



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Álcool e Miocardiopatia Dilatada**

**Adriana Carones Esteves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues

**Covilhã, março de 2018**

## Dedicatória

À minha família, pelo amor incondicional, apoio e dedicação desde sempre. Ao meu pai, pela liberdade que sempre me deu para tomar as minhas opções e pela confiança que sempre depositou em mim. À minha mãe, pelo carinho, motivação e compreensão que demonstrou em todo e qualquer momento. Aos meus irmãos, Nuno, Hugo, Ana e Cristina pela força, empenho e alegria.

## Agradecimentos

Começo por agradecer ao meu orientador, Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues, pelo apoio, orientação, simpatia, paciência e disponibilidade dedicada à elaboração desta dissertação, tão importante para a conclusão do Ciclo de Estudos Integrado do Mestrado em Medicina.

Um enorme obrigada aos meus queridos pais, José e Margarida e aos meus irmãos Nuno, Hugo, Ana e Cristina, pelo carinho, amor incondicional, tolerância, motivação e dedicação desde sempre.

A todos, o mais sincero OBRIGADA!

## Resumo

O consumo de álcool é um hábito muito difundido nas mais diferentes sociedades e culturas. O efeito do seu consumo na saúde cardiovascular depende tanto do padrão como da quantidade consumida. Apesar do consumo excessivo ser frequentemente associado a *outcomes* clínicos negativos, como doenças cardiovasculares e hipertensão arterial, verifica-se que o seu consumo moderado se traduz em benefícios para a saúde cardiovascular.

A miocardiopatia dilatada é a miocardiopatia mais prevalente em todo o mundo, sendo a causa mais frequente de transplante cardíaco e a terceira maior causa de insuficiência cardíaca. A miocardiopatia alcoólica é um tipo específico de miocardiopatia dilatada que ocorre perante um consumo crónico excessivo de álcool. Assim como a miocardiopatia dilatada, a miocardiopatia alcoólica é caracterizada por uma dilatação e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Habitualmente esta patologia apresenta-se em homens, mais frequentemente, entre os 35 e 60 anos de idade. O seu diagnóstico depende da história de consumo crónico excessivo de álcool em associação a uma série de alterações celulares, histológicas e estruturais do miocárdio.

A presente monografia compreende uma revisão bibliográfica sobre o efeito do consumo do álcool na mortalidade global e cardiovascular, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. É explorada a relação entre o consumo de álcool e o surgimento da miocardiopatia alcoólica, assim como uma descrição dos seus aspetos epidemiológicos, mecanismos associados à lesão do miocárdio, clínica, diagnóstico e tratamento.

## Palavras-chave

Consumo de álcool; Miocardiopatia; Miocardiopatia alcoólica

## Abstract

Alcohol consumption is a widespread habit in many different societies and cultures. The effect of its consumption on cardiovascular health depends on both the consumption pattern and the amount consumed. Although excessive consumption is often associated with negative clinical *outcomes*, such as cardiovascular diseases and arterial hypertension, it's observed that moderate consumption turns out to be beneficial for cardiovascular health.

Dilated cardiomyopathy is the most prevalent cardiomyopathy in the world, being the most frequent cause of cardiac transplantation and the third largest cause of heart failure. Alcoholic cardiomyopathy is a specific type of dilated cardiomyopathy that occurs with excessive chronic alcohol consumption. Like dilated cardiomyopathies, alcoholic cardiomyopathy is characterized by dilation and systolic dysfunction of the left ventricle.

Usually this pathology occurs in men, most often between 35 and 60 years of age. Its diagnosis depends on the history of excessive chronic alcohol consumption in association with a series of cellular, histological and structural changes of the myocardium.

The present monograph is a literature review on the effect of alcohol consumption on cardiovascular and global mortality, arterial hypertension and heart failure. The relationship between alcohol consumption and the onset of alcoholic cardiomyopathy is explored, as well as a description of its epidemiological aspects, mechanisms associated with myocardial injury, clinical diagnosis and treatment.

## Keywords

Alcohol consumption; Cardiomyopathy; Alcoholic cardiomyopathy

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Lista de figuras.....	viii
Lista de tabelas .....	ix
Lista de Acrónimos e Abreviaturas.....	x
1. Introdução.....	1
2. Metodologia .....	3
3. Classificação das Miocardiopatias.....	4
4. Bebida padrão .....	7
5. Álcool e o Sistema Cardiovascular .....	9
5.1 Aspetos Epidemiológicos .....	10
5.2 Efeito na Mortalidade .....	12
5.3 Efeito na Hipertensão Arterial .....	13
5.4 Paradoxo Francês .....	15
5.5 Efeito na Insuficiência cardíaca .....	16
6. Miocardiopatia Dilatada.....	18
6.1 Etiologia alcoólica da Miocardiopatia Dilatada .....	19
6.2 Miocardiopatia alcoólica .....	19
6.2.1 Aspetos epidemiológicos .....	20
6.2.2 Mecanismos de lesão do miocárdio pelo consumo de álcool .....	21
6.2.2.1 Deficiências nutricionais.....	21
6.2.2.2 Intoxicação pelo cobalto .....	21
6.2.2.3 Mecanismos de lesão relacionados com o acetaldeído .....	21
6.2.2.4 Mecanismos de lesão não relacionados com o acetaldeído.....	24
6.2.2.5 Vulnerabilidade genética .....	24
6.3 Clínica e alterações electrocardiográficas .....	25
6.4 Diagnóstico .....	26
6.4.1 Diagnóstico ecocardiográfico .....	26
6.4.2 Diagnóstico histológico .....	27
6.4.3 Balanço hídrico e distúrbios eletrolíticos.....	27

6.4.4 Biomarcadores para o consumo de álcool .....	28
6.5 Tratamento.....	29
7. Avaliação do Consumo de Álcool .....	31
8. Conclusão.....	33
9. Bibliografia .....	36

## Lista de figuras

Figura 1 - Modelo de classificação das miocardiopatias proposto pela AHA	5
Figura 2 - Modelo de classificação das miocardiopatias proposto pela ESC	5
Figura 3 - O mesmo genótipo pode estar associado a diferentes expressões fenotípicas	6
Figura 4 - Copos usados nas diferentes bebidas alcoólicas contêm aproximadamente a mesma quantidade de álcool	8
Figura 5 - Estimativa global do consumo de álcool <i>per capita</i> , com 15 ou mais anos de idade, em 2010	10
Figura 6 - Distribuição das mortes atribuídas ao álcool pelas diferentes causas	11
Figura 7 - Estimativa global da percentagem de óbitos atribuídos ao álcool por todas as causas	11
Figura 8 - Pressão arterial sistólica e diastólica média, entre homens e mulheres, de raça branca e negra e asiáticos, em função dos hábitos alcoólicos	14
Figura 9 - Metabolismo oxidativo do álcool	22



## Lista de tabelas

Tabela 1 - Efeito dos diferentes tipos de bebidas alcoólicas no sistema cardiovascular	16
--	----

## Lista de Acrónimos e Abreviaturas

ACA	Acetaldeído
ADH	Álcool desidrogenase
ADN	Àcido desoxirribonucleico
AHA	American Heart Association
ALDH2	Aldeído desidrogenase 2
ALT	Alanina aminotransferase
Ang II	Angiotensina II
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DAC	Doença Arterial Coronária
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade
DCV	Doença Cardiovascular
DGS	Direção-Geral de Saúde
ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
EROs	Espécies reativas de oxigénio
ESC	European Society of Cardiology
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilhação Auricular
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GGT	Gamaglutamiltransferase
HAD	Hormona antidiurética
HDL	High Density Lipoprotein
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
HTA	Hipertensão arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
MAVD/DAVD	Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito/displasia arritmogénica do ventrículo direito
MCA	Miocardiopatia alcoólica
MCD	Miocardiopatia dilatada
MCH	Miocardiopatia hipertrófica
MCNC	Miocardiopatia não classificada
MCR	Miocardiopatia restritiva
NAD <sup>+</sup>	Dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
TM	Taxa de mortalidade
TNM	Sistema de classificação de tumores malignos que descreve a sua extensão anatômica com base na avaliação de três componentes: T-Extensão do tumor; N-Metástases em linfonodos regionais; M- Metástases à distância
VCM	Volume corpuscular médio
VE	Ventrículo Esquerdo

# 1. Introdução

Globalmente o consumo de álcool resulta em aproximadamente 3,3 milhões de mortes a cada ano, sendo que mais da metade destas mortes é atribuída às doenças cardiovasculares. Neste cenário, a Europa destaca-se ao apresentar uma proporção de óbitos atribuídos ao álcool de 13,3%, com Portugal a apresentar uma proporção de 5,8% (1).

As recomendações relativas ao consumo diário de álcool não são globais e variam em função do que é definido como uma bebida padrão. Em Portugal, por exemplo, uma bebida padrão é definida como o volume de bebida alcoólica contendo 10g de álcool puro, estando recomendado para os homens entre os 18 e 64 anos um consumo diário que não ultrapasse as duas bebidas padrão, ao passo que para as mulheres está descrito um limite de até uma bebida padrão (2). Contudo, apesar destas recomendações, aproximadamente um milhão e setecentos mil portugueses apresentam um consumo excessivo de álcool e são doentes alcoólicos crónicos, colocando Portugal numa posição de destaque no que respeita ao consumo de álcool (3).

Os efeitos do consumo de álcool na mortalidade por doenças cardiovasculares, pressão arterial (PA) e insuficiência cardíaca (IC) dependem da quantidade e padrão de consumo, pelo que nesta dissertação estão exemplificados alguns dos estudos que procuraram descrever estas mesmas relações. Neste seguimento, surge a relevância da definição do termo “paradoxo francês” e a introdução da ação benéfica dos polifenóis na redução do risco cardiovascular.

Cerca de um terço dos indivíduos com consumo crónico excessivo de álcool apresentam miocardiopatia alcoólica (MCA), um tipo específico de miocardiopatia dilatada (MCD) (4). As propostas de classificação da *American Heart Association* (AHA) incluem a MCA no grupo das miocardiopatias secundárias, ao passo que a *European Society of Cardiology* (ESC) apresenta uma outra proposta de classificação das miocardiopatias onde inclui a MCA dentro do grupo da MCD não familiar (5, 6). Estas e outras propostas de classificações publicadas estão descritas nesta dissertação e permitem verificar a evolução que as mesmas sofreram ao longo do tempo.

De um modo geral, estima-se que sejam precisos, no mínimo, 10 anos de consumo excessivo até ao surgimento da IC. No entanto, há indivíduos que mesmo com um consumo excessivo de álcool nunca chegam a desenvolver MCA, ao passo que outros, com consumos moderados podem estar em risco de a desenvolver (7). Neste contexto, serão descritos com detalhe alguns dos fatores que estão na base desta variabilidade.

Apesar do metabolismo oxidativo do álcool ocorrer primariamente no fígado, outros órgãos, incluindo o coração, podem participar neste metabolismo para formar acetaldeído (ACA) (8, 9). Estudos sugerem que níveis elevados de ACA comprometem a função ventricular, desempenhando por isso um papel chave na fisiopatologia da MCA (9). Apesar do maior destaque para o ACA, outros mecanismos não relacionados com o metabolismo oxidativo podem contribuir para a lesão do miocárdio.

Na história natural das MCA são reconhecidas duas fases distintas, uma fase inicial pré-clínica/assintomática e uma segunda fase clínica, com sinais e sintomas de IC (10, 11). Para o diagnóstico da MCA a presença de uma história de consumo crónico excessivo de álcool é fundamental, ao que se associa uma série de alterações celulares, histológicas e estruturais do miocárdio (12). Descrevem-se nesta sequência os parâmetros ecocardiográficos frequentemente presentes. A deteção precoce dos mesmos é importante uma vez que numa fase pré-clínica/assintomática a cessação precoce do consumo de álcool pode reverter a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) (13). Os achados histológicos da MCA são realmente inespecíficos pelo que é difícil diferenciar esta das demais etiologias de MCD (14).

No que respeita ao tratamento do indivíduo com MCA deve-se ter em consideração dois grandes objetivos: prevenir lesões adicionais ao miocárdio, através da interrupção do consumo de álcool, e reduzir a dilatação cardíaca. Uma abstinência total é necessária, sendo que, adicionalmente deve-se fazer a promoção de adequados hábitos nutricionais, cessação tabágica, entre outras práticas saudáveis (15). O papel da abstinência nestes doentes é discutível perante alguns estudos que apresento nesta dissertação, os quais traduzem um igual benefício para consumos moderados.

Dada a prevalência e o impacto do potencial abuso de álcool, é importante que os médicos reconheçam e avaliem o consumo dos seus pacientes ainda mais, sendo Portugal um dos países membros da União Europeia com um dos maiores consumos de bebidas alcoólicas e maior prevalência de distúrbios relacionados com o álcool (3, 16).

Diferentemente de outras recomendações descritas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) refere que não há consumo de álcool seguro, apesar de existir, obviamente, consumo de baixo risco. Segundo a mesma fonte o ideal para a saúde é precisamente abster-se do consumo, dado que para quase todas as patologias há uma relação dose-resposta: quanto maior o consumo, maior o risco (17).

## 2. Metodologia

O presente trabalho surge de uma pesquisa bibliográfica realizada em bases de dados como a *Pubmed* e *Science Direct*. Recorreu-se ainda a bases de dados como a Direção-Geral de Saúde e Organização Mundial de Saúde.

Foram selecionados, entre julho a setembro de 2017, artigos de língua portuguesa e inglesa, sem restrições quanto à data de publicação. Foram usadas as seguintes palavras chave: “*Alcoholic Mycardiopathy*”; “*Alcohol Consumption*”; “*Dilated Cardiomyopathy*”; “*Alcohol and Heart Failure*”; “*French Paradox*”; “*Standard Drink*”; “*Moderate Consumption of Alcohol*” e “*Epidemiology*”.

### 3. Classificação das Miocardiopatias

Em 1980, a OMS definiu as miocardiopatias enquanto doenças do músculo cardíaco de causa desconhecida e classificou-as em função da sua fisiopatologia em dilatadas, hipertróficas ou restritivas. Por outro lado, as doenças do miocárdio de causa conhecida ou provocadas por disfunção de outros sistemas eram consideradas doenças específicas do músculo cardíaco. Excluiu-se desta última categoria os distúrbios causados pela hipertensão arterial (HTA), hipertensão pulmonar, doença arterial coronária (DAC), valvulopatias ou cardiopatias congénitas (18).

Com a crescente compreensão da etiologia e fisiopatologia a diferença entre miocardiopatia e doença específica do músculo cardíaco tornou-se indistinta, pelo que, em 1995 a *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology* (WHO/ISFC) complementa a anterior classificação ao englobar no conceito de miocardiopatias todas as doenças do miocárdio associadas a disfunção cardíaca. As miocardiopatias foram classificadas, de acordo com a sua morfologia, em MCD, miocardiopatia hipertrófica (MCH), miocardiopatia restritiva (MCR), miocardiopatia arritmogénica ventricular direita/displasia (MAVD/DAVD) e miocardiopatia não classificada (MCNC). As miocardiopatias específicas causadas por patologias cardíacas ou sistémicas específicas, como por exemplo, valvulopatias e HTA respetivamente, podem apresentar qualquer uma das morfologias acima descritas (19).

Mais recentemente, em 2006, a AHA definiu as miocardiopatias como um grupo heterogéneo de doenças do miocárdio associadas a disfunção mecânica e/ou elétrica que normalmente (mas não invariavelmente) exibem hipertrofia ventricular ou dilatação inadequada e que são devidas a uma variedade de causas, frequentemente genéticas. Segundo a AHA as miocardiopatias são divididas em dois grandes grupos com base no envolvimento predominante de órgãos. As miocardiopatias primárias (genéticas, adquiridas ou mistas) são aquelas que estão unicamente ou predominantemente confinadas ao músculo cardíaco. As miocardiopatias secundárias apresentam comprometimento patológico do miocárdio como parte de um grande número e variedade de distúrbios sistémicos generalizados. A figura 1 retrata o modelo de classificação das miocardiopatias proposto pela AHA. A inclusão das canalopatias iónicas enquanto causa genética de miocardiopatia primária, mesmo na ausência de anormalidades estruturais evidentes na imagiologia, biópsia ou autópsia do miocárdio, é um dos pontos de destaque desta classificação (5). Em 2008, a ESC definiu as miocardiopatias como doenças do miocárdio em que o músculo está estrutural e funcionalmente anormal, na ausência de DAC, HTA, valvulopatia e cardiopatia congénita suficiente para causar a disfunção do miocárdio observada. No modelo de classificação proposto pela ESC cada fenótipo morfológico (MCD, MCH, MCR, MAVD/DAVD, MCNC) é sub classificado em formas familiares e não familiares, tal como está exemplificado na figura 2 (6).

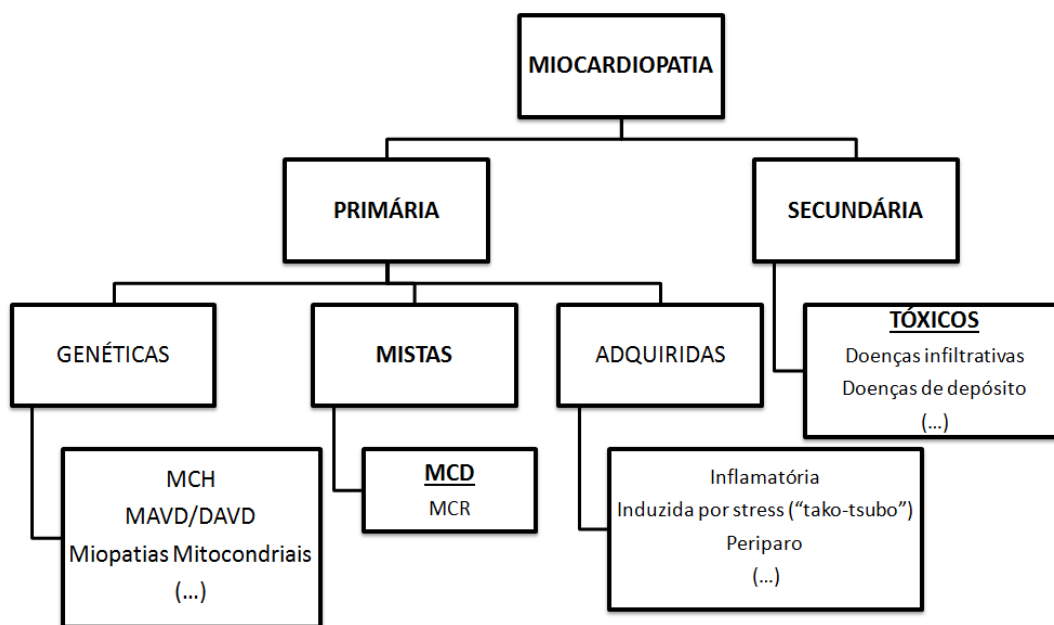


Figura 1 - Modelo de classificação das miocardiopatias proposto pela AHA. Adaptado de (5).

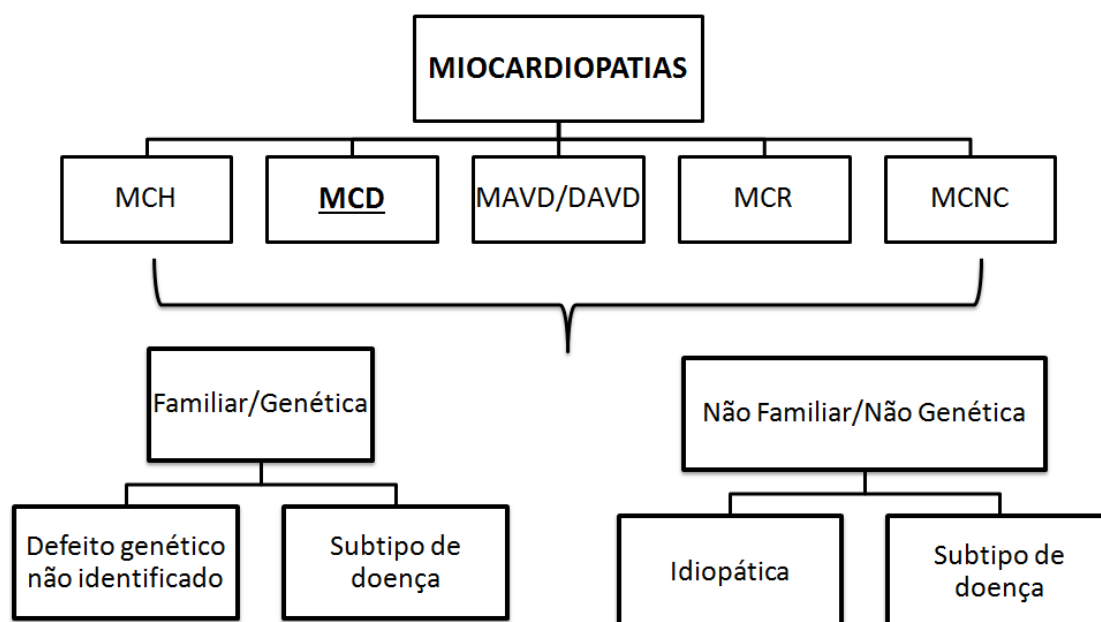


Figura 2 - Modelo de classificação das miocardiopatias proposto pela ESC. Adaptado de (6).

Em 2013, uma nova proposta de classificação holística das miocardiopatias apoiada pela *World Heart Federation* (WHF), a classificação MOGE(S), contempla os novos conhecimentos decorrentes dos avanços no diagnóstico genético. Verificou-se, por exemplo, que numa única família a mesma mutação no gene *TNNI3 p.(Leu144Gln)* poderia estar associada a vários fenótipos: MCH, MCR e a uma combinação dos dois (MCH/MCR) (figura 3), e que doenças fenotipicamente idênticas podem ser causadas por mutações completamente diferentes, com padrões de



hereditariedade também diferentes. A classificação MOGE(S), inspirada no sistema de classificação TNM, significa: M- fenótipo morfofuncional; O- órgãos envolvidos; G- genética; E- etiologia e S- estado funcional e assenta no princípio que mesmo para uma miocardiopatia esporádica, uma apresentação familiar deve ser equacionada, pelo que o diagnóstico familiar através do rastreio e realização do genograma deve ser considerado, oferecendo às famílias as mesmas oportunidades que seriam oferecidas em caso de doença familiar evidente. Este sistema de classificação pode ser útil para o diagnóstico, gestão e tratamento das miocardiopatias de modo semelhante ao que acontece para os tumores malignos e facilita ainda uma melhor compreensão e comunicação das mesmas entre todos os envolvidos (20).

<b><i>TNNI3 p.(Leu144Gln)</i></b>		
<b>Fenótipo</b>	<b>Outcome</b>	<b>Idade</b>
MCR	Transplante de coração	56
MCH/MCR	Transplante de coração	41
MCH	Cardioversor - desfibrilhador implantável	16

**Figura 3** - O mesmo genótipo pode estar associado a diferentes expressões fenotípicas. Adaptado de (20).

## 4. Bebida padrão

A bebida padrão é um conceito importante para transmitir informações sobre a ingestão de álcool, medir a sua ingestão nos diferentes estudos e para estimar e comunicar os riscos ou benefícios em função das medidas adotadas. Pode ser expressa em onças, mililitros e/ou em outras medidas dependendo do país em questão, mas a sua expressão em gramas (g) de álcool torna-se útil, particularmente para o público científico, ao tornar esta medição mais facilmente comparável (21).

Num estudo que englobou 75 países, concluiu-se que grande parte não tinha uma definição concreta de bebida padrão. Entre os 37 países que apresentavam uma definição de bebida padrão verificou-se uma grande variação no seu valor, com variações entre as 8g e as 20g. O mesmo sucedeu para o consumo de baixo risco. A definição de consumo de baixo risco varia muito em diferentes países do mundo, variando de 10g por dia a 42g por dia para mulheres e 14g por dia para 56g por dia para homens (22).

De acordo com as *Dietary Guidelines for American 2015-2020*, nos Estados Unidos da América (EUA) uma bebida padrão pode ser definida como o volume de bebida alcoólica contendo 14 gramas de álcool puro. Em caso de consumo de álcool recomenda-se um total de até 1 bebida padrão por dia para as mulheres e de até 2 bebidas por dia para os homens, o que equivale a uma quantidade máxima diária de 14g de álcool puro para mulheres e 28g de álcool puro para os homens. Um consumo excessivo corresponde ao consumo de 15 ou mais bebidas padrão para os homens e 8 ou mais bebidas padrão para as mulheres, por semana (23).

Já no Reino Unido uma bebida padrão é definida como o volume de bebida alcoólica contendo 8 gramas de álcool puro (22). De acordo com, *UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines*, para que o consumo de álcool seja de baixo risco é aconselhado que o mesmo não ultrapasse as 14 unidades por semana, o que equivale a 2 unidades dia (16g de álcool puro), tanto para homens como para mulheres (24).

Em Portugal, de acordo com a Direção-Geral de Saúde (DGS), uma bebida padrão é definida como o volume de bebida alcoólica contendo 10g de álcool puro. No homem entre os 18 e os 64 anos a quantidade máxima diária recomendada são duas bebidas padrão ou 20g de álcool puro. Após os 65 anos, a quantidade máxima diária recomendada reduz-se para uma bebida padrão ou 10g de álcool puro. Na mulher a quantidade máxima diária recomendada é uma bebida padrão ou 10g de álcool puro em qualquer idade. Nas grávidas e adolescentes, na presença de certas patologias, dependência ou toma de alguns fármacos, o consumo de álcool está contraindicado, não se preconizando para estes casos um consumo recomendado (2).

Na figura 4 estão representados alguns dos copos mais frequentemente utilizados para servir bebidas alcoólicas. Apesar do volume de bebida alcoólica contida ser diferente entre os copos, a quantidade de álcool é semelhante entre si, variando entre 12 a 16g (3).



**Figura 4** - Copos usados nas diferentes bebidas alcoólicas contém aproximadamente a mesma quantidade de álcool. Adaptado de (3).

A discrepância na definição de consumo recomendado de álcool entre os vários países repercute-se nos mais diferentes estudos, observando-se, entre estes, critérios pouco rígidos para a definição de consumo ligeiro, moderado e excessivo. A título de exemplo apresento a definição de Cooper e seus colaboradores cujo consumo ligeiro a moderado foi definido como o consumo de até 14 bebidas padrão/semana ( $\leq 196\text{g}$ ) e o consumo excessivo como o consumo superior a 14 bebidas padrão/semana ( $> 196\text{g}$ ), tanto para homens como para mulheres (25). Por outro lado, Walsh e os seus colaboradores assumiram que os homens que com um consumo igual ou superior a 195g de álcool por semana ( $\geq 15$  bebidas padrão) e as mulheres com um consumo igual ou superior a 104g por semana ( $\geq 8$  bebidas padrão) eram consumidores pesados. Os autores definiram para este estudo que uma bebida padrão continha 13g de álcool (26).

Um consumo episódico excessivo, também designado por “*binge drinking*”, é considerado pela DGS como o consumo igual ou superior a 6 bebidas padrão no homem (60g de álcool) e 5 bebidas padrão na mulher (50g de álcool), numa só ocasião, no espaço de duas horas (2).

## 5. Álcool e o Sistema Cardiovascular

Os efeitos do consumo de álcool na saúde dependem da quantidade de álcool consumida e do padrão de consumo. A maioria dos estudos são concordantes ao relatar uma associação entre o consumo de álcool e os *outcomes* negativos para a saúde numa curva em forma de J. Deste modo, os consumidores leves a moderados têm um menor risco de *outcomes* negativos para a sua saúde, como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes, HTA, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular cerebral (AVC), demência e mortalidade por todas as causas, do que aqueles que se abstêm. Os possíveis benefícios para a saúde cardiovascular associados ao consumo leve a moderado de álcool parecem ser os efeitos mais importantes relacionados com o álcool, com a maioria dos estudos a mostrar reduções no risco de DAC na ordem dos 30% a 35% (27). Aproximadamente 50% do efeito protetor do álcool contra a DAC deve-se ao facto do consumo moderado de álcool aumentar os níveis séricos de colesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) (26). O HDL remove o colesterol das paredes arteriais e facilita o seu transporte de volta ao fígado através transferência do mesmo para lipoproteínas ricas em apo B. Outros efeitos protetores do álcool devem-se às alterações que causa na coagulação e que se relaciona com o aumento da proporção prostaciclina/tromboxano, diminuição da agregação plaquetária, libertação aumentada de ativador de plasminogénio e diminuição do fibrinogénio (28).

Nas doenças cardiovasculares, a resistência à insulina leva à alteração do metabolismo dos lípidos e da glicose, resultando numa produção aumentada de aldeídos, incluindo metilglioxal. Os aldeídos reagem de forma não enzimática com grupos amina presentes nas proteínas formando produtos finais de glicação avançada, com conseqüente alteração das estrutura e função proteica. Estas alterações causam disfunção endotelial com aumento da resistência vascular periférica e da PA. Os produtos finais de glicação avançada produzem efeitos aterogénicos, incluindo *stress* oxidativo, adesão plaquetária, inflamação, proliferação celular do músculo liso e modificação das lipoproteínas. Aparentemente, um baixo nível de consumo de álcool consegue aumentar a atividade antioxidante do organismo, diminuir a resistência à insulina e reduzir os produtos finais de glicação avançada, contribuindo para o atraso no desenvolvimento de HTA e doença aterosclerótica. Para consumos ligeiros, o etanol é metabolizado de forma muito eficiente pela enzima álcool desidrogenase (ADH) em ACA e depois pela aldeído desidrogenase 2 (ALDH2) em acetato, produzindo dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADH) em ambas as reações. O NADH tem uma grande influência sobre a capacidade antioxidante do organismo, reduzindo o *stress* oxidativo e a produção secundária de aldeídos, através do aumento de cisteína nos tecidos. A cisteína é um precursor da glutathione, um antioxidante endógeno muito importante (29).

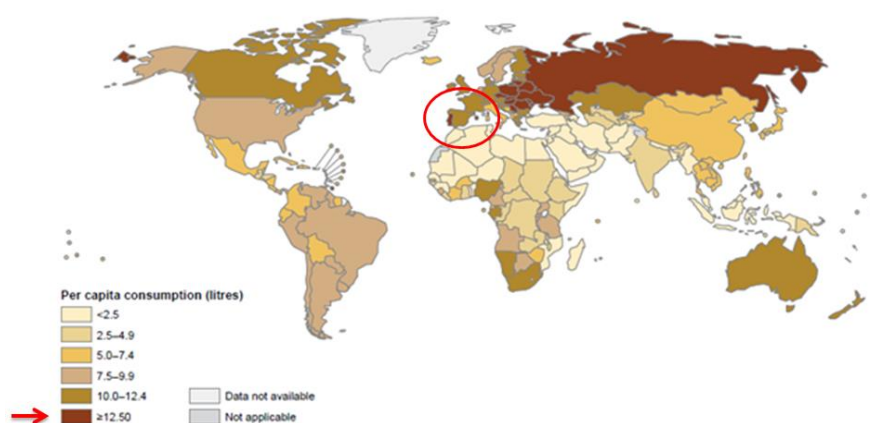
Por outro lado, o uso indevido do álcool a longo prazo ou o seu consumo excessivo não só não apresenta os mesmos benefícios para a saúde como também aumenta o risco destes *outcomes* negativos (27).

Na avaliação do impacto que o álcool tem sobre a saúde e bem-estar das pessoas é importante avaliar não só a quantidade consumida mas também o seu padrão de consumo. Neste sentido, a OMS criou um *score* de avaliação do padrão de consumo que engloba parâmetros como a quantidade de álcool consumida por ocasião, o consumo em ocasiões festivas, a proporção de ocasiões festivas em que os consumidores ficam embriagados, a proporção de consumidores que bebem diariamente, o consumo às refeições e em espaços públicos. Assim numa escala que vai de 1 a 5 é possível caracterizar o modo como a população mundial consome álcool, verificando-se que o padrão de consumo varia entre países, com padrões de consumo de baixo risco nos países mais desenvolvidos (1).

## 5.1 Aspetos Epidemiológicos

Há muito tempo que as bebidas alcoólicas são consumidas nas mais diversificadas sociedades e culturas, sendo um hábito social muito difundido (10).

Em 2010, de acordo com a OMS, o consumo mundial de álcool puro *per capita* com 15 ou mais anos de idade foi de 6,2L, o que se traduz em 13,5g de álcool puro por dia. No entanto, ao longo de todo o mundo há uma grande variação no consumo total de álcool encontrando-se os níveis de consumo mais elevados nas regiões mais desenvolvidas, em particular na Europa e América. Em Portugal, no mesmo ano, o consumo total estimado *per capita* com 15 ou mais anos de idade foi de 12,9L, o que corresponde, aproximadamente, ao dobro da quantidade média de consumo a nível mundial, e o consumo para homens e mulheres foi, respetivamente, 18,7L e 7,6L. Ao considerarmos apenas os indivíduos, com 15 ou mais anos, que de fato consomem álcool está média de consumo sobe para os 27,1L e 16,4L nos homens e mulheres, respetivamente (figura 5) (1). Dados mais recentes da OMS, respetivos ao ano de 2016, revelam um consumo mundial de 6,4L por pessoa com 15 ou mais anos de idade (30).



**Figura 5** - Estimativa global do consumo de álcool *per capita*, com 15 ou mais anos de idade, em 2010. Adaptado de (1).

Globalmente o consumo de álcool resulta em aproximadamente 3,3 milhões de mortes a cada ano. Desta forma, quase 6% de todas as mortes a nível global são atribuídas ao consumo de álcool, o que representa uma proporção de óbitos superior àquela que é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (2,8%), violência (0,9%) ou tuberculose (1,7%). Mais da metade destas mortes resultam de DCV (33,4%), doenças gastrointestinais, incluindo cirrose hepática (16,2%) e tumores malignos (12,5%) (figura 6). A Europa volta a se destacar com uma proporção de óbitos atribuídos ao álcool de 13,3%, com Portugal a apresentar uma proporção de 5,8% (figura 7) (1).

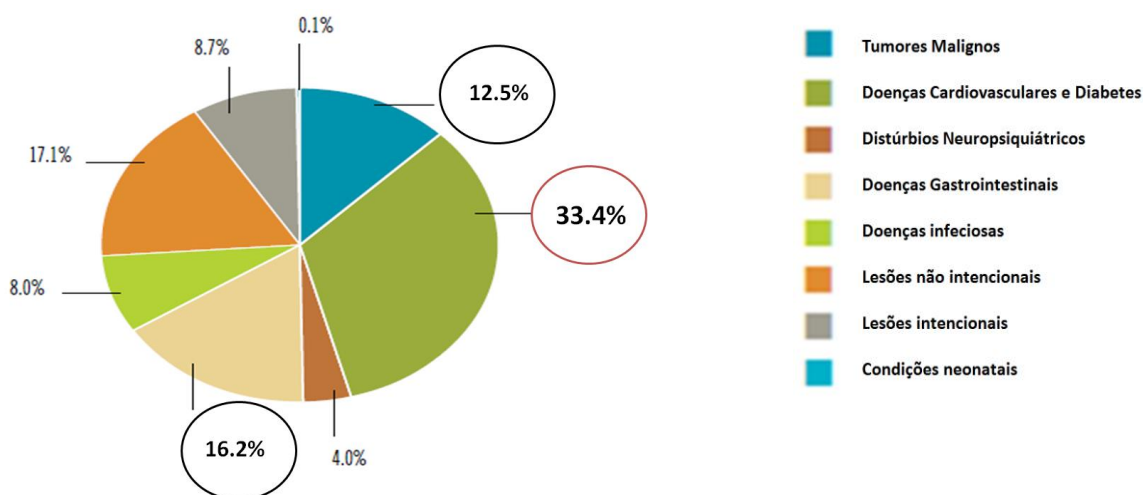


Figura 6 - Distribuição das mortes atribuídas ao álcool pelas diferentes causas. Adaptado de (1).

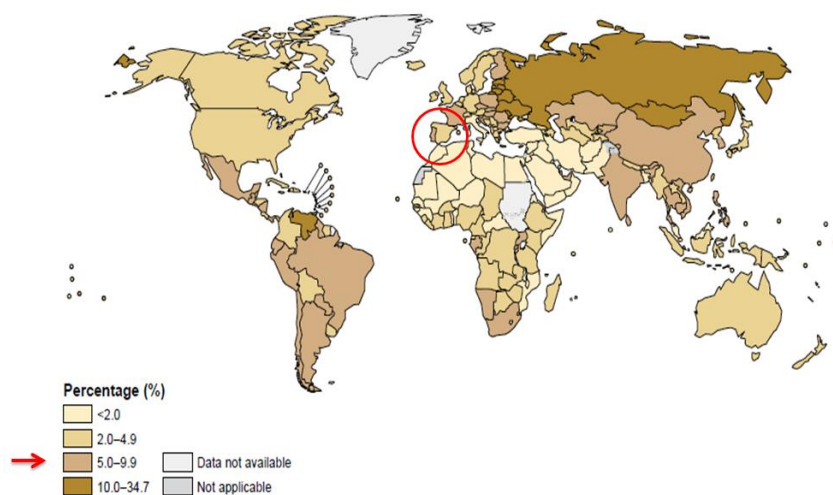


Figura 7 - Estimativa global da percentagem de óbitos atribuídos ao álcool por todas as causas. Adaptado de (1).

Aproximadamente 5,1% da carga global de doenças, medida em anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), é atribuída ao consumo de álcool. As DCV, tumores malignos e doenças gastrointestinais (em grande parte devido à cirrose hepática) são responsáveis por mais de um

terço (37,7%) dos casos. Isoladamente, os distúrbios neuropsiquiátricos são responsáveis por quase um quarto dos DALYs atribuídos ao consumo de álcool (1).

## 5.2 Efeito na Mortalidade

Vários estudos encontraram uma relação benéfica entre um consumo ligeiro a moderado de álcool e uma redução da mortalidade. Pelo contrário, o consumo excessivo de álcool acarreta um aumento da mortalidade. As principais causas de mortalidade, nos indivíduos que apresentam distúrbios relacionados com o álcool (abuso e dependência), foram identificadas numa meta-análise que englobou 17 estudos. Nos indivíduos do sexo masculino a causa de morte mais prevalente foram as DCV, com 1442 mortes, seguida do trauma e tumores malignos. Já nos indivíduos do sexo feminino a causa mais prevalente foi o trauma, seguido das DCV, com 197 mortes e doenças gastrointestinais. É importante ainda referir que estes indivíduos, com distúrbios relacionados com o consumo de álcool têm um risco de mortalidade por DCV duas vezes superior ao da população geral (31).

Num estudo prospetivo, que englobou 490 000 homens e mulheres, consumidores de álcool e tabaco, as causas cardiovasculares foram responsáveis por 45% e 37% dos óbitos nos homens e mulheres, respetivamente, durante os 9 anos de seguimento. Verificou-se que perante o consumo de uma bebida por dia (12g de álcool/dia), a taxa de mortalidade (TM) por DCV foi 30% a 40% mais baixa comparativamente à dos que se abstinham. De modo semelhante, a TM por todas as causas foi menor para um consumo de uma bebida por dia, com uma redução em cerca de 20%, aumentando para consumos superiores (32).

Um outro estudo prospetivo: “*Physicians Health Study*”, que seguiu 21 537 participantes do sexo masculino sem doenças crónicas prévias, durante 12 anos, verificou que, comparativamente com aqueles que raramente ou que nunca consomem álcool, o risco de morte súbita de origem cardíaca foi reduzido em 79% entre aqueles cujo consumo era de 5 a 6 bebidas/semana. De modo semelhante, aqueles que consomem 2 a 4 bebidas/semana apresentaram também uma diminuição do risco em 60%. Desta forma, em relação aos que se abstém, o consumo ligeiro a moderado de 2 a 6 bebidas por semana reduz o risco de morte súbita cardíaca. Contudo, esta redução já não se verifica para um consumo de  $\geq 2$  bebidas/dia, para o qual o risco de morte súbita se assemelha ao risco dos que raramente ou nunca ingerem álcool, representando um padrão de curva em forma de U. Em contraste, a relação entre o consumo e o risco de morte por DAC não súbita parece ser inversamente mais linear com um padrão de curva em forma de L (33). Os resultados deste último estudo, realizado com participantes do sexo masculino, são congruentes com os do estudo conduzido por Chiuve *et al* que englobou 85 067 participantes do sexo feminino, sem patologia crónica de base. As mulheres com um consumo ligeiro a moderado (5,0 a 14,9g/dia de álcool, aproximadamente 1/2 a 1 bebida por dia) tiveram um risco 36% menor de morte súbita cardíaca comparativamente com as que se abstinham. Tal como descrito para os homens, no *Physicians Health Study*, também aqui se evidencia uma relação

entre o consumo de álcool e o risco de morte súbita consistente com um padrão de curva em forma de U, assim como uma associação entre o álcool e a mortalidade por eventos cardiovasculares não súbitos mais linear, com um risco significativamente mais baixo para altos níveis de consumo (34).

Apesar da quantidade de álcool consumida ser um determinante importante da mortalidade, verifica-se que também o padrão de consumo é importante nesta associação entre o consumo e mortalidade. Tal conclusão pode ser evidenciado no estudo levado a cabo por Tolstrup e os seus colaboradores, onde participaram 26 909 homens e 20 626 mulheres com idades compreendidas entre os 55 e 65 anos. Neste estudo constatou-se que o risco de mortalidade, independentemente da quantidade consumida, era superior para aqueles cuja frequência de consumo era inferior a duas vezes por semana. Estimou-se ainda que para os homens e mulheres a mortalidade era mais baixa para consumos de 7 a 13 bebidas/semana e de 1 a 6 bebidas/semana distribuídos em 5 ou 6 dias por semana, respetivamente (35).

Os estudos parecem também mostrar um efeito benéfico associado ao consumo ligeiro a moderado de álcool entre os indivíduos com DCV prévia. Em 4 dos 5 estudos de coorte que compararam o efeito do consumo moderado de álcool *versus* consumo ausente ou muito pouco frequente, em doentes com DCV prévia, encontrou-se uma redução estatisticamente significativa da mortalidade, entre 15% a 35%, por todas as causas para um consumo moderado (36).

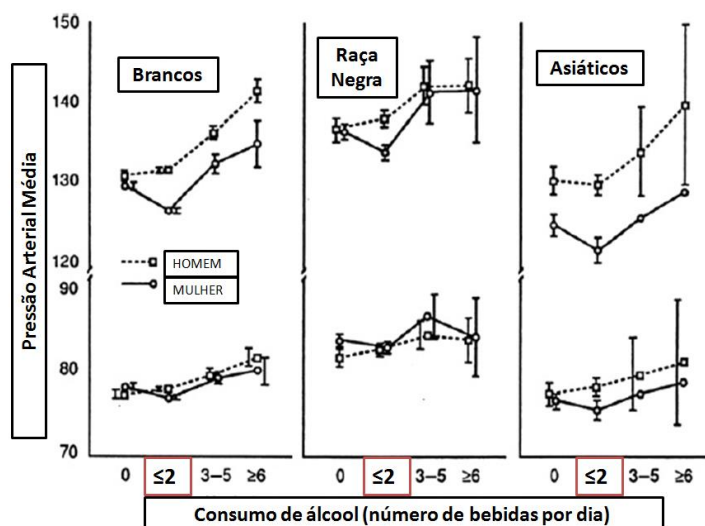
### 5.3 Efeito na Hipertensão Arterial

Estima-se que o número de pessoas com HTA aumentou de 600 milhões em 1980 para quase 1 bilhão (10<sup>9</sup>) em 2008, sendo que a nível global, no mesmo ano, aproximadamente 40% dos adultos com 25 ou mais anos apresentavam HTA (37).

A HTA é o mais importante fator de risco modificável para as doenças do aparelho circulatório, que são a principal causa de morte em Portugal. Estudos recentes concluem que a prevalência de HTA em Portugal permanece alta, uma vez que afeta cerca de 42% da população adulta portuguesa (38). No caso do consumo do álcool, o aumento da PA ocorre para consumos acima das 2 bebidas/dia e de forma dependente da dose. O consumo excessivo de álcool é uma das causas reversíveis mais comuns de HTA (27). Evidências sugerem que o consumo moderado a excessivo de álcool é o segundo fator de risco mais importante no desenvolvimento da HTA, sendo responsável por 10% dos casos de HTA no mundo ocidental (39). Klatsky e os seus colaboradores estudaram a relação entre a PA e os hábitos alcoólicos em 83 947 homens e mulheres de diferentes etnias. Comparando a PA daqueles que não consomem álcool, com os consumidores de até 2 bebidas/dia, verifica-se que não há diferenças significativas. Para consumos iguais ou superiores a 3 bebidas/dia observa-se elevação da PA sistólica e diastólica, com um aumento substancial da prevalência de pressões  $\geq 160/95$  mmHg (figura 8) (40). Portanto, nos consumidores de até 2 bebidas padrão/dia (12g de álcool por bebida), uma redução na ingestão não está associada a uma redução significativa da PA, sugerindo que, de fato, um consumo de  $\leq 2$  bebidas/dia não aumenta a PA, o que é de fato coincidente com as conclusões de Klatsky e os seus colaboradores. No



entanto, nos consumidores de pelo  $\geq 3$  bebidas/dia, uma redução do consumo de álcool para perto da abstinência foi associada a uma redução da PA. As reduções na PA sistólica e diastólica foram maiores nos participantes que bebiam 6 ou mais bebidas/dia e para uma redução de 50% na ingestão de álcool (41).



**Figura 8** - Pressão arterial sistólica e diastólica média, entre homens e mulheres, de raça branca e negra e asiáticos, em função dos hábitos alcoólicos. Adaptado de (40).

Com o objetivo de se investigar a relação entre o consumo de álcool, HTA e risco de AVC e DAC, foi desenvolvido um estudo prospectivo: “*The Suita Study*” com 2236 homens, 1626 dos quais com HTA prévia, durante 13 anos. De um modo geral, o risco de DCV (AVC e DAC) foi maior para os hipertensos do que para os não hipertensos, independentemente do nível de consumo de álcool. No grupo dos indivíduos com HTA devem ser evitados consumos excessivos pelo elevado risco de AVC, contudo um consumo moderado de 3 a 4 bebidas/dia parece ser protetor de DAC e AVC isquêmico. Assim pode-se inferir que mesmo em indivíduos hipertensos, o álcool mantém o seu efeito cardioprotetor para consumos moderados (42). Estas conclusões foram também observadas numa meta análise que incluiu 9 estudos. De fato, o consumo ligeiro a moderado de álcool em doentes hipertensos é inversamente associado ao risco de DCV e de mortalidade por todas as causas (43).

No que respeita à relação entre o padrão de consumo e HTA, um estudo desenvolvido em 2609 indivíduos, com idades compreendidas entre os 35 e 80 anos e sem DCV prévia concluiu que, de fato, alguns aspetos do padrão de consumo podem afetar o risco de HTA. Verificou-se em particular que aqueles que bebem álcool fora das refeições apresentam um aumento significativo no risco de HTA, em comparação com os que se abstêm e com os que bebem preferencialmente às refeições. Em relação à frequência, os consumidores diários mostram um risco significativamente maior de HTA do que aqueles que se abstêm e um risco menor do que os consumidores semanais. Contudo, mais importante que a frequência do consumo no risco de HTA

é o volume médio consumido, pelo que uma vez mais é evidenciado que um consumo  $\geq 2$  bebidas padrão/dia está associado a um risco aumentado de HTA (44).

## 5.4 Paradoxo Francês

O termo “paradoxo francês” foi criado em 1992 com base nos dados epidemiológicos da população francesa, que apresentava caracteristicamente uma baixa incidência de DAC, apesar da dieta rica em gorduras saturadas. Esta observação conduziu os investigadores Renauld e Lorigeril a propor uma associação benéfica entre o consumo moderado de vinho, a longo prazo, e uma redução do risco cardiovascular em 40% (45).

Esta redução do risco pode ser justificada pelos polifenóis presentes no vinho, cuja quantidade é estimada entre 150 a 400 mg/L em vinhos brancos e em 900 a 1400 mg/L em vinho tinto. A ação dos polifenóis no nosso organismo depende largamente da sua biodisponibilidade, absorção e metabolismo e os seus efeitos benéficos podem ser locais, durante a sua passagem no trato gastro intestinal, ou sistémicos, após serem absorvidos. A este nível os polifenóis desempenham um potencial efeito cardio e neuroprotetor, assim como uma ação benéfica na prevenção de alguns tipos de neoplasias, diabetes, doenças inflamatórias e distúrbios metabólicos, devido ao seu efeito anti oxidante, anti aterogénico e anti trombótico (46, 47).

O efeito benéfico cardioprotetor dos polifenóis é observado em diferentes estudos. Quando comparado com o consumo de cerveja, o consumo de vinho tinto parece, de fato, estar associado a um perfil lípido mais favorável com concentrações maiores de HDL e menores de triglicéridos e fibrinogénio (48). Esta conclusão é congruente com os 26 estudos englobados numa meta análise, onde uma relação inversa entre o consumo ligeiro a moderado ( $\leq 150$ ml/dia), de vinho tinto e o risco cardiovascular foi bem estabelecida. Uma associação semelhante, mas mais fraca, foi observada para o consumo de cerveja (49). Em 2013, Blanch e os seus colaboradores fizeram uma revisão dos mecanismos através dos quais os diferentes tipos de bebidas alcoólicas, com e sem polifenóis (vinho, cerveja e bebidas destiladas) exercem o seu efeito no sistema cardiovascular. Os benefícios do vinho tinto estão sumarizados na tabela 1 e parecem ser superiores aos benefícios da cerveja e das bebidas destiladas, provavelmente devido ao seu maior conteúdo em polifenóis (50).

Tabela 1 - Efeito dos diferentes tipos de bebidas alcoólicas no sistema cardiovascular. Adaptado de (50).

	Vinho Tinto	Cerveja	Licores
Mortalidade Cardiovascular	++	+	+
Todas as causas de mortalidade	++	+	+
Eventos cardiovasculares	+	+	+
Sensibilidade à insulina	++	+	+
Efeito anti hipertensor	+/-	+/-	+/-
Colesterol HDL	++	++	++
Apolipoproteína A-1	++	+/-	+/-
Colesterol LDL	+/-	+/-	+/-
Apolipoproteína B	+	+	+
Triglicédeos	+/-	+/-	+/-
Lipoproteína (a)	+	+/-	+/-
Agregação plaquetária	+	+	+
Coagulação	+	+	+
Óxido Nítrico	+	+	+
Dilatação fluxo-mediada	++	+	+
Stress oxidativo	++	+	+/-
Inflamação	++	+	+

++Alto efeito protetor; +Efeito protetor; +/- Não está claro ou sem efeito

## 5.5 Efeito na Insuficiência cardíaca

Apesar do consumo ligeiro a moderado de álcool ser protetor da IC, o mesmo não sucede quando se trata de consumos crónicos excessivos (12). A ingestão excessiva de álcool é um grande problema de saúde nos países desenvolvidos e pode ocasionar disfunção cardíaca e MCA (39).

Relativamente ao seu efeito protetor, Abramson e os seus colaboradores concluíram num estudo prospetivo com 2235 idosos, sem IC prévia, que o consumo moderado de álcool estava associado a uma diminuição do risco de IC (51). Estas conclusões foram semelhantes às do estudo *Framingham Heart Study*, onde se constatou que nos homens, o risco de ICC era menor para todos os níveis de consumo, comparativamente com aqueles que apresentavam um consumo  $\leq 1$  bebida/semana (26). Um dos efeitos mais importantes do consumo de álcool relaciona-se com o aumento do HDL. Numa meta análise desenvolvida por Rimm e os seus colaboradores estimou-se que o consumo de 30g de álcool/dia (aproximadamente 2 bebidas padrão) aumentava os níveis de HDL em 3,99mg/dl. Este aumento nos níveis de HDL traduz-se numa diminuição do risco de DAC em 16,8%. No entanto, este mesmo consumo diário aumenta em 5,69mg/dl os triglicédeos, o que se traduz num aumento de até 4,6% no risco de DAC. Em conjunto estes dois efeitos (o aumento do HDL e o aumento dos triglicédeos) parecem, contudo, favorecer a prevenção da DAC. A meta análise também detetou importantes efeitos sobre os fatores de coagulação, nomeadamente a redução dos níveis de fibrinogénio em até 7,5mg/dl, o que se traduz numa redução do risco de DAC de 12,5%. Globalmente, estas alterações nos níveis de HDL, triglicédeos e fibrinogénio parecem resultar numa redução de 24,7% no risco de DAC. Esta diminuição do risco de DAC é muito

provavelmente subestimada uma vez que estamos a ignorar as alterações das concentrações de plasminogénio, lipoproteína (a), insulina, agregação plaquetária, fator VII e fator de *von willebrand*, causadas pelo consumo diário de 30g/dia de álcool (52). Aparentemente um consumo ligeiro a moderado de álcool (1 a 14 bebidas/semana) reduz o risco de hospitalização por IC em pacientes com disfunção isquémica do ventrículo esquerdo (VE). Entre aqueles com disfunção não-isquémica do VE, embora tenha sido observada uma discreta tendência em relação ao aumento do risco de hospitalização por IC, não houve aumento no risco de mortalidade. Em conjunto, estes resultados sugerem que o consumo de álcool leve a moderado não piora significativamente a disfunção do VE pré existente. Para este estudo foram excluídos os pacientes com diagnóstico de MCA (25).

Diferentemente do consumo moderado, o uso crónico e excessivo de álcool pode complicar com o desenvolvimento da MCA. Apesar de não estar ainda determinada uma relação específica entre a dose, tempo de consumo e o início das mudanças estruturais e funcionais do miocárdio, algumas conclusões gerais podem ser feitas com base nos resultados de estudos prospetivos em indivíduos com história de consumo, nomeadamente a associação entre um consumo de 90 a 120 g/dia de álcool (aproximadamente 7-15 bebidas padrão/dia) durante um período de 5 a 15 anos (12). De um modo geral, estima-se que um mínimo de 10 anos de consumo excessivo de álcool leve ao início da IC (7). O consumo excessivo de álcool é mais prevalente entre os indivíduos com MCD, com uma média de consumo ao longo da vida de 31 200 unidades, o que traduz um consumo quatro vezes superior ao da população geral (53).

## 6. Miocardiopatia Dilatada

A MCD é caracterizada pela presença de dilatação e disfunção sistólica do VE na ausência de HTA, doença valvular ou DAC suficiente para causar comprometimento sistólico global. A dilatação e a disfunção ventricular direita podem estar presentes mas não são necessárias para o diagnóstico (6). **ARTIGO 3.** Com uma prevalência estimada de 1:2500 é a miocardiopatia mais prevalente em todo o mundo. Globalmente, a MCD é ainda a causa mais frequente de transplante cardíaco e a terceira maior causa de IC (5).

Esta patologia desenvolve-se em qualquer idade, em ambos os sexos e em todas as etnias. Nas crianças, a incidência anual é de 0,57 casos por 100 000 por ano, sendo a incidência maior nos rapazes, nos indivíduos de raça negra e nas crianças com menos de 1 ano de idade. Nos adultos, a MCD surge também mais comumente em homens do que em mulheres, com uma incidência de 7 casos por 100 000 por ano (54).

A contribuição da genética na MCD é ainda subestimada. Apenas 20% a 35% dos pacientes com esta doença apresentam formas familiares de MCD, com mutações atualmente identificadas em mais de 50 genes que codificam proteínas estruturais e proteínas envolvidas nas vias celulares. Algumas das mutações conhecidas estão associadas a um mau prognóstico, como aquelas nos genes das proteínas sarcoméricas troponina C e T, ou no gene da proteína estrutural da distrofina. A correlação genótipo-fenótipo é difícil, senão praticamente impossível, pela penetrância incompleta do genótipo e pela variedade de apresentações clínicas associadas a mutações semelhantes. O modo predominante de hereditariedade é autossômico dominante (5, 55).

Quando não há dados na história que apontem para a MCD familiar ou para etiologias secundárias de MCD o indivíduo é diagnosticado com MCD idiopática. Contudo, num estudo realizado em 1230 pacientes com diagnóstico de miocardiopatia inexplicada submetidos a uma biópsia endomiocárdica, como parte da avaliação da sua IC, encontrou-se uma causa específica em 614 dos 1230 pacientes. Os restantes 616 (cerca de 50%) pacientes foram classificados como tendo MCD idiopática. Com bases nestes resultados os pacientes foram então agrupados em categorias em função da etiologia da miocardiopatia: miocardiopatia idiopática (616 pacientes), miocardiopatia periparto (51 pacientes), miocardite (111 pacientes), doença cardíaca isquémica (91 pacientes), miocardiopatia infiltrativa (59 pacientes), HTA (49 pacientes), miocardiopatia associada a infeção pelo VIH (45 pacientes), doença do tecido conjuntivo (39 pacientes), abuso de substâncias, como o álcool (37 pacientes), terapia com agentes quimioterápicos, como a doxorubicina (15 pacientes) e outras causas (117 pacientes) (56). Quando analisámos os familiares dos pacientes com MCD idiopática verifica-se que em mais de 20% dos casos há uma apresentação familiar da doença, pelo que mesmo sem história familiar evidente deve-se ter sempre em conta a possibilidade de doença familiar (57).

## 6.1 Etiologia alcoólica da Miocardiopatia Dilatada

A etiologia alcoólica é responsável por 20 a 30% do número de novos casos de miocardiopatia, enfatizando a necessidade em reconhecer o risco e a contribuição do álcool nos pacientes com IC (7). Quase 33% dos indivíduos com consumo crónico de álcool apresentam disfunção cardíaca, caracterizada pela presença de um tipo específico de MCD, denominada por MCA (4).

Apesar de estimar-se um mínimo de 10 anos de consumo excessivo de álcool para o início da IC, alguns consumidores pesados nunca chegam a desenvolver MCA, ao passo outros consumidores moderados de álcool podem estar em risco de a desenvolver (7). O consumo de tabaco, HTA e desnutrição concomitantes, assim como, uma suscetibilidade genética aumentada à lesão do miocárdio, induzida pelo álcool, parecem estar altamente associados ao aumento do risco de desenvolver MCA (7, 58). Por outro lado, o próprio consumo de álcool relaciona-se diretamente com o uso de tabaco e HTA, tanto em homens como em mulheres (32-34). De um modo geral, os efeitos do álcool no coração parecem ser dose dependentes mas não lineares (11).

## 6.2 Miocardiopatia alcoólica

Segundo a AHA, a MCA é uma miocardiopatia secundária, ou seja, é uma miocardiopatia que mostra envolvimento patológico do miocárdio como parte de um grande número e variedade de distúrbios sistémicos generalizados (5). De acordo com a ESC, a MCA engloba-se dentro do grupo da MCD não familiar (6). De modo semelhante à miocardiopatia dilatada é caracterizada por dilatação e disfunção sistólica do VE. Uma MCA já estabelecida é caracterizada por uma dilatação diastólica do VE, espessura da parede do VE normal ou reduzida, aumento da massa do VE e nas fases mais avançadas por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida (<40%) (12).

A interação do álcool com o coração é complexa, pelo que, se em doses baixas a moderadas, o benefício cardiovascular supera o risco potencial, em doses altas por longos períodos de tempo, o álcool pode ter um risco cardiovascular inaceitável (7). O consumo crónico e excessivo de álcool pode conduzir a uma disfunção cardíaca progressiva e MCA. Durante a progressão da disfunção cardíaca alguns sinais de anormalidade podem ser identificados antes que a mesma se torne clinicamente evidente. Esta deteção é importante uma vez que nesta fase pré-clínica/assintomática a cessação precoce do consumo pode reverter a disfunção do VE. Em pacientes alcoólicos assintomáticos, em função do tempo de consumo, podem ser evidenciados os seguintes achados ecocardiográficos: entre os 5 a 9 anos de consumo um aumento do volume do VE e prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico; entre os 10 a 15 anos de consumo há um aumento da massa do VE e um prolongamento do tempo de desaceleração. Por fim, entre os 16 a 28 anos de consumo um pico da velocidade da onda A aumentado e uma relação entre o pico da onda E e onda A diminuído (13). Outros estudos são congruentes ao apresentar mais comumente achados ecocardiográficos de disfunção diastólica em doentes assintomáticos (59).

Entretanto, Urbano-Márquez e os seus colaboradores conduziram um estudo em que pacientes alcoólicos assintomáticos, com um consumo médio diário de  $243 \pm 13$ g de álcool ao longo de 16 anos, foram comparados a um grupo controle saudável. Constatou-se que os pacientes alcoólicos apresentavam uma menor FE, uma menor fração de encurtamento, um maior diâmetro diastólico final e um aumento da massa do VE. Estes resultados indicam-nos parâmetros eletrocardiográficos distintos dos anteriores na identificação precoce do consumo crónico de álcool, tratando-se de alterações precoces da função sistólica (60).

### 6.2.1 Aspetos epidemiológicos

Portugal continua a ocupar uma posição de destaque no que respeita ao consumo de álcool. Aproximadamente um milhão e setecentos mil portugueses apresentam um consumo excessivo de álcool e são doentes alcoólicos crónicos. O aumento da mortalidade ligada ao álcool é evidenciado pela redução da esperança de vida, pelo que um indivíduo com 20 anos terá a sua esperança de vida encurtada em 65% se for um consumidor excessivo (3).

A exata prevalência da MCA permanece por determinar (12). Contudo, a MCA é responsável por 21 a 36% dos casos de MCD não isquémica na sociedade ocidental e sem abstinência do consumo de álcool apresenta uma mortalidade a 4 anos de aproximadamente 50% (16). Nos EUA, a MCA é a causa mais frequente de MCD não isquémica, representando 3,8% do total das miocardiopatias (61).

As mulheres consomem menos álcool que os homens, pelo que apresentam menor prevalência de problemas relacionados com o álcool (1, 62). De fato, o consumo de álcool nas mulheres é cerca de 60% da quantidade total de álcool consumida pelos homens (63). Contudo, para um determinado nível de consumo as mulheres são mais vulneráveis a ter problemas relacionados com o álcool. Por outras palavras, evidências biológicas sugerem que a mulher é mais sensível que o homem aos efeitos fisiológicos do álcool, o que pode ser demonstrado pela maior concentração de álcool no sangue destas após a ingestão de uma dada quantidade de álcool (62). Num estudo conduzido por Fernández-Solá e seus colaboradores, em homens e mulheres com MCA, para uma dada FEVE os homens apresentavam uma dose total de álcool consumido superior à das mulheres, evidenciando, uma vez mais, a maior sensibilidade das mulheres aos efeitos tóxicos do álcool (63).

Alguns mecanismos que explicam esta diferença entre os dois géneros, nomeadamente o fato das mulheres apresentarem uma menor atividade da ADH gástrica, um esvaziamento gástrico do álcool mais lento, taxas de metabolismo hepático do álcool mais elevadas e interação da ADH com as hormonas sexuais femininas (62, 64). Entretanto, a menor percentagem de água corporal nas mulheres proporciona um menor volume de distribuição para álcool, pelo que este será um dos mecanismos que mais contribui para a maior concentração de álcool verificada nestas após o consumo (62).

Uma vez que as mulheres apresentam uma ingestão de álcool significativamente menor a incidência de MCA é maior nos homens e entre os 35 e 60 anos de idade (63, 65).

## 6.2.2 Mecanismos de lesão do miocárdio pelo consumo de álcool

### 6.2.2.1 Deficiências nutricionais

Durante alguns anos houve resistência em aceitar que o consumo crônico excessivo de álcool podia, por si só, causar lesão do miocárdio de modo independente das carências nutricionais associadas. Neste seguimento, os alcoólicos crônicos com miocardiopatia foram consistentemente diagnosticados com beribéri húmido, ou seja, deficiência de tiamina (vitamina B1) com envolvimento cardíaco. Apesar de muitos dos pacientes alcoólicos com miocardiopatia responderem de fato à administração da tiamina, tal não sucedia para todos, pelo que ficou claro que o álcool é um fator etiológico independente de toxicidade cardíaca. Contudo não devemos de desconsiderar que a deficiência de tiamina pode de fato agravar uma IC subjacente, intensificando os efeitos nocivos do álcool no coração (15).

Para além do alcoolismo vários outros mecanismos são também responsáveis pela deficiência de tiamina em doentes com IC, nomeadamente o hipertiroidismo, deficiência de magnésio, diuréticos da ansa, diarreia, dieta inadequada, entre outros. Na ausência de tiamina pirofosfato, que é a sua forma biologicamente ativa, há compromisso da fosforilação oxidativa, aumento dos níveis de piruvato, por inibição do complexo enzimático piruvato desidrogenase e há inibição da via das pentoses fosfato. Deste modo, tanto a produção de riboses, necessárias à síntese de ácidos nucleicos, como a produção de energia fica comprometida. De modo diferente da MCA, o envolvimento cardíaco na doença de beribéri (insuficiência cardíaca de alto débito) manifesta-se inicialmente com um aumento do débito cardíaco, secundário à vasodilatação periférica, ao que se segue depressão do miocárdio com evolução para um estado de baixo débito cardíaco, retenção de água e sódio. A sua resolução acontece com a administração de tiamina (66).

### 6.2.2.2 Intoxicação pelo cobalto

Em meados da década de 60, nos EUA, Canadá e Bélgica, entre os consumidores pesados de cerveja ocorreu o desenvolvimento de uma síndrome que consistia em ICC, derrame pericárdico e aumento da hemoglobina. Esta síndrome foi na altura atribuída às pequenas quantidades de cobalto adicionadas às bebidas alcoólicas, como a cerveja, pelo que devido à toxicidade deste oligoelemento, o aditivo foi proibido posteriormente (7, 10).

### 6.2.2.3 Mecanismos de lesão relacionados com o acetaldeído

Entre 95% a 98% do álcool absorvido é eliminado através do seu metabolismo, sendo o restante eliminado, sem alterações, através da respiração, suor e urina (8). Apesar do metabolismo oxidativo do álcool ocorrer primariamente no fígado, outros órgãos, incluindo o coração, podem participar nesse metabolismo para formar ACA. As enzimas responsáveis pelo metabolismo do álcool são as seguintes: ADH, o citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e a catalase. A enzima ADH, presente no citosol, converte o álcool em ACA. Esta reação envolve um transportador intermediário de eletrões, dinucleótido de nicotinamida adenina oxidado (NAD<sup>+</sup>), que é reduzido para formar dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido (NADH). Se há oxidação de grandes quantidades



de etanol ocorre um aumento da relação  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$ , inibindo a metabolização de ácidos gordos, gliconeogénese, a síntese de proteínas e aumentando a peroxidação lipídica e formação de radicais livres. Nos consumidores crónicos de álcool, uma segunda via de oxidação, o sistema microsomal hepático, que funciona no retículo endoplasmático liso, ajuda a eliminar do corpo os compostos tóxicos através da CYP2E1, que tal como ADH, converte álcool em ACA. Além de ACA esta reação produz radicais livres, o que aumenta o risco de lesão tecidular. De fato, com a ingestão crónica de grandes quantidades de álcool há inibição da enzima ALDH2, com consequente diminuição da capacidade das mitocôndrias oxidarem o ACA, e há indução do sistema microsomal. O sistema microsomal metaboliza o etanol em ACA sem produzir NADH, que tem uma grande influência sobre a capacidade antioxidante do nosso organismo. Pelo contrário, esta via de metabolização usa o fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH), produzindo assim um ambiente oxidativo. Em condições normais esta enzima representa menos de 10% no metabolismo do álcool. Uma terceira via do metabolismo, a catalase, localizada nos peroxissomas é capaz de oxidar uma reduzida quantidade de álcool (2%) na presença de um sistema gerador de peróxido de hidrogénio. Todas estas vias culminam, assim, na produção do ACA, que é posteriormente metabolizado pela ALDH2 mitocondrial para formar acetato e NADH (figura 9) (8, 9, 29). Quando a ALDH2 atinge um ponto de saturação, o ACA é libertado para a corrente sanguínea e provoca alterações em biomoléculas como os lípidios, proteínas e ácidos nucleicos, resultando nos efeitos colaterais tóxicos associados ao consumo de álcool (8).

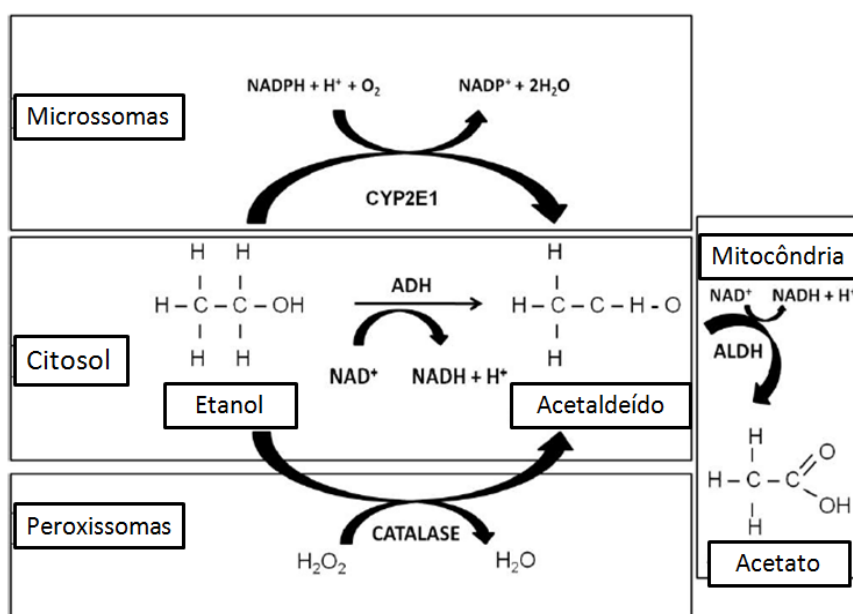


Figura 9 - Metabolismo oxidativo do álcool. Adaptado de (8).

Estudos sugerem que níveis elevados de ACA comprometem a função ventricular na MCA, desempenhando como tal um papel chave na sua fisiopatologia (4). Vários são os mecanismos envolvidos nos efeitos deletérios que o ACA provoca no sistema cardiovascular. O ACA provoca disfunção mitocondrial comprometendo o seu próprio metabolismo, com conseqüente acumulação do mesmo e início de um ciclo vicioso (9). O aumento do ACA causa lesão dos complexos enzimáticos da cadeia transportadora de elétrons, levando a uma sobreprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs), que por sua vez afeta a produção de adenosina trifosfato (ATP), tanto pela cadeia transportadora de elétrons como pela fosforilação oxidativa. Também o ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial é altamente suscetível à lesão pelas EROs, não só pela proximidade com a sua produção, mas também porque não apresenta histonas nem os mesmos mecanismos de reparação que o ADN nuclear possui (8, 12). O *stress* oxidativo resultante afeta a permeabilidade das membranas mitocondriais promovendo a abertura do poro de transição de permeabilidade e favorecendo a translocação do fator pró-apoptótico *Bax* para o espaço intramitocondrial. Quando a permeabilidade mitocondrial é elevada há edema, libertação do *citocromo c* para o citoplasma, ativação da caspase e, por último, fragmentação do ADN, o que leva à apoptose (8).

O desenvolvimento do *stress* oxidativo ocorre diretamente através do metabolismo oxidativo e não oxidativo do álcool, e indiretamente através da ativação de outros sistemas hormonais como a angiotensina II (Ang II) (12). Na verdade, Kajstura e os seus colaboradores observaram uma percentagem aumentada de cardiomiócitos em apoptose após tratamento com Ang II (0,9%), comparativamente com as células do grupo controlo (0,2%). Este efeito mediado pelos recetores AT1 da Ang II retrata o benefício dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou dos bloqueadores dos recetores AT1 na IC, ao promoverem a inibição da apoptose (67). Apesar de se verificar que o aumento da ECA no plasma surge 4 meses após o início da miocardiopatia, sugerindo que a Ang II é mais uma conseqüência do que propriamente uma causa, o sistema renina-angiotensina tem sido implicado no desenvolvimento da MCA (67, 68).

O ACA exerce um efeito ionotrópico negativo sobre o miocárdio, não só pela indução da apoptose, mas também porque diminui a entrada de cálcio através dos canais dependentes de voltagem e inibe a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático (4, 9). De fato, a ingestão de álcool reduz significativamente a expressão intracelular da ATPase transportadora de cálcio (SERCA2a), do trocador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  e da proteína citosólica fosfolamban (9). Adicionalmente pode ainda atuar como ativador dos recetores rianodínicos RYR2, com aumento conseqüente do cálcio citosólico (4, 9). A alteração da homeostasia do cálcio intracelular deprime a amplitude contráctil do miocárdio, aumenta o tempo de relaxamento muscular e reduz a velocidade máxima de contração/relaxamento (4).

Para além de diminuir a expressão e síntese proteica, o ACA acelera a sua degradação, com destaque para as proteínas miofibrilares, alfa-miosina e actina. O exame histopatológico do

miocárdio de indivíduos com MCA revela perda, fragmentação e desordem das proteínas contráteis (12).

A capacidade dos aldeídos se ligarem a proteínas, lípidos e ADN permite a formação de aductos, com conseqüente alteração das propriedades físico-químicas destas moléculas. Alguns dos alvos preferenciais incluem as proteínas membranares dos eritrócitos, a albumina, as lipoproteínas, a hemoglobina, o colagénio, a tubulina e enzimas do citocromo. Estes aductos são imunogénicos, ativando tanto o sistema imunológico humoral como o mediado por células. A ligação do ACA ao ADN é um mecanismo promotor da carcinogénese nos indivíduos dependentes de álcool (4).

O ACA também parece predispor a arritmias, provavelmente através do aumento das catecolaminas, tanto sistémicas como no miocárdio (69).

#### 6.2.2.4 Mecanismos de lesão não relacionados com o acetaldeído

Uma outra via de metabolismo do álcool não oxidativa resulta na formação dos estéres etílicos de ácidos gordos a partir da esterificação do álcool com ácidos gordos (12). Este metabólito interfere com a função fisiológica do coração de modo independente do ACA, causando disfunção mitocondrial, ineficiente produção de energia e *stress* oxidativo (4, 9).

#### 6.2.2.5 Vulnerabilidade genética

Como nem todos os indivíduos com consumo crónico de álcool desenvolvem MCA, foi sugerido a possibilidade de haver uma vulnerabilidade individual para a patologia.

Os polimorfismos deleção (D)/inserção(I) de sequências de pares de bases do gene da ECA têm sido implicados na predisposição individual para o desenvolvimento de MCA. Num estudo levado a cabo por Fernández-Solà e seus colaboradores conclui-se que aqueles com genótipo homocigótico DD apresentavam um risco 16,4 vezes superior de desenvolver miocardiopatia que aqueles com um alelo I. Nestes indivíduos, a elevada atividade cardíaca da ECA pode resultar em níveis aumentados de Ang II, e este pode ser um mecanismo subjacente à associação relatada entre o polimorfismo de deleção de ECA e o risco aumentado de várias DCV. Ao longo de um seguimento de 5,4 anos de indivíduos com IC não isquémica verificou-se que o genótipo DD relaciona-se ainda com um pior perfil de parâmetros ecocardiográficos (58, 70, 71).

Aproximadamente 40% da população do leste asiático expressa um polimorfismo da enzima ALDH2, que não é mais que uma variante menos ativa da enzima, com conseqüente acumulação do ACA. Os portadores deste polimorfismo experienciam uma reação do tipo dissulfiram aquando do consumo de álcool, com *flushing syndrome*, náuseas e taquicardia, o que condiciona um menor risco de alcoolismo nesta população, pela aversão associada ao consumo de álcool. Apesar de este polimorfismo estar associado a um menor risco de dependência alcoólica, o mesmo reduz a eficácia da nitroglicerina no tratamento da angina, aumenta a morbidade após enfarte agudo do miocárdio, aumenta em cerca de 100 vezes o risco de cancro do esófago e aumenta o risco de doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas (72). Não deixa de ser importante referir que, para além dos fatores comportamentais, sociais e relacionados com estilo de vida, há

também uma vulnerabilidade individual para os distúrbios relacionados com o álcool, responsável por 40% desse risco. Em 2011, um estudo identificou uma associação entre o consumo de álcool e o gene AUTS2, o mesmo gene que foi primariamente identificado no contexto do autismo e atraso mental (73).

### 6.3 Clínica e alterações electrocardiográficas

Na MCA são reconhecidas duas fases distintas na sua história natural da doença, uma fase inicial pré-clínica/assintomática, caracterizada por dilatação do VE, associada ou não a disfunção diastólica e uma segunda fase clínica, com sintomas clássicos de IC como a dispneia, ortopneia, edema, noctúria e taquicardia. Os sintomas da IC podem ser devidos à disfunção diastólica inicial ou à disfunção sistólica posterior. Nos estádios posteriores, devido à fibrilhação auricular (FA) há possibilidade de formação de trombos nas aurículas dilatadas (10, 11).

Há evidências credíveis na literatura de uma forte associação entre consumo de álcool e arritmias, sendo especialmente verdadeiro para as arritmias supraventriculares, particularmente a fibrilhação auricular (FA) (74).

No consumo episódico excessivo de álcool podem identificar-se algumas alterações electrocardiográficas. Apesar destas serem mais frequentes e prognosticamente mais significativas em alcoólicos crónicos, doentes com MCA, doença cardíaca isquémica ou com outras patologias cardíacas, as alterações electrocardiográficas podem também estar presentes em indivíduos jovens e saudáveis. Nos casos em que não há evidência clínica de doença cardíaca a ocorrência de arritmias após um consumo abusivo de álcool, mais frequentemente a FA, é descrita como “síndrome do coração de férias” ou “the holiday heart syndrome”, um conceito desenvolvido pela primeira vez por Ettinger *et al* em 1978. Na maioria dos casos de consumo episódico excessivo as alterações electrocardiográficas devem-se a distúrbios da frequência cardíaca, tanto por anomalias na geração dos impulsos eléctricos como por anomalias da sua condução, sendo a FA a taquiarritmia mais comumente observada (65, 75). Além dos distúrbios da frequência cardíaca, o traçado do eletrocardiograma traduz mudanças inespecíficas na repolarização, em grande parte influenciadas pela hipotermia, hipoglicemia e desequilíbrios eletrolíticos associados à intoxicação aguda por álcool. Alterações semelhantes podem ser encontradas na síndrome da abstinência aguda, especialmente no *delirium tremens* (75). Embora o consumo excessivo de álcool tenha uma associação clara com a FA, os resultados do estudo realizado por Djoussé *et al* indicam uma fraca associação entre um consumo moderado e o risco de desenvolver FA, mas com o risco a aumentar significativamente entre aqueles cujo consumo é superior a 36g/dia, o equivalente a 3 bebidas/dia (76).

Nos consumidores crónicos pesados de álcool as arritmias podem fazer parte do quadro de manifestações clínicas, pelo que a avaliação da função cardíaca é obrigatória. Esta questão é crucial, principalmente em relação ao risco de morte súbita cardíaca, que pode ocorrer em pacientes com MCA (74). O risco de taquicardia ventricular e morte súbita cardíaca estão

aumentados nos indivíduos com ingestão excessiva de álcool, com vários estudos a sugerir que esse mesmo risco parece ser menor em indivíduos com baixa ingestão de álcool (2-6 bebidas/semana) em comparação com aqueles que se abstêm ou que raramente consomem (69, 77). As arritmias ventriculares malignas são mais frequentes na MCA (13%) do que são na MCD idiopática (11%) (77). Um dos aspetos importantes da ação arritmogénica do álcool, nomeadamente a respeito das arritmias ventriculares e risco de morte súbita, passam pelo prolongamento do intervalo QT, causado pela desregulação do balanço autonómico simpático/parassimpático. Adicionalmente, os alcoólatras tendem a apresentar uma maior incidência de morbilidades psiquiátricas que exigem, em alguns casos, fármacos que causam o prolongamento do QT, como por exemplo os antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e lítio (74, 78). A hipomagnesémia é um distúrbio electrolítico comum nos consumidores de álcool, com uma prevalência de 30% e tem sido apresentada uma correlação entre consumo de álcool, hipomagnesémia e prolongamento do intervalo QT, ao que se segue o surgimento de uma forma de taquicardia ventricular polimórfica: *torsade de points* (79).

## 6.4 Diagnóstico

Um fator chave na identificação da MCA é a presença de uma história de consumo crónico excessivo de álcool em associação a uma série de alterações celulares, histológicas e estruturais do miocárdio que podem ser encontradas nestes indivíduos (12).

### 6.4.1 Diagnóstico ecocardiográfico

Na prática clínica a ecocardiografia é o principal exame imagiológico utilizado para monitorizar a função cardíaca. Tradicionalmente, as decisões relativas à MCA dependem da FEVE. No entanto, a FEVE não é sensível para disfunção miocárdica subtil ou detioração miocárdica alcoólica assintomática. A deteção precoce de outros sinais ecocardiográficos, indicadores de anormalidade cardíaca, pode levar à antecipação do tratamento e, conseqüentemente, a um melhor prognóstico (80).

De um modo geral, os estudos são congruentes ao apresentar alterações precoces cardíacas mais frequentemente na função diastólica do que na função sistólica do VE em doentes assintomáticos.

A título de exemplo, temos o estudo já retratado e desenvolvido por Lazarevic *et al* cujos achados ecocardiográficos precoces evidenciam uma dilatação do VE e aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (13). Também Kupari e os seus colaboradores evidenciaram como primeiro sinal funcional da miocardiopatia pré-clínica um comprometimento do enchimento precoce do VE compatível com uma perturbação do relaxamento ventricular (59). Adicionalmente, Askanas e os seus colaboradores concluíram que os achados ecocardiográficos precoces eram o aumento precoce da massa do VE, espessura do septo interventricular e parede posterior do VE com índices de contractilidade cardíaca normais, evidenciando-se aqui a diminuição da *compliance* do VE como principal mecanismo de disfunção diastólica (81).

Parâmetros eletrocardiográficos inerentes a alterações precoces da função sistólica foram relatados por Urbano-Marquez e os seus colaboradores. Constatou-se que os pacientes alcoólicos assintomáticos apresentavam uma menor fração de ejeção e de encurtamento, um maior diâmetro diastólico final e um aumento da massa do VE (60).

#### 6.4.2 Diagnóstico histológico

A biópsia endomiocárdica continua a ser o *gold standard* no diagnóstico de muitas condições cardíacas, tanto primárias como secundárias. Contudo, embora existam realmente patologias como amiloidose e sarcoidose cardíaca que podem ser definitivamente diagnosticadas por biópsia cardíaca, outras etiologias mostram características histopatológicas menos específicas, pelo que o seu diagnóstico definitivo não é um diagnóstico histológico (82).

Os achados histológicos da MCA são realmente inespecíficos com fibrose, hipertrofia das fibras musculares cardíacas e alterações nucleares, pelo que é difícil diferenciar esta das demais etiologias de MCD, a não ser pela história de consumo de álcool (14).

Em biópsias do miocárdio de indivíduos alcoólicos, realizadas *pos mortem*, foram encontradas evidências microscópicas de disfunção mitocondrial que englobavam degeneração das cristas com aumento e desorganização mitocondrial. Nos pacientes com diagnóstico clínico de MCA, foi relatado um aumento significativo do tamanho basal das mitocôndrias com cristas praticamente ausentes ou deformadas e dissolução de miofilamentos (12).

#### 6.4.3 Balanço hídrico e distúrbios eletrolíticos

Uma adequada hidratação envolve a ingestão de aproximadamente 3 litros de água por dia, tanto através do consumo de água, como de outras bebidas e alimentos. Em Portugal, mais de metade da população parece obter o aporte hídrico necessário através de outras bebidas que não água, perfazendo um total de 9.6% aqueles que o obtém através do consumo de bebidas alcoólicas (83).

Estudos identificaram mudanças na estrutura e função renal relacionadas com o consumo de álcool, com comprometimento da capacidade de regulação do volume, composição dos fluidos e eletrólitos corporais. Pacientes alcoólicos crónicos podem experienciar baixas concentrações sanguíneas de eletrólitos, bem como alterações potencialmente graves no equilíbrio ácido-base. O álcool pode ainda interromper os mecanismos de controlo hormonal que regulam a função renal (84).

A ingestão aguda de álcool pode induzir a diurese através da inibição direta da libertação da hormona antidiurética (HAD), também designada de vasopressina, pela hipófise. Nas primeiras quatro horas após o consumo excessivo de álcool há indução da excreção renal de água mas diminuição da excreção de eletrólitos, com consequente aumento da concentração sanguínea de eletrólitos. Contudo, o aumento dos eletrólitos ativa a HAD e o balanço hídrico é restaurado. Então, nas horas seguintes à diurese inicial, pequenas quantidades de urina são produzidas mesmo durante o consumo contínuo de álcool. Um aumento adicional do nível de álcool no sangue interrompe esta resposta regulatória, suprimindo a secreção de HAD. Uma vez que a ingestão de

álcool é interrompida, a água retida e os eletrólitos geralmente são excretados dentro de 3 a 6 dias (84, 85).

Distúrbios eletrolíticos são comuns entre os consumidores crônicos de álcool. Comparativamente com os indivíduos que não ingerem álcool, os pacientes alcoólicos crônicos têm concentrações séricas mais baixas de potássio, magnésio, bicarbonato, cálcio e fosfato, bem como um menor valor de pH arterial. A hipomagnesemia é o distúrbio eletrolítico mais comum nos alcoólicos. Os mecanismos de depleção de magnésio nestes indivíduos ocorrem por transferência do magnésio do líquido extracelular para o intracelular na sequência da alcalose respiratória, síndrome de abstinência alcoólica e perdas gastrointestinais. O aumento da excreção renal de magnésio, na sequência da hipofosfatemia e acidemia, a intoxicação alcoólica aguda e diminuição da ingestão ou absorção intestinal são outros mecanismos prováveis de hipomagnesemia (85, 86).

Um exemplo de um distúrbio ácido-base relaciona-se com os baixos níveis de fosfato que ocorrem na sequência da alcalose respiratória, induzida pela hiperventilação durante a abstinência do álcool. Em oposição, quando ocorre uma intoxicação grave por álcool há depressão do sistema nervoso central, com diminuição da frequência respiratória e da sensibilidade do centro respiratório ao nível do dióxido de carbono. Contudo, a acidemia nos pacientes alcoólicos mais frequentemente resulta da elevação dos produtos do metabolismo da glicose, por exemplo, o lactato. Uma outra condição potencialmente grave conhecida como cetoacidose alcoólica é uma desordem ligada ao consumo de álcool e caracterizada por uma anormal acumulação de corpos cetônicos. Normalmente, a cetoacidose alcoólica ocorre em consumidores crônicos de álcool após uma ingestão excessiva de bebidas alcoólicas ao longo de alguns dias (84).

#### 6.4.4 Biomarcadores para o consumo de álcool

Perante uma intoxicação alcoólica aguda, a determinação da taxa de alcoolémia pode ser efetuada diretamente no sangue, no ar expirado, onde a concentração do álcool é aproximadamente 2000 vezes inferior à da circulação sanguínea, e ainda na urina. Na intoxicação alcoólica crônica são utilizados exames laboratoriais que apresentam maior capacidade de traduzir a situação biológica do consumidor: os biomarcadores (3).

Os biomarcadores são substâncias bioquímicas presentes no nosso corpo que podem indicar a presença e progressão de uma condição ou até mesmo uma predisposição genética para a mesma. Existem dois tipos de biomarcadores, os de estado e os de traço. Os biomarcadores de estado informam-nos acerca do padrão de consumo recente do indivíduo ao passo que os biomarcadores de traço revelam uma predisposição para o desenvolvimento de um consumo abusivo de álcool. Os biomarcadores de estado comumente usados refletem a atividade de certas enzimas hepáticas, como por exemplo a gamaglutamiltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e transferrina carboidrato deficiente. Outros biomarcadores como a N-acetil-beta-hexosaminidase e volume corpuscular médio (VCM) dos eritrócitos podem ser utilizados. Por outro lado, o reconhecimento de quem está em risco ajuda a evitar problemas relacionados com o álcool e permite um tratamento precoce, residindo aqui a grande utilidade dos

biomarcadores de traço. Estes marcadores devem satisfazer pelo menos três critérios: serem transmitidos dos pais para os filhos (hereditários), devem estar associados à doença em questão na maioria da população e devem ser independentes do estado clínico da doença. Os biomarcadores disponíveis são a atividade da adenil-ciclase, o ácido gama-aminobutírico (GABA), a dopamina, a beta-endorfina e a serotonina (87).

## 6.5 Tratamento

No tratamento do indivíduo com MCA deve-se ter em consideração dois grandes objetivos: prevenir lesões adicionais ao músculo cardíaco, através da interrupção do consumo de álcool, e reduzir a dilatação cardíaca. Uma abstinência total de álcool é necessária, sendo que, adicionalmente deve-se fazer a promoção de adequados hábitos nutricionais, cessação tabágica, entre outras práticas saudáveis (15). Observou-se que a abstinência do consumo de álcool melhorou o risco de morte súbita de origem cardíaca, o que se relaciona com a melhoria da função do VE (74). Contudo, durante quatro anos de *follow-up*, apenas 1/3 dos pacientes alcoólicos com disfunção cardíaca foi capaz de manter a sua abstinência. A maioria deles, mas não todos, demonstrou melhorias ou manutenção da sua condição cardíaca (65). Assim sendo, a abstinência não garante sempre uma melhora clínica e a lesão do miocárdio pode manter a sua progressão (53).

Apesar de se preconizar uma abstinência total do consumo de álcool no tratamento da MCA, num estudo desenvolvido por Guzzo-Merello *et al* não se encontraram diferenças nos *outcomes* clínicos entre os indivíduos com MCA que se abstiveram e aqueles que tiveram uma ingestão moderada de álcool (88). Num outro estudo aplicado em 55 homens com MCA verificou-se que a abstinência melhorava efetivamente a FEVE, sendo que ao fim de um ano a mesma aumentou de  $39,4 \pm 3,5\%$  para  $52,5 \pm 6,8\%$ . Entretanto verificou-se que a diminuição do consumo de álcool para valores entre os 20 a 40g/dia era igualmente eficaz na melhoria da FEVE, pelo que ao fim de um ano a mesma aumentou de  $37,4 \pm 12,7\%$  para  $49,9 \pm 10,7\%$  (89).

Embora os efeitos agudos melhorem rapidamente à medida que o nível de alcoolémia diminui, a reversão dos efeitos que o álcool provoca a longo prazo, no músculo cardíaco, é menos preditiva (7). No sentido de ajudar o indivíduo a manter a abstinência, pesquisas recentes sugerem efeitos benéficos em utilizar tratamentos farmacológicos adjuvantes, como por exemplo a naltrexona, um antagonista do recetor de opióides, o acamprosato, derivado acetilado da homotaurina, e o disulfiram, um inibidor da ALDH que provoca, perante um novo consumo de álcool, acumulação de ACA e sintomas como náuseas, rubor, sudação e taquicardia, ou através dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina. As benzodiazepinas são desaconselháveis em dose de manutenção ou como hipnóticas, podendo ser substituídas por ansiolíticos simples do tipo buspirona. Para tratar o problema do álcool, uma abordagem combinada que compreende terapia farmacológica e psicossocial, envolvendo grupos de auto-ajuda, é essencial (3, 10).



Os efeitos negativos do álcool no organismo, incluindo no coração, estão bem documentados e, como já referido, o seu abuso crónico pode contribuir para o início e a progressão da IC (16). Deste modo, o tratamento da MCA segue o regime padronizado de tratamento da IC, com inibidores da ECA, bloqueadores beta adrenérgicos, diuréticos e digitálicos na FA, conjuntamente com anticoagulantes, sempre que for apropriado. Os indivíduos com MCA que apresentam sinais e sintomas de IC com FE diminuída devem receber um inibidor da ECA ou um antagonista do recetor da Ang II com um bloqueador beta adrenérgico. Dependendo de outros sinais e sintomas, o tratamento com diuréticos ou digitálicos pode ser prescrito. Além disso, recomendações abrangentes acerca de estilos de vida, incorporadas nos programas de reabilitação cardíaca e que incluem dietas para controle de peso e diretrizes de exercícios, são geralmente recomendadas. Por outro lado, na IC com FE preservada não há recomendações para tratamento específico, tais como inibidores da ECA, pelo que o tratamento deve ser direcionado ao controlo de potenciais fatores de risco como HTA e à presença de outras comorbilidades como FA e diabetes (12).

## 7. Avaliação do Consumo de Álcool

Dada a prevalência e o impacto do potencial abuso de álcool é importante que os médicos reconheçam e avaliem o consumo deste nos seus pacientes (16). Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes internados num hospital são consumidores abusivos de álcool, pelo que, na prática médica corrente é essencial que os níveis de consumo dos pacientes sejam conhecidos, sob risco de potenciar reações adversas no decurso dos cuidados médicos administrados por rotina (90).

Estima-se que os distúrbios relacionados com o álcool (dependência e abuso) afetem 3,6% da população mundial entre os 15 e os 64 anos (31). Portugal é dos países membros da União Europeia com um dos maiores consumos de bebidas alcoólicas e com maior prevalência de distúrbios relacionados com o álcool, que englobam várias consequências negativas, não só ao nível particular, mas também ao nível familiar (3).

De acordo com as *Dietary Guidelines for Americans 2010-2015*, se álcool for consumido, deve ser com moderação, isto é, até uma bebida por dia para as mulheres (14g/dia) e até duas bebidas por dia para os homens (28g/dia) e apenas por adultos com idade legal para beber. Contudo, não se recomenda que os indivíduos que não bebem álcool comecem a consumir ou que se aumente o consumo (23). Segundo a OMS não há consumo de álcool seguro, apesar de existir, obviamente, consumo de baixo risco. O ideal para a saúde é precisamente abster-se do consumo, dado que para quase todas as patologias há uma relação dose-resposta, pelo quanto maior o consumo, maior o risco (17).

Uma discussão sobre a ingestão de álcool deve fazer parte do aconselhamento preventivo de rotina em pacientes com patologia cardíaca. Nestes pacientes devemos ser cautelosos sobre as recomendações no que concerne ao consumo de álcool devido ao potencial risco de abuso e promoção de consumos excessivos (7). Pode ser mais apropriado sugerir outros agentes que atuem de forma semelhante e que possam fornecer os mesmos efeitos benéficos sem a complicação da possível dependência (29).

A avaliação da ingestão de álcool é, particularmente nos alcoólatras, uma tarefa difícil. O conhecido questionário CAGE têm uma sensibilidade de até 91% e uma especificidade de até 89% para discriminar entre pacientes alcoólicos e não alcoólicos. O valor preditivo negativo do questionário CAGE na deteção de consumo excessivo e alcoolismo é de 98%. Esse resultado se compara favoravelmente ao valor preditivo negativo dos marcadores bioquímicos GGT e VCM, que são 86% e 84%, respetivamente (53). O questionário CAGE é caracterizado pela sua brevidade e simplicidade, contemplando apenas quatro questões que visam os sintomas nucleares da dependência alcoólica (*Cut, Annoyed, Guilty e Eye-opener*) (3). O *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) é outro método de deteção precoce de transtornos por consumo de álcool, desenvolvido e recomendado pela OMS a partir do ano 1989. É composto por dez perguntas, das quais três são dirigidas ao consumo (frequência e quantidade), três à dependência e quatro a problemas causados pelo consumo. O estudo de validação original do AUDIT apresentou uma

sensibilidade de 92% e uma especificidade de 94% para um ponto de corte de 8 pontos na detecção de consumos de risco e nocivo atuais. O AUDIT-C, uma versão reduzida do AUDIT que contempla apenas as primeiras três primeiras questões, foi testado no sentido de tonar o questionário mais breve e rastrear pessoas com consumo excessivo de álcool (2, 3).

## 8. Conclusão

O consumo crónico excessivo de álcool revela *outcomes* clínicos negativos para a saúde cardiovascular, ao passo que o seu consumo moderado tem efeitos positivos. A verdadeira questão consiste, no entanto, em distinguir quantitativamente um consumo moderado de um consumo excessivo. Como descrito, os estudos apresentam critérios pouco rígidos nas suas definições quantitativas de consumo ligeiro, moderado e excessivo e por isso mesmo as conclusões não podem ser generalizadas. Para estudos desenvolvidos num mesmo país são feitas várias adaptações da sua definição de *standard drink*, o que torna ainda mais difícil comparar e generalizar resultados. Por outro lado, fatores de vulnerabilidade individual não permitem prever o efeito que um determinado consumo de álcool possa vir a ter naquele indivíduo. Por isso mesmo, e diferentemente de outras recomendações, a OMS refere que não há consumo de álcool seguro, dado que para quase todas as patologias há um efeito dose dependente.

Cerca de um milhão e setecentos mil portugueses apresentam um consumo excessivo de álcool. No ano de 2010, o consumo total estimado *per capita* para a população com 15 ou mais anos de idade foi de 12,9L, o que corresponde aproximadamente ao dobro da quantidade média de consumo a nível mundial. Por tal, Portugal ocupa uma posição preocupante no que respeita ao consumo de álcool (1, 3). Neste contexto, é preciso ter especial atenção às recomendações prestadas no que respeita ao consumo de álcool, até porque a linha que separa os seus efeitos benéficos dos seus efeitos prejudiciais é facilmente ultrapassada correndo o risco de promovermos consumos excessivos, abuso e dependência.

O consumo crónico e excessivo de álcool pode conduzir a uma disfunção cardíaca progressiva e miocardiopatia alcoólica (13). Na verdade, a etiologia alcoólica é responsável por 20 a 30% do número de novos casos de miocardiopatia, sendo que quase um terço dos indivíduos com consumo crónico de álcool apresenta disfunção cardíaca, caracterizada pela presença de um tipo específico de miocardiopatia dilatada, designada por miocardiopatia alcoólica (4, 7). Apesar de estimar-se um mínimo de 10 anos de consumo excessivo para o início da insuficiência cardíaca, alguns consumidores pesados de álcool nunca chegam a desenvolver miocardiopatia alcoólica, ao passo que outros consumidores moderados podem estar em risco de a desenvolver (7). Fatores genéticos podem determinar uma predisposição individual, tanto para o desenvolvimento da miocardiopatia alcoólica como para o desenvolvimento de distúrbios relacionados com o álcool, como abuso e dependência. Por outro lado, as morbilidades concomitantes como consumo de tabaco, hipertensão arterial e desnutrição aumentam o risco de desenvolver miocardiopatia alcoólica. No conjunto, vários fatores, além da quantidade e tempo de consumo, determinam o desenvolvimento da patologia.

A exata prevalência da miocardiopatia alcoólica permanece por determinar (12). Verifica-se por exemplo que alguns casos diagnosticados como miocardiopatia dilatada idiopática têm na verdade uma etiologia específica, onde se inclui o consumo de álcool (56). Habitualmente a miocardiopatia alcoólica apresenta-se mais frequentemente em homens entre os 35 e 60 anos de

idade (63, 65). Entretanto verifica-se que as mulheres desenvolvem miocardiopatia alcoólica para níveis de consumo mais baixos que os homens, o que indica que há uma maior suscetibilidade aos efeitos do álcool por parte destas.

Vários mecanismos relacionados com o metabolismo oxidativo do álcool estão subjacentes ao desenvolvimento desta patologia, nomeadamente a disfunção mitocondrial e sarcoplasmática, alterações na homeostasia do cálcio, alteração na expressão e síntese proteica com fragmentação e desordem das proteínas contractéis, formação de aductos pela ligação dos aldeídos aos lípidos, proteínas e ADN, *stress* oxidativo, ativação do sistema renina-angiotensina e apoptose dos miócitos com consequente disfunção ventricular. A deficiência de tiamina pode contribuir para os efeitos nocivos do álcool no miocárdio, mas está estabelecido que a lesão do miocárdio pode ocorrer de modo independente das carências nutricionais. Aditivos como o cobalto foram já proibidos dada a toxicidade deste oligoelemento, o pelo que já não representam atualmente uma causa comum de lesão do miocárdio.

Na miocardiopatia alcoólica são reconhecidas duas fases distintas na sua história natural da doença, uma fase inicial pré-clínica/assintomática, caracterizada por dilatação do ventrículo esquerdo, associada ou não a disfunção diastólica e uma segunda fase clínica, com sintomas e sinais clássicos de insuficiência cardíaca. A deteção precoce dos sinais ecocardiográficos indicadores de anormalidades cardíacas pode levar à antecipação do tratamento, reversão da disfunção do ventrículo esquerdo e consequentemente, a um melhor prognóstico (80). Mais consistentemente detetam-se achados ecocardiográficos que remetem para uma disfunção diastólica precoce em doentes assintomáticos. Entretanto Urbano-Marquez *et al* evidenciam no seu estudo alterações que apontam para disfunção sistólica precoce.

Há ainda uma forte associação entre consumo de álcool e arritmias, sendo especialmente verdadeiro para as arritmias supraventriculares, particularmente a fibrilhação auricular (74). É sobretudo relevante o risco aumentado de taquicardia ventricular e morte súbita cardíaca nos indivíduos com ingestão excessiva de álcool, em provável associação com a hipomagnesémia e prolongamento do QT. A hipomagnesémia é o distúrbio eletrolítico mais comum nos consumidores de álcool, com uma prevalência de 30% (79).

No que respeita ao tratamento do indivíduo com miocardiopatia alcoólica deve-se ter em consideração dois grandes objetivos: prevenir lesões adicionais ao miocárdio, através da interrupção do consumo de álcool, e reduzir a dilatação cardíaca (15). O papel da abstinência nestes indivíduos é discutível. Se por um lado apenas um terço dos pacientes alcoólicos é capaz de manter a abstinência ao fim de 4 anos, por outro, há estudos que referem igual benefício para consumos moderados, com aumentos igualmente importantes da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. No sentido de ajudar o indivíduo a manter a abstinência, pesquisas recentes sugerem efeitos benéficos em utilizar tratamentos farmacológicos adjuvantes.

Aproximadamente 20 a 30% dos pacientes internados num hospital são consumidores abusivos de álcool, pelo que, na prática médica corrente é essencial que os níveis de consumo dos pacientes

sejam conhecidos, sob risco de potencializar reações adversas no decurso dos cuidados médicos administrados por rotina (90). Uma discussão sobre a ingestão de álcool deve fazer parte do aconselhamento preventivo de rotina em pacientes com patologia cardíaca (7). Sugerimos que a baixa ingestão de álcool oferece efeitos cardiovasculares benéficos, no entanto, é preciso cautela sobre as recomendações no que concerne ao consumo de álcool devido ao potencial risco de abuso e promoção de consumos excessivos, o que a longo prazo se pode traduzir no desenvolvimento da miocardiopatia alcoólica.

## 9. Bibliografia

1. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2014 [Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)].
2. Detecção Precoce e Intervenção Breve no Consumo Excessivo de Álcool. Normas da Direcção Geral de Saúde. [Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0302012-de-28122012.aspx>].
3. Álcool e problemas ligados ao álcool em Portugal [Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/alcool-e-problemas-ligados-ao-alcool-em-portugal.aspx>].
4. Jun R, Loren EW. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008;2(6):497-506.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
7. Lee WK, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy: is it dose-dependent? *Congest Heart Fail*. 2002;8(6):303-6.
8. Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010;7(12).
9. Guo R, Ren J. Alcohol and Acetaldehyde in Public Health: From Marvel to Menace. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010;7(4).
10. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy : The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41(6):484-93.
11. Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*: Oxford University press; 2009.
12. Piano MR, Phillips SA. Alcoholic cardiomyopathy: pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol*. 2014;14(4):291-308.
13. Lazarević AM, Nakatani S, Nešković AN, Marinković J, Yasumura Y, Stojičić D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1599-606.
14. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and histologic features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1993;125(3):808-17.
15. Burch GE, Giles TD. Alcoholic cardiomyopathy. Concept of the disease and its treatment. *Am J Med*. 1971;50(2):141-5.

16. Skotzko CE, Vranceanu A, Krueger L, Freudenberger R. Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking. *Heart Fail Rev.* 2009;14(1):51-5.
17. Organization WH. How Can I Drink Alcohol Safely? [Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics/q-and-a-how-can-i-drink-alcohol-safely>.
18. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980;44(6):672-3.
19. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841.
20. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):304-18.
21. Kerr WC, Stockwell T. Understanding standard drinks and drinking guidelines. *Drug Alcohol Rev.* 2012;31(2):200-5.
22. Kalinowski A, Humphreys K. Governmental standard drink definitions and low-risk alcohol consumption guidelines in 37 countries. *Addiction.* 2016;111(7):1293-8.
23. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020 [Available from: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
24. UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/alcohol-consumption-advice-on-low-risk-drinking>.
25. Cooper HA, Exner DV, Domanski MJ. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1753-9.
26. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2002;136(3):181-91.
27. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(11):1009-14.
28. Meister KA, Whelan EM, Kava R. The health effects of moderate alcohol intake in humans: an epidemiologic review. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2000;37(3):261-96.
29. Vasdev S, Gill V, Singal PK. Beneficial Effect of Low Ethanol Intake on the Cardiovascular System: Possible Biochemical Mechanisms. *Vascular Health and Risk Management.* 2006;2(3):263-76.
30. Organization WH. World Health Statistics 2017: Monitoring Health for SDGs [Available from: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2017/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/en/).
31. Roerecke M, Rehm J. Cause-specific mortality risk in alcohol use disorder treatment patients: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology.* 2014;43(3):906-19.



32. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Jr., et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1705-14.
33. Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation.* 1999;100(9):944-50.
34. Chiuve SE, Rimm EB, Mukamal KJ, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm.* 7(10):1374-80.
35. Tolstrup JS, Jensen MK, Tjonneland A, Overvad K, Gronbaek M. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women. *Addiction.* 2004;99(3):323-30.
36. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation.* 2005;112(6):924-34.
37. World Health Organization. A Global Brief on hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis [Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/)].
38. Direção-Geral da Saúde. A Saúde dos Portugueses. Perspetiva 2015 [Available from: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/a-saude-dos-portugueses-perspetiva-2015.aspx>].
39. El-Sayed MS, Ali N, El-Sayed Ali Z. Interaction between alcohol and exercise: physiological and haematological implications. *Sports Med.* 2005;35(3):257-69.
40. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure. Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med.* 1977;296(21):1194-200.
41. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health.* 2(2):e108-e20.
42. Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Wakabayashi I, Okayama A, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res.* 2013;36(1):58-64.
43. Huang C, Zhan J, Liu YJ, Li DJ, Wang SQ, He QQ. Association between alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1201-10.
44. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinano E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension.* 2004;44(6):813-9.
45. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1523-6.

46. Cueva C, Gil-Sanchez I, Ayuda-Duran B, Gonzalez-Manzano S, Gonzalez-Paramas AM, Santos-Buelga C, et al. An Integrated View of the Effects of Wine Polyphenols and Their Relevant Metabolites on Gut and Host Health. *Molecules*. 2017;22(1).
47. de Gaetano G, De Curtis A, di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, Rotondo S. Antithrombotic effect of polyphenols in experimental models: a mechanism of reduced vascular risk by moderate wine consumption. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;957:174-88.
48. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90(1):107-11.
49. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105(24):2836-44.
50. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(3):270-7.
51. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *Jama*. 2001;285(15):1971-7.
52. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Bmj*. 1999;319(7224):1523-8.
53. McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD. Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: A case control study. *American Heart Journal*. 135(5):833-7.
54. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375(9716):752-62.
55. Araco M, Merlo M, Carr-White G, Sinagra G. Genetic bases of dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(3):123-30.
56. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-84.
57. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The Frequency of Familial Dilated Cardiomyopathy in a Series of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(2):77-82.
58. Fernández-Solà J, Nicolás J, Oriola J, et al. ANgiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(5\_Part\_1):321-6.
59. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121(5):1638-50.
60. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989;320(7):409-15.
61. Chemello D, Raupp-da-Rosa P, Clausell N. Efeitos do Álcool na Função Ventricular da População Geral e em Pacientes Assintomáticos com Disfunção Ventricular: Revisão Sistemática. *Clinical & Biomedical Research; Vol 30, No 1 (2010)*. 2010.

62. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth ME. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol Alcohol*. 1999;34(6):894-902.
63. Fernandez-Sola J, Estruch R, Nicolas JM, Pare JC, Sacanella E, Antunez E, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):481-5.
64. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(4):502-7.
65. Fabrizio L, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1994;8(1):89-94.
66. Wooley JA. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutr Clin Pract*. 2008;23(5):487-93.
67. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 1997;29(3):859-70.
68. Kim SD, Beck J, Bieniarz T, Schumacher A, Piano MR. A Rodent Model of Alcoholic Heart Muscle Disease and Its Evaluation by Echocardiography. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2001;25(3):457-63.
69. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday Heart Syndrome Revisited after 34 Years. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101(2):183-9.
70. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, et al. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*. 1995;92(6):1387-8.
71. Albuquerque FN, Brandao AA, Silva DA, Mourilhe-Rocha R, Duque GS, Gondar AF, et al. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):70-9.
72. Perez-Miller S, Younus H, Vanam R, Chen CH, Mochly-Rosen D, Hurley TD. Alda-1 is an agonist and chemical chaperone for the common human aldehyde dehydrogenase 2 variant. *Nat Struct Mol Biol*. 2010;17(2):159-64.
73. Schumann G, Coin LJ, Lourdasamy A, Charoen P, Berger KH, Stacey D, et al. Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(17):7119-24.
74. George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(4):221-8.
75. Trejbal K, Mitro P. [ECG changes in alcoholic intoxication]. *Vnitr Lek*. 2008;54(4):410-4.
76. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Bleas SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 2004;93(6):710-3.
77. Guzzo-Merello G, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Fernandez-Lozano I, et al. Malignant ventricular arrhythmias in alcoholic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;199:99-105.

78. Corovic N, Durakovic Z, Misigoj-Durakovic M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(1):150-4.
79. Gonzalez MMC, Cavalcanti TC, Vianna CB, Timerman S. Hypomagnesaemia causing QT interval prolongation and torsade de pointes in an alcoholic patient. *Resuscitation.*70(3):346-7.
80. Wang Y, Shan G, Shen J, Zhou Q, Tan B, Liu Y, et al. Assessment of left ventricular function in chronic alcoholics by real-time three-dimensional echocardiography. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(5):e6033.
81. Askanas A, Udoshi M, Sadjadi SA. The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study. *American Heart Journal.*99(1):9-16.
82. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol.* 2006;59(2):121-9.
83. Padez C, Padrão P, Macedo A, Santos A, Gonçalves N. Caracterização do aporte hídrico dos portugueses2009.
84. Epstein M. Alcohol's impact on kidney function. *Alcohol Health Res World.* 1997;21(1):84-92.
85. Adewale A, Ifudu O. Kidney injury, fluid, electrolyte and acid-base abnormalities in alcoholics. *Nigerian Medical Journal : Journal of the Nigeria Medical Association.* 2014;55(2):93-8.
86. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elem Med Biol.* 1995;9(4):210-4.
87. Peterson K. Biomarkers for alcohol use and abuse: A summary2003. 30-7 p.
88. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(1):78-86.
89. Nicolás J, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Annals of Internal Medicine.* 2002;136(3):192-200.
90. Spies CD, Sander M, Stangl K, Fernandez-Sola J, Preedy VR, Rubin E, et al. Effects of alcohol on the heart. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7(5):337-43.