meses, apenas 15% realizaram transplante cardíaco.[41]

XIV. HISTÓRIA NATURAL E PROGNÓSTICO

O prognóstico em indivíduos com consumo baixo ou moderado até uma ou duas bebidas por dia em homens e uma bebida em mulheres é igual ao das pessoas que não consomem qualquer álcool. Na DAC, diabetes e prevenção de AVC, as curvas de mortalidade tipo J indicam até mesmo algum benefício. Em doentes com abuso crônicos de álcool e IC grave, o prognóstico é mau, uma vez que o abuso contínuo do álcool resulta em IC refratária. A morte também pode ser súbita devido a arritmias, bloqueio de condução cardíaca e embolia sistêmica ou pulmonar. Num estudo histórico, propôs-se que apenas a abstinência precoce e absoluta do álcool pode reverter a disfunção miocárdica. Este foi considerado um excelente resultado muito antes dos IECA's ou betabloqueadores estarem disponíveis para o tratamento da IC. A mortalidade pode, de outro modo, atingir 40-50% dentro de um período de 4-5 anos nos doentes não abstinentes, enquanto que após a retirada do álcool houve melhoria hemodinâmica e clínica, ou pelo menos uma progressão mais lenta da doença, em comparação com a forma idiopática da MCD.[3] Apesar destes achados, é de salientar que este estudo foi realizado em 1971, sendo que, apesar da alta prevalência do consumo abusivo de álcool, foram feitos poucos estudos recentes para determinar a história natural da CMA, e entre estes surgiram grandes disparidades relativas ao prognóstico, com alguns estudos apontando uma mortalidade global perto de 60% enquanto outros apresentaram taxas de mortalidade de 19%.[4]

Assim, houve a necessidade de realizar estudos mais recentes e que integrassem a terapêutica farmacológica contemporânea, sendo que o mais relevante foi um estudo realizado entre 1993 e 2011 num hospital em Madrid, que englobou 282 doentes com CMD, incluindo 188 doentes com CMD idiopática e 94 com CMA, com o objetivo de comparar estas duas patologias quanto à sua história natural e fatores de risco para *outcomes* adversos. O consumo médio de álcool era de 136 ± 64 g/dia durante 23 ± 12 anos, dos quais 46% consumiam 80-120 g/dia, 20% consumiam 120-160 g/dia e 34% consumiam >160 g/dia. Apesar de ter sido recomendada uma abstinência completa do consumo de álcool a todos os doentes com CMA, 63% cumpriram estas indicações, 32% reduziram o consumo para <80 g/dia e apenas 5% continuaram com o consumo elevado de álcool (>80 g/dia).[42]

Durante um *follow-up* mediano de 38 meses, um terço dos doentes morreram (6 por IC progressiva, 8 por morte súbita cardíaca e 3 por causas não cardíacas) ou foram submetidos a transplante cardíaco, um terço teve recuperação substancial da função cardíaca (definida como um aumento absoluto da FEVE $\geq 10\%$, para um valor final $\geq 40\%$), enquanto que o outro terço dos doentes se mantiveram clinicamente estáveis apesar da disfunção do VE. O consumo médio de álcool previamente ao início do estudo, a duração

do abuso de álcool e o tipo de bebida alcoólica consumida não foram associadas aos diferentes *outcomes*.^[42]

Os preditores independentes de morte ou transplante cardíaco foram fibrilação auricular, largura QRS>120ms, ausência de terapêutica beta-bloqueadora e diâmetro diastólico final do VE. Por outro lado, a história de hipertensão arterial e a etiologia alcoólica foram associadas a um melhor *outcome*. A abstinência completa ao consumo de álcool sempre foi um assunto controverso, com dados contraditórios em vários estudos mais antigos, porém, neste estudo foi demonstrado que os doentes que reduziram o consumo de álcool para níveis moderados (<80 g/dia) tiveram *outcomes* e aumentos da FEVE comparáveis aos doentes com abstinência completa ao consumo de álcool, sendo que o estado clínico e as terapêuticas utilizadas foram semelhantes (IECA/ARA, β -bloqueadores e antagonistas da aldosterona). Por outro lado, a FEVE continuou a decair nos doentes que mantiveram um consumo elevado de álcool. Foi então concluído que os doentes com CMA têm um melhor prognóstico que os doentes com CMD idiopática.^[42]

XV. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O alcoolismo crônico é uma entidade muito prevalente, podendo condicionar patologia cardíaca. Sendo esta patologia inicialmente assintomática, o consumo continuado contribui para a deterioração progressiva da função miocárdica. Como o álcool tem um efeito paradoxal no sistema cardiovascular, os efeitos do consumo de álcool sobre a saúde são determinados pela quantidade e padrão de consumo de etanol. Assim, o consumo ligeiro a moderado de álcool estará associado a decréscimos altamente significativos na mortalidade, porém o benefício máximo é atingido com consumo de quantidades de álcool diferentes entre homens e mulheres (meia a uma bebida diária para as mulheres, 1 a 2 bebidas diárias para homens). Por outro lado, consumo excessivo de álcool tem efeitos deletérios para vários órgãos. Tudo isto, enfatiza o quão vital é distinguir que níveis de ingestão de álcool desempenham um papel protetor e não prejudicial, bem como os mecanismos subjacentes a esses efeitos.

Um dos efeitos protetores mais bem estudado é sobre o desenvolvimento de DAC, sendo que existe uma redução de 20-45% no risco de desenvolvimento de DAC causalmente relacionada com o consumo moderado de álcool, quando comparado com a abstinência. Isto é devido ao aumento do HDL e diminuição do LDL associados ao consumo de álcool.

O metabolismo do álcool requer duas etapas. Primeiro, o etanol é convertido em acetaldeído pela ADH, que posteriormente é oxidado para acetato pelo ALDH mitocondrial. Assim, a ALDH exerce efeitos protetores ao eliminar o metabolito tóxico, o acetaldeído, que tem como consequência a acumulação de ROS e consequente stress oxidativo, levando a disfunção mitocondrial e apoptose. Quando o equilíbrio oxidativo é perturbado, existirão danos tecidulares. A apoptose leva a uma diminuição da massa cardíaca e com o tempo e a progressão, um fenótipo cardíaco dilatado tornar-se-á evidente.

A CMA é uma doença do músculo cardíaco, estando classificada entre as formas adquiridas de CMD, sendo geralmente um diagnóstico de exclusão, num doente com CMD sem causa identificada e longa história de abuso de álcool. Esta é mais frequente em homens entre os 35 e os 60 anos, apesar de as mulheres serem mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do álcool.

A CMA poderá estar presente mesmo quando um doente não apresenta sintomas. É importante identificar estes indivíduos, visto que a abstinência ao álcool é mais eficaz na recuperação da disfunção cardíaca quando ainda não existe fibrose, presente em fases mais avançadas desta patologia. Vários estudos, utilizando a ecografia, conseguiram avaliar anomalias funcionais em alcoólicos que não apresentavam sintomas de IC, o que reflete a importância deste meio de diagnóstico na avaliação do comprometimento cardíaco num alcoólico.

Quando os indivíduos com CMA desenvolvem sintomas é importante, além de confirmar um diagnóstico de IC (restrito a fases sintomáticas da CMA), excluir as várias etiologias possíveis para a IC, de modo a conseguirmos um grau de suspeição elevado para CMA. Nem todos os consumidores crónicos de álcool desenvolvem CMA, e caso apresentem sintomas de IC, estes poderão não ser devidos à história de abuso de álcool, mas sim a outras causas de IC mais prevalentes.

Sintomas e sinais característicos, juntamente com um exame físico detalhado e um ECG em repouso devem fazer parte da abordagem inicial a um doente com suspeita de IC. Porém, além da história clínica do doente, outros achados laboratoriais poderão dar pistas sugestivas de consumo de álcool crónico, como é o caso do volume globular médio, gama-glutamil transpeptidase, a alanina-aminotransferase e a aspartato-aminotransferase elevados. Na ecocardiografia poderão ser encontrados dados sugestivos de uma CMA, como é o caso disfunção sistólica e dilatação ventricular esquerda.

A IC por CMA é tratada de forma semelhante aos outros tipos de IC, com diuréticos, IECA, beta-bloqueantes, antagonistas dos recetores da angiotensina, antagonistas da aldosterona e digitálicos, sendo possível também o uso de agentes inotrópicos. Apenas em

último caso, existe a possibilidade de transplante cardíaco, que não é muito realizado visto que, entre outros motivos, é necessário um período de abstinência do álcool, que muitas vezes não é alcançado. Felizmente, a CMA pode ser, pelo menos, parcialmente reversível com a abstinência ao álcool e opções farmacológicas.

Nos danos cardíacos mediados pelo álcool, o resultado final da disfunção, danos estruturais e plasticidade cardíaca depende de uma variedade de fatores, portanto, novos tratamentos neste campo serão necessariamente multidisciplinares e complementares ou sinérgicos numa abordagem personalizada do doente. Serão necessárias estratégias que combinem uma redução dos danos infligidos dependentes do etanol, bem como o aumento dos mecanismos protetores locais e sistêmicos de reparação dos miócitos. Além do controlo do consumo de álcool e da terapêutica para a IC atualmente disponível, a suplementação antioxidante e os tratamentos sistêmicos anti-inflamatórios, anti-fibróticos e anti-apoptóticos devem ser alvo de novos estudos.

O prognóstico em indivíduos com consumo baixo ou moderado é igual ao de pessoas abstêmicas. Em doentes com abuso crónicos de álcool e IC grave, caso não cessem o consumo de álcool, o prognóstico é mau visto que irá progredir para uma IC refratária. A mortalidade pode atingir 40-50% dentro de um período de 4-5 anos nos doentes não abstinentes, enquanto que após a retirada do álcool pode haver uma melhora hemodinâmica e clínica, ou pelo menos uma progressão mais lenta da doença, em comparação com a forma idiopática da MCD. Assim, caso a abstinência seja conseguida, o prognóstico da CMA é mais favorável que o da CMD idiopática.

XV. REFERÊNCIAS

1. Klatsky, A.L., *Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today?* J Intern Med, 2015. **278**(3): p. 238-50.
2. Rusyn, I. and R. Bataller, *Alcohol and toxicity.* J Hepatol, 2013. **59**(2): p. 387-8.
3. Maisch, B., *Alcoholic cardiomyopathy : The result of dosage and individual predisposition.* Herz, 2016. **41**(6): p. 484-93.
4. Guzzo-Merello, G., et al., *Alcoholic cardiomyopathy.* World J Cardiol, 2014. **6**(8): p. 771-81.
5. Lakdawala, N.K., J.R. Winterfield, and B.H. Funke, *Dilated cardiomyopathy.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(1): p. 228-37.
6. Sahan, E., et al., *The MOGE(S) classification : A TNM-like classification for cardiomyopathies.* Herz, 2016. **41**(6): p. 503-6.
7. Vaideeswar, P., et al., *Cardiac pathology in chronic alcoholics: a preliminary study.* J Postgrad Med, 2014. **60**(4): p. 372-6.
8. Ziaeeian, B. and G.C. Fonarow, *Epidemiology and aetiology of heart failure.* Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(6): p. 368-78.
9. Waszkiewicz, N., A. Szulc, and K. Zwierz, *Binge drinking-induced subtle myocardial injury.* Alcohol Clin Exp Res, 2013. **37**(8): p. 1261-3.
10. Piano, M.R. and S.A. Phillips, *Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights.* Cardiovasc Toxicol, 2014. **14**(4): p. 291-308.
11. Matsumoto, C., et al., *An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease.* J Cardiopulm Rehabil Prev, 2014. **34**(3): p. 159-71.
12. Erol, A. and V.M. Karpyak, *Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations.* Drug Alcohol Depend, 2015. **156**: p. 1-13.
13. Mackenbach, J.P., et al., *Inequalities in Alcohol-Related Mortality in 17 European Countries: A Retrospective Analysis of Mortality Registers.* PLoS Med, 2015. **12**(12): p. e1001909.
14. O'Keefe, J.H., et al., *Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy.* Mayo Clin Proc, 2014. **89**(3): p. 382-93.
15. Walker, R.K., et al., *The good, the bad, and the ugly with alcohol use and abuse on the heart.* Alcohol Clin Exp Res, 2013. **37**(8): p. 1253-60.
16. Krenz, M. and R.J. Korthuis, *Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms.* J Mol Cell Cardiol, 2012. **52**(1): p. 93-104.
17. Huang, S., et al., *Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study.* Am J Clin Nutr, 2017. **105**(4): p. 905-912.
18. de Gaetano, G., et al., *Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016. **26**(6): p. 443-67.
19. Veighey, K. and R.J. Macallister, *Clinical applications of remote ischemic preconditioning.* Cardiol Res Pract, 2012. **2012**: p. 620681.
20. Cahill, P.A. and E.M. Redmond, *Alcohol and cardiovascular disease--modulation of vascular cell function.* Nutrients, 2012. **4**(4): p. 297-318.
21. Laurent, D. and J.G. Edwards, *Alcoholic Cardiomyopathy: Multigenic Changes Underlie Cardiovascular Dysfunction.* J Cardiol Clin Res, 2014. **2**(1).
22. Leibing, E. and T. Meyer, *Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy.* Herz, 2016. **41**(6): p. 478-83.
23. Umoh, N.A., et al., *Acute alcohol modulates cardiac function as PI3K/Akt regulates oxidative stress.* Alcohol Clin Exp Res, 2014. **38**(7): p. 1847-64.

24. Hu, C., et al., *Chronic ethanol consumption increases cardiomyocyte fatty acid uptake and decreases ventricular contractile function in C57BL/6J mice*. J Mol Cell Cardiol, 2013. **59**: p. 30-40.
25. Ho, E., et al., *Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice*. Redox Biol, 2013. **1**: p. 483-91.
26. Wang, Y., et al., *High-dose alcohol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis via PKC-beta/p66Shc in mouse primary cardiomyocytes*. Biochem Biophys Res Commun, 2015. **456**(2): p. 656-61.
27. Zhang, R.H., et al., *Inhibition of CYP2E1 attenuates chronic alcohol intake-induced myocardial contractile dysfunction and apoptosis*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1832**(1): p. 128-41.
28. Matyas, C., et al., *Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016. **310**(11): p. H1658-70.
29. Eisner, V., et al., *Mitochondrial fusion dynamics is robust in the heart and depends on calcium oscillations and contractile activity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(5): p. E859-e868.
30. Pasek, M., et al., *Acute effects of ethanol on action potential and intracellular Ca(2+) transient in cardiac ventricular cells: a simulation study*. Med Biol Eng Comput, 2016. **54**(5): p. 753-62.
31. Laurent, D., et al., *Chronic ethanol consumption increases myocardial mitochondrial DNA mutations: a potential contribution by mitochondrial topoisomerases*. Alcohol Alcohol, 2014. **49**(4): p. 381-9.
32. Brandt, M., et al., *NOX2 amplifies acetaldehyde-mediated cardiomyocyte mitochondrial dysfunction in alcoholic cardiomyopathy*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 32554.
33. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
34. Guzzo-Merello, G., et al., *Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 2015. **199**: p. 99-105.
35. Wang, Y., et al., *Left Ventricular Strain and Rotation by 2-D Speckle Tracking Echocardiography Identify Early Alcoholic Cardiomyopathy*. Ultrasound Med Biol, 2016. **42**(8): p. 1741-9.
36. Gil, K.E., et al., *The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of dilated cardiomyopathy: A systematic review*. Adv Med Sci, 2016. **61**(2): p. 331-343.
37. Cooper, L.T., Jr., *Role of left ventricular biopsy in the management of heart disease*. Circulation, 2013. **128**(14): p. 1492-4.
38. Radu, R.I., et al., *Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy*. Rom J Morphol Embryol, 2012. **53**(2): p. 269-75.
39. Leone, O., et al., *2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology*. Cardiovasc Pathol, 2012. **21**(4): p. 245-74.
40. Fernandez-Sola, J., *Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption*. Nat Rev Cardiol, 2015. **12**(10): p. 576-87.
41. Fernandez-Sola, J. and A. Planavila Porta, *New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(10).
42. Guzzo-Merello, G., et al., *Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy*. JACC Heart Fail, 2015. **3**(1): p. 78-86.