

Miocardiompatia alcoólica – significado clínico e prognóstico

Alcoholic cardiomyopathy – the clinical significance and prognosis

Ana Moura Gonçalves*, Ana Margarida Correia*, L. Menezes Falcão**, A. Luciano Ravara***

Resumo

O consumo de álcool parece ter um efeito paradoxal sobre o aparelho cardiovascular. O consumo diário igual ou inferior a 30 gramas poderá ter efeitos protectores. Vários estudos sugerem diminuição do risco cardiovascular e de mortalidade. A associação entre consumos superiores de álcool em indivíduos susceptíveis e a miocardiompatia dilatada, com agravamento ou melhoria do quadro, consoante a continuação do consumo ou abstinência etanólica, não deixam dúvida quanto à toxicidade para o miocárdio. É necessário o diagnóstico precoce de miocardiompatia dilatada. Vários estudos compararam a evolução clínica de doentes com miocardiompatia dilatada alcoólica e idiopática, verificando-se melhor prognóstico no primeiro caso, face à eventual reversão do quadro clínico com a abstinência etanólica. No entanto, aquela patologia está mal caracterizada. Os autores fazem uma revisão da miocardiompatia dilatada de etiologia etanólica, destacando a sua etiopatogenia, semiologia, diagnóstico, terapêutica e prog-

nóstico. Palavras chave: miocardiompatia alcoólica, miocardiompatia dilatada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção ventricular esquerda, etilismo.

Abstract

A relationship between severe alcohol consumption and dilated cardiomyopathy has been established for many years. Low levels of alcohol intake (under 30 g daily) could be considered cardio-protectors. Higher alcohol consumption carry the risk of dilated cardiomyopathy. The prognosis of patients suffering from alcoholic dilated cardiomyopathy is better than that of patients with idiopathic cardiomyopathy if the alcoholic intake is discontinued.

A comprehensive review of this subject was carried out.

Key words: alcoholic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, congestive heart failure, left ventricular dysfunction, alcohol consumption.

Introdução

A relação entre consumo excessivo de bebidas alcoólicas e doença cardiovascular em indivíduos sem evidência de malnutrição ou doença hepática crónica é conhecida.^{1, 2}

O consumo crónico e excessivo de álcool tem sido referido como possível causa de miocardiompatia dilatada, arritmias ou morte súbita.³

Não há critérios rígidos para definir consumo ligeiro, moderado ou excessivo de bebidas alcoólicas,

encontrando-se na literatura valores de referência diferentes. Assim, Cooper et al⁴ definem, de forma grosseira, como consumo ligeiro a moderado o de 1 a 14 unidades de álcool por semana e consumo pesado o superior a 14 unidades por semana. Esta classificação é muito inespecífica, considerando-se uma unidade de álcool equivalente a 1 dL de vinho a 12%, 0,3 dL de whisky a 43% ou 3 dL de cerveja a 4%, o que corresponde a aproximadamente 10 gramas de álcool.⁵

Para Pekka Koskinen et al⁶ o consumo ligeiro é inferior a 30 gramas diários, o moderado de 30 a 75 gramas e o excessivo é superior a 75 gramas. Já para Agarwal⁷ o consumo etanólico inferior ou igual a 30 gramas por dia é considerado ligeiro a moderado e o superior a este valor é considerado excessivo. Klaus Berger et al⁸ classificam como consumos ligeiro ou pesado os consumos inferior ou superior a 210 g por semana, respectivamente. Esta discrepância traduz

*Interna do Internato complementar de Medicina Interna.

**Assistente Hospitalar Graduado do Hospital de Santa Maria, Cardiologista, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa.

***Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa, Director do Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria.

Serviço de Medicina I – Sector C do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 09.09.04

Aceite para publicação a 04.02.05

uma falta de rigor em termos classificativos.

Não está cientificamente estabelecida a quantidade diária de álcool nem o tempo de consumo necessários para que se instale o quadro de miocardiopatia dilatada, sendo esta dependente da susceptibilidade do consumidor. No entanto, a designação “miocardiopatia alcoólica” tem sido amplamente usada desde a década passada para designar a doença cardíaca presente em doentes com história prolongada (> 10 anos) de consumo excessivo de álcool (> 80 gramas por dia).^{9,10}

Vários estudos recentemente efectuados sugerem que o consumo ligeiro de álcool parece ser inócuo ou mesmo benéfico, podendo diminuir o risco de doença coronária, reduzindo o risco de mortalidade e de enfarte agudo do miocárdio (EAM) fatal em doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE).^{2,4} Klatsky et al observaram uma diminuição de 20% no risco de morte súbita nestes indivíduos.¹¹ Cooper et al verificaram uma redução do risco de morte por arritmia cardíaca, com ou sem isquemia associada.⁴ Segundo estes mesmos autores, doentes com disfunção sistólica ventricular esquerda e consumo igual ou inferior a 20 gramas de álcool por dia poderão beneficiar de manter o consumo, face à eventual diminuição da morbidade ou mortalidade cardiovascular que este parece conferir. No entanto, referem não haver evidência que justifique iniciar ingestão de álcool em doentes com DSVE que não consomem habitualmente bebidas alcoólicas.⁴

Agarwal et al⁷ referem o efeito cardioprotector do consumo etanólico diário inferior a 30 gramas, com prevenção anual de 400 mortes cardiovasculares nos indivíduos com idades entre os 30 e os 69 anos.

O consumo etanólico, moderado ou excessivo, em indivíduos com susceptibilidade aumentada constitui um factor de risco importante de miocardiopatia dilatada.¹² Outro factor que contribui para a miocardiopatia alcoólica crónica é a hipertensão arterial induzida pelo álcool. Os doentes com hábitos etanólicos diários de mais de 20 g têm aumento da incidência de hipertensão arterial de 1,5 a 2 vezes em relação aos indivíduos sem hábitos alcoólicos.¹³ Este efeito é dose dependente e é mais proeminente quando a ingestão é superior a 50 g por dia¹⁴ Estão referidas na literatura situações de reversão parcial do quadro de insuficiência cardíaca associadas à abstinência alcoólica, em doentes com miocardiopatia dilatada dessa etiologia.¹⁵ Encontram-se documentados casos

de normalização dos parâmetros ecocardiográficos da função cardíaca após cessação do consumo.¹²

Fabrizio e Regan referem que os hábitos tabágicos, o sexo masculino e a idade são variáveis potencialmente promotoras de miocardiopatia dilatada alcoólica em indivíduos susceptíveis com etilismo crónico.¹⁰

Wilhelmsen et al¹⁶ associam o consumo tabágico a aumento do risco de morte súbita nestes doentes. De facto verificou-se um aumento da prevalência de morte súbita cardíaca em alcoólicos sem evidência clínica de insuficiência cardíaca,^{3,11} sendo esta agravada pela presença de hábitos tabágicos.^{10,16}

A miocardiopatia alcoólica é mais frequente no sexo masculino em idades entre os 35 e os 60 anos.¹⁰ Se considerarmos que é na população nesta faixa etária que se encontram hábitos alcoólicos mais acentuados, esta susceptibilidade aumentada deixa de ser significativa.

Cooper et al⁴ referem a ausência frequente de alterações em outros órgãos-alvo, para além do coração, nomeadamente a ausência de cirrose hepática, sugerindo existir uma susceptibilidade específica do tecido miocárdico à toxicidade etanólica, sendo esta opinião partilhada por outros autores.^{17,18} No entanto, Estruch et al¹⁹ demonstram grande prevalência de cirrose hepática na população de alcoólicos com miocardiopatia dilatada (43%) em detrimento da prevalência desta entidade em alcoólicos sem miocardiopatia dilatada (6%). Referem que não só a miocardiopatia alcoólica e a cirrose podem coexistir, como frequentemente tal acontece, sendo que cerca de um terço dos doentes com miocardiopatia grave, que mantêm os hábitos alcoólicos, vêm a falecer ao fim de dois anos por complicações hepáticas. Sugerem que a exuberância sintomática associada a um dos órgãos-alvo possa mascarar as alterações do outro.

Os doentes alcoólicos com cirrose hepática, habitualmente considerados como pertencentes a um grupo sem insuficiência cardíaca (IC), podem apresentar disfunção cardíaca subclínica. A baixa resistência vascular sistémica destes doentes, principalmente se forem cirróticos com ascite,²⁰ pode mascarar os sinais de disfunção cardíaca. Estes podem surgir quando a resistência vascular sistémica aumenta para valores normais,²¹ ou quando os doentes são submetidos a sobrecarga de volume ou de pressão.²²

Em homens e mulheres com condição física semelhante, de idêntica faixa etária e com características

sobreponíveis de insuficiência cardíaca verifica-se que a prevalência de miocardiopatia alcoólica é sobreponível.^{23,24}

A probabilidade de desenvolver miocardiopatia parece correlacionar-se com a dose de álcool consumida ao longo da vida.²⁵ No entanto, apesar da dose média de álcool consumida pela mulher ao longo da vida ser 60% da consumida pelo homem, a miocardiopatia alcoólica parece ser tão frequente nos homens como nas mulheres. Este facto, associado ao maior agravamento da fracção de ejeção nas mulheres, para uma mesma dose de álcool, indicam que a mulher é mais sensível aos efeitos tóxicos do álcool sobre o músculo estriado.²³

Fisiopatologia

A miocardiopatia alcoólica é uma entidade nosológica, com uma fisiopatologia específica, condicionando, deste modo, uma abordagem terapêutica e um prognóstico próprios.

Corrao et al²⁵ realizaram, em 2000, uma meta-análise relacionando o consumo de álcool com o risco cardiovascular, verificando-se a existência de um efeito protector cardiovascular quando o consumo alcoólico diário era igual ou inferior a 25 gramas por dia e um agravamento do risco cardiovascular para consumos iguais ou superiores a 89 gramas por dia. Este efeito protector está relacionado com o aumento do colesterol-HDL,²⁶ a diminuição da oxidação das LDL,²⁷ a alteração do perfil apolipoproteico,²⁶ a redução da tensão arterial,²⁸ a redução da resistência e o aumento da sensibilidade à insulina,²⁹ entre outros factores.⁷

São frequentes alterações difusas do miocárdio, sem evidência de outro possível mecanismo fisiopatológico para além do consumo moderado a elevado de álcool. Nestes casos e como foi atrás referido, a reversão ou melhoria da insuficiência cardíaca associada à miocardiopatia dilatada alcoólica, comprovada pela possível normalização das variáveis ecocardiográficas da função cardíaca após paragem da ingestão alcoólica, é mais um factor comprovativo do efeito tóxico do álcool sobre o miocárdio, e da reversão ou da melhoria das alterações com a sua paragem.

Os mecanismos propostos para justificar a existência de lesão miocárdica associada ao consumo excessivo de álcool foram vários, nomeadamente carências nutricionais como sejam a falta de tiamina³⁰ e a ingestão de aditivos tóxicos como o cobalto.³¹ Esta

circunstância raramente se verifica na actualidade.^{32,33} A lesão miocárdica poderia estar relacionada com a inibição da síntese proteica a este nível, a inibição da fosforilação oxidativa, a acumulação de ésteres de ácidos gordos, a lesão miocárdica por radicais livres de oxigénio implicando disfunção, factores imunológicos e inflamatórios, receptores de membrana anómalos ou lesão da estrutura da membrana celular e vasospasmo coronário, entre outros.

O etanol e o seu metabolito acetaldeído são toxinas^{32,34} e actuam inibindo a associação da actina com a miosina e consequentemente reduzindo a contractilidade muscular *in vitro*.³⁵ O mecanismo desta inibição parece estar relacionado com a ligação e captação do cálcio pelo retículo sarcoplásmico³⁶ e com a actividade da adenosina – trifosfatase.³⁷ O acetaldeído inibe ainda a síntese proteica miocárdica.³⁴

McKenna et al³³ realizaram um estudo aleatorizado, seleccionando de uma amostra de população geral, uma coorte de doentes com miocardiopatia dilatada, bem caracterizada, e um grupo de controlo. Confirmaram a possível associação entre miocardiopatia dilatada e álcool em 40% dos casos, e a existência de tendência familiar para miocardiopatia dilatada em 25% dos doentes estudados, sendo os resultados similares aos obtidos em dois estudos prospectivos em que se efectuou o rastreio ecocardiográfico de miocardiopatia dilatada em familiares de doentes com esta patologia.^{12,38} Apesar de alguns casos desta miocardiopatia poderem estar relacionados com o consumo familiar excessivo de bebidas alcoólicas, os restantes casos ocorrem em famílias com susceptibilidade herdada aumentada ao efeito tóxico do etanol ou que foram submetidas a outras agressões miocárdicas com desenvolvimento de uma resposta auto-imune.^{33,34}

No cromossoma 17 situa-se o gene do enzima de conversão da angiotensina. Há três polimorfismos diferentes, estando um associado a aumento das alterações cardíacas, incluindo a miocardiopatia dilatada e a hipertrofia ventricular esquerda e podendo estar relacionado também com a miocardiopatia dilatada alcoólica.³⁹ Neste polimorfismo os níveis plasmáticos e cardíacos de ECA estão aumentados 1,5 a 3 vezes.

Manifestações clínicas e diagnóstico

Sendo a miocardiopatia alcoólica mais frequente no sexo masculino em idades compreendidas entre os 35 e os 60 anos, é nesta faixa etária que se verifica

o maior número de diagnósticos. Estes podem ser tardios, uma vez que a procura de auxílio médico é protelada, devido aos hábitos etanólicos, até estadios de franca sintomatologia, frequentemente com compromisso acentuado da função miocárdica global, com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca direita e esquerda.¹⁰

Tipicamente, os doentes apresentam sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), nomeadamente dispneia para pequenos esforços, ortopneia, dispneia paroxística nocturna, fadiga, edemas dos membros inferiores e mal-estar geral. Podem apresentar insuficiência ventricular esquerda ou biventricular. A acção inotrópica negativa do álcool pode ser muito pronunciada, havendo aumento da pressão e do volume telediastólicos do VE, com débito cardíaco baixo.⁴⁰

Dancy et al⁴¹ publicaram um estudo em que avaliaram por ecocardiografia as dimensões das cavidades cardíacas, em sístole e em diástole, em doentes com doença hepática de origem etanólica, doença hepática sem etilismo associado e doentes sem doença hepática associada. Neste estudo o consumo pesado de álcool salientou-se como o factor etiológico mais importante para a dilatação telediastólica ventricular esquerda, sendo o etilismo crónico considerado uma variável independente relacionada com a dilatação cardíaca. A disfunção diastólica relacionava-se com a duração dos hábitos alcoólicos pesados. O alcoolismo é considerado um factor de risco de dilatação cardíaca independente de outros, como sejam a idade, o sexo, o tabagismo ou a presença de doença hepática. O consumo excessivo de álcool leva também a hipertensão arterial e arritmias cardíacas com sintomatologia de palpitações ou síncope. A fibrilhação auricular é a arritmia mais frequente, podendo ocorrer, no entanto, taquicardia paroxística supraventricular, flutter auricular ou extrassístolia supraventricular.

Pekka Koskinen et al⁶ estudaram a frequência e importância clínica da relação entre o consumo de álcool e arritmias cardíacas, descrevendo os possíveis factores etiológicos de fibrilhação auricular de novo em 100 doentes jovens e de meia idade. Foi feita a comparação dos hábitos etanólicos da população doente com os da população de controlo. Concluíram que a cardiopatia isquémica, a HTA e a miocardiopatia alcoólica são as doenças mais frequentemente relacionadas com o aparecimento desta entidade clínica, referindo que o álcool deve ser englobado na lista das

principais causas de fibrilhação auricular de novo.

No exame físico cardíaco são frequentes a existência de S4 e S3 e de sopros de regurgitação mitral e tricúspide, para além da presença característica de cardiomegalia.⁴²

Durante os episódios de agudização da insuficiência cardíaca, o efeito inotrópico negativo do álcool pode ser evidente.^{10,33,43}

Após exclusão das outras causas de miocardiopatia dilatada (*Quadro I*),⁴⁴ o diagnóstico é realizado tendo presente a semiologia, o laboratório e as técnicas imagiológicas. As alterações analíticas sugestivas de alcoolismo crónico são o volume globular médio e a gama-glutamil transpeptidase elevados,⁹ assim como a elevação da alanina-aminotransferase e da aspartato-aminotransferase.⁴⁵ A radiografia do tórax pósterio-anterior pode ser sugestiva, mostrando aumento do índice cardiotorácico, congestão pulmonar e derrame pleural. Ecocardiograficamente salienta-se a existência de dilatação ventricular esquerda e fracção de ejeção VE diminuída, ou mesmo disfunção biventricular.¹⁰

Podem também ser utilizadas técnicas de medicina nuclear, nomeadamente testes de stress com Tálcio ou Sestamibi, ou de tomografia computadorizada por emissão de positrões. Estes exames podem ser úteis na exclusão de patologia coronária⁴² e na avaliação do tamanho e da função cardíacas.

O ecocardiograma, permitindo uma avaliação global da função cardíaca e sendo um exame inócuo e de baixo custo, é provavelmente o meio de diagnóstico mais útil.

Ecocardiografia

Como foi referido, o ecocardiograma em Modo-M e 2D com Doppler é o método de diagnóstico preferencialmente usado para estudo das dimensões e função cardíacas, pela sua fácil acessibilidade, pelo facto de ser inócuo, pelo baixo custo e alta sensibilidade e especificidade quando usado por técnicos experientes. O recente acesso ao Doppler tecidual vem ampliar os recursos de avaliação.

O ecocardiograma em doentes com miocardiopatia alcoólica sintomática pode apresentar um ventrículo esquerdo dilatado, com aumento das dimensões telediastólica e telessistólica e fracção de encurtamento reduzida, traduzindo má função sistólica. Frequentemente existe também dilatação da aurícula

QUADRO I**Causas de miocardiopatia dilatada (44)**

Lesão isquémica (miocardiopatia isquémica)
Doença valvular (regurgitação mitral, regurgitação aórtica, estenose aórtica); (miocardiopatia valvular)
Hipertensão arterial crónica (miocardiopatia hipertensiva)
Taquiarritmias (supraventriculares, ventriculares, flutter auricular)
Familiar (autossómica dominante, ligada ao cromossoma X)
Idiopática
Toxinas Etanol, agentes de quimioterapia (antraciclinas - doxorubicina, daunorrubicina), cobalto, agentes anti-retrovirais (zidovudina, didanosina, zalcitabina), fenotiazinas, monóxido de carbono, lítio, chumbo, cocaína, mercúrio
Anomalias metabólicas carências nutricionais (tiamina, selénio, carnitina, proteínas) alterações endocrinológicas (hipotireoidismo, tirotoxicose, acromegalia, feocromocitoma, catecolaminas, doença de Cushing, diabetes mellitus) alterações electrolíticas (hipocalcemia, hipofosfatemia)
Infeciosas virais (coxsackie, citomegalovírus, HIV) Rickettsia, espiroqueta, fungos, parasitas (doença de Chagas, triquinose, toxoplasmose), bacterianas micobacterianas
Doenças sistémicas Lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide juvenil, sarcoidose, amiloidose, hemocromatose, poliarterite nodosa, pseudoxantoma elasticum Doença de Kawasaki Esclerodermia, dermatomiosite Síndrome hipereosinofílica
Miocardite de hipersensibilidade
Disfunção peri e pós-parto
Displasia ou miocardiopatia ventricular direita arritmogénica
Histiocitose infantil
Distrofias neuromusculares (Beckel, Duchenne, miopatia cardio-esquelética ligada ao X)
Distrofia muscular fascio-escapulo-humoral
Distrofia de Erb
Distrofia miotónica
Ataxia de Friedreich
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss
Erros congénitos do metabolismo
Miocardiopatias mitocondriais
Miocardiopatia de Keshan
Adaptado de: Bristow MR, Mestroni L, Bohlmeier TJ, Gilbert EM. Dilated Cardiomyopathies, In: Fuster V, Alexander W, O' Rourke R.eds. Hurst's The Heart ,10th edition. New York: McGraw-Hill;2001:1953.

esquerda.¹²

O elevado consumo de álcool pode levar a um aumento substancial quer da pressão quer do volume telediastólicos do VE com um débito cardíaco bastante reduzido.¹⁰ No entanto, os alcoólicos com doença hepática crónica podem apresentar aumento da pressão telediastólica ventricular esquerda (PTD-VE) e do volume telediastólico ventricular esquerdo (VTDVE)⁴⁶ com fracção de ejeção normal.⁴⁷

No estudo de Regan et al,⁴⁸ dois terços dos alcoólicos assintomáticos apresentavam alterações ecocardiográficas significativas.

Kupari et al⁴⁶ compararam as características ecocardiográficas de 32 alcoólicos crónicos assintomáticos e 15 controlos saudáveis, tendo verificado que os alcoólicos apresentavam prolongamento do tempo de relaxamento, velocidade máxima do fluxo diastólico precoce mais reduzida e aumento da relação velocidade máxima auricular/velocidade máxima diastólica precoce. Estas alterações do enchimento precoce ventricular esquerdo são atribuíveis a perturbação do relaxamento. O índice do diâmetro telediastólico ventricular esquerdo e a fracção de encurtamento não apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de doentes e o de controlo. Assim, poderá admitir-se que a função diastólica ventricular esquerda seja mais sensível à cardiotoxicidade do álcool do que a função sistólica.

Em outros estudos da função miocárdica por ecocardiografia com Doppler em doentes alcoólicos assintomáticos foram também descritas alterações no tempo de relaxamento ventricular, sem evidência de diminuição da contractilidade.^{49,50}

Lazarevic et al⁵¹ estudaram as alterações ecocardiográficas em 89 alcoólicos assintomáticos, comparando-as com um grupo de 30 indivíduos saudáveis. Verificaram que os alcoólicos apresentavam aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico, maior tempo de desaceleração da onda E e menor relação E/A. Estas alterações pareciam estar relacionadas com a duração do alcoolismo. Os volumes ventriculares esquerdos estavam aumentados e a fracção de ejeção não era diferente nos dois grupos. Neste estudo havia ainda aumento da massa ventricular esquerda (MVE).

Em alguns estudos é referida a presença de hipertrofia ventricular esquerda, não atribuída ao efeito directo do álcool no organismo, sendo relatada provável relação com hipertensão intermitente secundária a ingestão aguda de grandes quantidades

de álcool.⁴⁷

Urbano-Marquez et al⁵ avaliaram um grupo de 50 alcoólicos assintomáticos para, entre outros parâmetros, determinarem a prevalência de miocardiopatia nesta população. Concluíram que, apesar de os doentes frequentemente se manterem assintomáticos, ao fim de 4 anos de evolução podiam apresentar disfunção sistólica VE moderada, estabelecendo uma correlação inversa entre o consumo total de álcool e a fracção de ejeção.

Askanas et al,⁵⁰ em contradição com outros autores, verificaram que na população de alcoólicos por eles estudada, a massa e a função sistólica do VE eram independentes da duração do consumo etanólico.

Anatomia Patológica

O estudo ultraestrutural do miocárdio pode permitir a distinção de diferentes etiologias de miocardiopatia dilatada.⁵² No entanto, na prática, não se realiza biopsia endomiocárdica quando a história clínica é fortemente sugestiva de alcoolismo crónico.

Foi feita a avaliação microscópica de 12 biopsias endomiocárdicas de doentes com o diagnóstico de miocardiopatia dilatada alcoólica, tendo-se verificado a existência de alterações histológicas no endocárdio, interstício e miocitos.^{15,19} As alterações mais frequentemente encontradas são aumento da espessura do endocárdio, fibrose intersticial focal ou difusa, miocitólise e hipertrofia dos miocitos.

Vecchia et al.⁵³ estudaram 112 doentes submetidos a biopsia endomiocárdica, tendo verificado que os que tinham melhoria sintomática apresentavam hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial semelhante à dos doentes em iguais circunstâncias e que não apresentavam melhoria clínica .

Terapêutica

A doença cardíaca alcoólica é parcialmente reversível, sendo necessária abstinência completa para ser melhorada a função miocárdica.¹⁵

Estudos apontam para a melhoria do prognóstico destes doentes com a paragem definitiva do consumo etanólico, se esta for anterior à instalação de fibrose.^{54,55}

Pavan et al¹² realizaram um estudo retrospectivo numa população de 81 doentes com miocardiopatia dilatada, comprovada por ecocardiografia, tendo documentado três casos de normalização das variáveis ecocardiográficas da função cardíaca, após paragem

da ingestão alcoólica. No entanto, apesar de o álcool ser apontado como provável factor etiológico da miocardiopatia dilatada destes doentes, o facto de ser um número reduzido de casos, associado à falta de informação que os estudos retrospectivos apresentam, torna os resultados do estudo pouco significativos.

Em doentes com miocardiopatia alcoólica, a insuficiência cardíaca ligeira a moderada pode ser reversível com a cessação dos hábitos etílicos, verificando-se uma melhoria da função ventricular esquerda, com melhoria sintomática importante num grande número de doentes e estabilização clínica nos restantes.^{12,15} Não existe, no entanto, consenso no que se refere à insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da NYHA) associada à miocardiopatia dilatada.

Philippe Guillo et al⁹ efectuaram um estudo prospectivo numa amostra de 14 doentes com média de idades de 45 ± 9 anos, com miocardiopatia dilatada alcoólica e insuficiência cardíaca classe IV da NYHA, seguidos periodicamente, após uma primeira observação. Tratava-se de doentes com antecedentes de consumo etanólico médio de 228 ± 61 gramas por dia durante 13 ± 4 anos, com redução da ingestão ou em abstinência alcoólica desde o início do estudo. Concluíram que a miocardiopatia dilatada responsável pela IC grave pode ter um prognóstico favorável, estando este inversamente relacionado com o consumo de bebidas alcoólicas. Verificou-se uma melhoria bastante significativa da função ventricular esquerda, com atingimento de valores máximos ao fim de 6 meses de abstinência e mantendo-se constante a partir de então.⁹

Embora o objectivo terapêutico seja a abstinência alcoólica, esta pode não ser imprescindível, estando descrita melhoria da função ventricular esquerda quando o consumo de álcool é controlado (de 20 a 60 gramas diariamente). Tal ocorreu num estudo de 55 doentes com hábitos etanólicos diários de 100 g ou superiores, durante 10 anos. Com a redução dos hábitos para os valores acima referidos, verificou-se melhoria da função sistólica ventricular, durante um ano de follow-up com valores semelhantes aos que se observam nos abstinentes.⁵⁶

Outro estudo prospectivo conduzido por Prazak et al,⁴⁵ teve como objectivo principal comparar o prognóstico dos doentes com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca por miocardiopatia dilatada etanólica e miocardiopatia dilatada idiopática, na mesma classe da NYHA, com fracção de ejeção e

volume ventricular esquerdo semelhantes. Este estudo incluiu 75 doentes com miocardiopatia dilatada, sendo 23 de etiologia etanólica e 52 idiopática, com uma média etária de 48 anos, estando em insuficiência cardíaca classes III e IV da NYHA 52% do primeiro grupo e 47% do segundo. Verificou-se existir uma grande discrepância nestes dois grupos de doentes, em termos de prognóstico, com uma sobrevivência ao fim de 1 e 10 anos de 100% e 81% na miocardiopatia etanólica e de 89% e 30% na miocardiopatia dilatada idiopática, apesar do recurso à transplantação cardíaca em alguns casos de doença idiopática. Estas conclusões sugerem que a miocardiopatia dilatada etanólica e a idiopática têm evoluções clínicas diferentes, com melhor prognóstico da primeira, devendo optimizar-se a terapêutica médica e encorajar-se fortemente a abstinência alcoólica.

Em 1993, Redfield et al⁵⁷ tinham sugerido não haver diferença significativa em termos de mortalidade entre os doentes com miocardiopatia dilatada etanólica e idiopática.

Prazak et al⁴⁵ argumentaram que as diferenças de resultados obtidos relativamente aos de Redfield et al dever-se-iam, provavelmente, à abstinência alcoólica mais rigorosa e à terapêutica farmacológica mais agressiva.

Segundo Fabrizio et al¹⁰ o repouso absoluto no leito estava associado a melhoria da função miocárdica nestes doentes. Este facto pode estar apenas relacionado com a diminuição do consumo etanólico. Foi recomendada psicoterapia de grupo no sentido de manter a abstinência alcoólica.

Já a eficácia da terapêutica farmacológica com dissulfiram, instituída para controlar a dependência, é duvidosa para este grupo de doentes, sendo necessário ter presente a possibilidade de crises hipotensivas graves, em caso do não cumprimento da abstinência rigorosa.

A suplementação com vitamina B12 e folatos é importante para todos os casos de doença alcoólica com ou sem manifestações de órgão, não sendo, contudo, uma terapêutica específica para a miocardiopatia dilatada desta etiologia.

Na fase aguda da descompensação, com insuficiência cardíaca franca, estão indicados os fármacos utilizados na terapêutica da ICC.

Diuréticos

A restrição de sal e os diuréticos são usados durante a

fase de ICC sintomática, com congestão pulmonar ou edema periférico. Os diuréticos estão indicados para correcção da hipervolemia, verificando-se resposta em monoterapia em estadios iniciais da insuficiência cardíaca, com desaparecimento dos sinais de congestão pulmonar e redução do índice cardiorácico. Verifica-se melhoria da dispneia e aumento da tolerância ao esforço.⁵⁸

IECA

Os inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA) são recomendados como terapêutica de primeira linha em doentes com diminuição da função sistólica ventricular esquerda, expressa por fracção de ejeção subnormal.

Os IECA são particularmente úteis em doentes com miocardiopatia dilatada e IC por disfunção sistólica, atrasando a progressão da insuficiência cardíaca e melhorando a sobrevida.⁴⁵

Doentes assintomáticos com disfunção sistólica ventricular esquerda beneficiam de terapêutica a longo prazo com IECA. Os resultados obtidos nos estudos SOLVD, SAVE e TRACE mostraram que doentes assintomáticos, com disfunção sistólica ventricular esquerda, desenvolvem insuficiência cardíaca sintomática menos vezes e necessitam de menor número de hospitalizações. No “Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study”⁵⁹ efectuado em indivíduos com insuficiência cardíaca classe IV (NYHA), verificou-se melhoria sintomática e diminuição da mortalidade com enalapril. O Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) mostrou melhoria da função cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca classe II-III da NYHA com fracções de ejeção inferiores a 35%.⁶⁰

Entre os efeitos adversos importantes associados aos IECA estão a tosse seca, a hipotensão arterial, síncope, insuficiência renal, hipercaliemia e angioedema. A estenose da artéria renal bilateral e a ocorrência de angioedema durante terapêutica prévia com IECA são contraindicação absoluta para o seu uso.⁶¹

Antagonistas dos receptores da angiotensina II

A utilização de ARA II pode ser considerada em doentes que não toleram IECA, no entanto não foi possível demonstrar que os ARA II fossem mais eficazes do que os IECA na redução da mortalidade. No estudo OPTIMAAL não se verificou vantagem da

utilização do losartan sobre o captopril em termos de mortalidade total no pós-EAM, no entanto o losartan foi melhor tolerado, sendo o fármaco de escolha em doentes com intolerância aos IECA.⁶² Já no estudo ELITE II o losartan não apresentou superioridade em relação ao captopril em termos de sobrevida dos insuficientes cardíacos idosos, no entanto foi melhor tolerado que o IECA.⁶³ No estudo VALIANT também se verificou eficácia semelhante entre o valsartan e o captopril no que se refere a risco de ocorrência de eventos cardiovasculares após EAM.⁶⁴ A combinação dos dois tipos de fármacos pode ser eficaz na melhoria sintomática dos doentes com ICC, reduzindo as hospitalizações por agravamento sintomático,⁶¹ no entanto, a combinação de valsartan com captopril aumentava o risco de efeitos adversos, sem benefício em termos de sobrevida.⁶⁴

O estudo CHARM–Alternative⁶⁵ permitiu concluir que o ARA candesartan era bem tolerado e reduzia a mortalidade e morbidade cardiovascular em doentes com IC crónica com disfunção sistólica VE e intolerantes aos IECA. O CHARM – Overall programme⁶⁶ mostrou que o candesartan reduzia a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por IC.

Bloqueadores-beta

Nos doentes em ritmo sinusal a diminuição da frequência cardíaca pode ter benefício terapêutico, sendo um dos mecanismos da acção dos bloqueadores-beta, melhorando a sobrevida. Os bloqueadores-beta são recomendados na terapêutica da insuficiência cardíaca, desde que não haja contra-indicação. Em vários estudos aleatorizados o carvedilol, o bisoprolol e o metoprolol foram associados a redução da mortalidade geral a longo prazo, da mortalidade cardiovascular, da morte súbita e da mortalidade devida a progressão da insuficiência cardíaca em doentes nas classes funcionais II-IV da NYHA. Nestes mesmos estudos há referência a diminuição do número de hospitalizações, melhoria da classe funcional e diminuição dos episódios de agravamento da insuficiência cardíaca com a utilização de bloqueadores-beta.⁶⁷ No MERIT-HF concluiu-se que a utilização de metoprolol em dose única diária, em doentes com ICC, com restante terapêutica optimizada, melhorava a sobrevida.⁶⁸ O estudo COMET confirmou o benefício do uso de bloqueadores beta na mortalidade dos doentes insuficientes cardíacos, verificando-se aumento da sobrevida com carvedilol, comparativamente com o metoprolol.⁶⁹ O

tratamento com carvedilol a longo prazo de doentes com antecedentes de EAM, com disfunção sistólica VE, demonstrou redução da mortalidade global e cardiovascular e redução de recorrência de EAM não fatal, patentes no estudo CAPRICORN.⁷⁰ O estudo CIBIS II demonstrou o benefício do uso do bisoprolol no tratamento de doentes com insuficiência cardíaca estável, não sendo estes resultados extrapoláveis para situações de insuficiência cardíaca classe IV da NYHA ou para doentes instáveis.⁷¹

O estudo COPENICUS⁷² analisou doentes com insuficiência cardíaca grave (classes IIIb-IV), com disfunção sistólica VE (FEj < 25%). Observou-se uma redução de 35% na mortalidade geral no grupo carvedilol. Verificou-se ainda uma redução de 24% no risco combinado de mortalidade ou hospitalização no mesmo grupo. Pode assim concluir-se que os benefícios anteriormente demonstrados com os bloqueadores-beta em doentes com IC ligeira a moderada também se verificam em formas graves da IC, pelo menos com recurso ao carvedilol.

Antagonistas da aldosterona

Os antagonistas da aldosterona estão aconselhados na insuficiência cardíaca avançada (Classes III-IV da NYHA), com disfunção sistólica VE, em associação aos IECA e diuréticos. Existe demonstração de melhoria sintomática e da sobrevida. É conhecido o papel lesivo da aldosterona em doentes com insuficiência cardíaca: promove fibrose vascular e miocárdica, depleção de magnésio e potássio, retenção de sódio, activação simpática, inibição parassimpática e disfunção dos barorreceptores do organismo.⁷³

Os IECA não suprimem de forma suficiente os níveis de aldosterona circulante.⁷⁴

O estudo RALES veio demonstrar que a utilização da espironolactona, bloqueadora dos receptores da aldosterona, para além da restante terapêutica standard, reduziu de forma significativa os riscos de morbidade e mortalidade nos doentes com IC grave com disfunção sistólica VE.⁷⁵

Como efeito adverso importante há a salientar a ginecomastia, que pode ser responsável pelo não cumprimento da terapêutica, podendo mesmo ter de ser interrompida em caso de ginecomastia dolorosa. Existe uma molécula com baixa afinidade para os receptores progestagénicos e androgénicos, a eplerenona,⁶¹ que tem como vantagem o facto de não provocar ginecomastia. Tal como a espironolactona,

a adição de eplerenona à terapêutica otimizada da insuficiência cardíaca reduz a morbidade e a mortalidade em doentes com IC e disfunção sistólica VE pós EAM, como foi referido no estudo EPHECUS.⁷⁶

Agentes inotrópicos

Doentes com ICC e fibrilhação auricular beneficiam do uso de terapêutica digitálica, com melhoria sintomática significativa,¹⁰ independentemente da função ventricular esquerda, para diminuir a resposta ventricular e, deste modo, melhorar a função.⁷⁷ O estudo DIG revelou que apesar da digoxina não reduzir a mortalidade global ou cardiovascular, reduziu o número e tempo de hospitalizações por insuficiência cardíaca descompensada.⁷⁸

Os doentes alcoólicos são particularmente susceptíveis à diminuição dos níveis plasmáticos de potássio, magnésio e fosfato, o que pode predispor a toxicidade digitálica, que se pode manifestar com arritmias cardíacas.¹⁰

Em doentes que não respondem às terapêuticas acima referidas, pode haver indicação para a realização de terapêutica inotrópica com dobutamina.¹⁰ Os agentes inotrópicos são utilizados para correcção de alterações hemodinâmicas em episódios graves de descompensação da IC. A dobutamina é o agente inotrópico mais utilizado nestas situações. No entanto a sua utilização ainda não foi suficientemente documentada em estudos aleatorizados, não estando bem caracterizados os seus efeitos em termos de prognóstico.⁷⁹

Em agudizações da insuficiência cardíaca com necessidade de terapêutica inotrópica, o uso de levosimendan parece ter vantagem relativamente à dobutamina.⁸⁰

Vasodilatadores e antagonistas dos canais de cálcio

Alguns agentes vasodilatadores mostraram aumentar a sobrevida dos doentes com insuficiência cardíaca, podendo a função miocárdica ser significativamente alterada por alteração da resistência e da capacitância do leito vascular periférico. Tanto os agentes vasodilatadores arteriolares como os venosos estão indicados na IC, dependendo especificamente da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e da resistência vascular periférica. Os doentes com edema pulmonar e pressão de enchimento ventricular esquerda elevada são bons candidatos à terapêutica vasodilatadora.

Os agentes vasodilatadores podem ser utilizados como terapêutica adjuvante na insuficiência cardíaca e anteriormente surgiam como terapêutica alternativa no caso de intolerância aos IECA. Actualmente os ARA II são os fármacos de eleição nestas circunstâncias. As doses necessárias da associação hidralazina/dinitrato de isossorbido, para se obter efeito benéfico significativo sobre a mortalidade, são muito elevadas. Nestas doses pode chegar a verificar-se melhoria da tolerância ao esforço superior à conseguida com a utilização de enalapril.⁸¹

Os nitratos podem ser usados na terapêutica da angina de peito concomitante ou para alívio sintomático de dispneia aguda.

Os bloqueadores alfa-adrenérgicos não são utilizados na terapêutica da insuficiência cardíaca.⁶¹

Os antagonistas dos canais de cálcio não são recomendados como terapêutica da insuficiência cardíaca com disfunção sistólica. Um dos elementos mais estudados deste grupo farmacológico – amlodipina – mostrou ter efeito neutro sobre a sobrevida, podendo ser considerado um fármaco adicional no controlo das crises anginosas e da HTA destes doentes.⁷⁹

O estudo PRAISE-1 veio admitir a possibilidade de haver redução da mortalidade com a amlodipina nos doentes com miocardiopatia dilatada não isquémica. Neste estudo, nos insuficientes cardíacos graves, não houve aumento da morbidade ou da mortalidade.⁸²

O PRAISE-2⁷⁹ foi efectuado com o objectivo de avaliar melhor o potencial da amlodipina para reduzir a mortalidade em doentes sem cardiopatia isquémica. Foram estudados doentes em classe IIIb-IV, que tinham uma FEj média de 21%. Não se observou diferença significativa na mortalidade geral ou cardíaca entre os grupos placebo e amlodipina. A análise dos dados conjuntos do PRAISE-1 e PRAISE-2 sugere completa neutralidade prognóstica.

No estudo V-HeFT III a felodipina demonstrou ter um efeito vasodilatador bem tolerado nos insuficientes cardíacos submetidos à restante terapêutica habitual. Nesta população verificou-se a presença de maior tolerância ao esforço, com menor depressão da qualidade de vida no segundo ano de tratamento. Não está, no entanto, bem definida a eficácia da felodipina nos insuficientes cardíacos.⁸³

Terapêutica antitrombótica

O risco de tromboembolismo é elevado em doentes

com miocardiopatia dilatada com insuficiência cardíaca congestiva crónica grave. Já em 1981 alguns autores recomendavam a anticoagulação quando a fracção de ejeção VE era inferior a 30% e havia capacidade de cumprimento do regime terapêutico instituído.⁸⁴

No entanto, há pouca evidência de que a terapêutica anti-trombótica modifique o risco de morte ou de eventos vasculares em doentes com IC não relacionada com fibrilhação auricular (FA) ou com enfarte do miocárdio.

Na FA está indicada a anticoagulação e no enfarte de miocárdio a antiagregação ou a anticoagulação oral devem ser usadas como profilaxia secundária.⁸⁵

Os estudos até à data falharam em mostrar resultados conclusivos no que se refere à possível acção benéfica da terapêutica anti-trombótica na insuficiência cardíaca. Por outro lado, há a salientar a controvérsia existente quanto à potencial interacção adversa entre a aspirina e o IECA.⁸⁶

Não é possível recomendar terapêutica anticoagulante ou antiagregante plaquetar crónica em doentes em ritmo sinusal,⁶¹ tendo de se instituir a terapêutica em função do doente que se apresenta e da situação clínica.

Nos doentes com necessidade de acamamento prolongado em regime hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada, a terapêutica com heparina de baixo peso molecular parece reduzir o risco de trombose venosa profunda.⁸⁷

Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é uma opção em estádios de insuficiência cardíaca terminal. Constatou-se que indivíduos com critérios para transplante, que aguardam a sua realização em abstinência alcoólica absoluta, apresentam melhoria significativa da fracção de ejeção,⁹ podendo mesmo deixar de haver indicação para transplante, visto o risco pós-transplantação, em termos de rejeição e efeitos secundários da imunossupressão, ser superior ao do tratamento médico.⁴⁵

Não é de considerar, por razões éticas, a realização de transplantação em doentes que mantêm hábitos etanólicos tendo presente a carência de órgãos para transplante.

Prazak et al⁴⁵ referem que a taxa de mortalidade nos doentes com miocardiopatia dilatada alcoólica, com dilatação ventricular esquerda acentuada, associada a ICC grave é muito baixa nos casos de abstinência alcoólica, apresentando estes doentes

um prognóstico muito favorável em relação aos com miocardiopatia dilatada idiopática com características clínicas semelhantes. Assim, a sobrevida no primeiro grupo de doentes é de 100% ao fim do primeiro ano e de 81% ao fim de cinco anos, sendo a sobrevida nos doentes com miocardiopatia dilatada idiopática superior a 89% no fim do primeiro ano, e de 48% ao fim de cinco anos de evolução da doença.⁴⁵

Interacções do álcool com a terapêutica farmacológica

A interacção entre vários fármacos cardiovasculares e o álcool é bem conhecida.

O uso de nitratos pode ter um efeito hipotensor grave neste grupo de doentes.⁸⁸

A ingestão aguda de álcool, mesmo em doses moderadas, potencia a acção dos agentes anticoagulantes cumarínicos (varfarina) por inibição competitiva dos receptores enzimáticos hepáticos, havendo uma tendência aumentada para hemorragia. Existe, também, interacção entre o álcool e o ácido acetilsalicílico, anti-agregante plaquetário, com prolongamento do tempo de hemorragia.⁸⁹ A relação entre o álcool e a ticlopidina ou o clopidogrel está ainda pouco estudada, não havendo dados conclusivos.

Nos doentes com alcoolismo crónico a semi-vida da varfarina está diminuída por indução dos enzimas microsómicos hepáticos pelo álcool.⁸⁸ No entanto, esta diminuição da semivida da varfarina não provoca alteração no tempo de protrombina e INR esperados, por não interferir com a capacidade de produção hepática dos factores de coagulação, excepto se coexistir insuficiência hepática.⁸⁹ Assim os cuidados a ter em termos de controlo de INR são idênticos aos dos doentes que não consomem bebidas alcoólicas, medicados com varfarina.

Conclusões

O alcoolismo crónico é uma entidade muito prevalente, podendo condicionar patologia cardíaca. Sendo esta patologia inicialmente assintomática, o consumo continuado contribui para a deterioração progressiva da função miocárdica. Vários estudos sugerem que o consumo diário igual ou inferior a 30 gramas de álcool diminui o risco de eventos cardiovasculares, nomeadamente de enfarte agudo do miocárdio. No entanto, no estado actual do conhecimento, não há evidência suficiente que justifique recomendação de consumo.

O diagnóstico precoce de miocardiopatia dilatada alcoólica é indispensável para o tratamento e prevenção da evolução clínica. A sintomatologia característica, as alterações analíticas sugestivas de alcoolismo crónico (nomeadamente o volume globular médio, a gama-glutamyl transpeptidase, a alanina-amino-transferase e a aspartato-amino-transferase elevados) e a ecocardiografia (revelando disfunção diastólica, eventual dilatação ventricular esquerda e disfunção sistólica) são importantes factores de diagnóstico a ter em conta. A abstinência alcoólica permite a melhoria sintomática, sendo a única forma de se conseguir a regressão da miocardiopatia alcoólica.

A IC por miocardiopatia alcoólica é tratada de forma semelhante aos outros tipos de insuficiência cardíaca, com diuréticos, IECA, beta-bloqueantes, antagonistas dos receptores da angiotensina, antagonistas da aldosterona e digitálicos, sendo possível também o uso de agentes inotrópicos. Há ainda indicação para terapêutica antiagregante plaquetar ou anticoagulação em subgrupos específicos.

Vários estudos compararam a evolução clínica de doentes com graus semelhantes de IC (classes I-IV da NYHA), atribuída a miocardiopatia dilatada alcoólica versus idiopática, tendo-se verificado a existência de muito melhor prognóstico no primeiro caso quando há paragem da ingestão alcoólica.

É necessária uma melhor compreensão fisiopatológica, anátomo-patológica e bioquímica desta entidade com características tão próprias e com implicações diagnósticas e terapêuticas específicas. ■

Bibliografia

- Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
- Pearson TA. Alcohol and Heart disease: AHA Scientific Statement. *Circulation* 1996; 94: 3023-3025.
- Regan TJ. Alcoholic Cardiomyopathy. In: Zipes DP, Rowlands DJ, eds. *Progress in Cardiology*. Philadelphia: Lea and Febiger 1989:129-134.
- Cooper H A, Exner D V, Domanski M J. Light-to-Moderate Alcohol Consumption and Prognosis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1753-1759.
- Urbano-Marquez A, Fah R, Navarro-Lopez G et al. The Effects of Alcoholism on Skeletal and Cardiac Muscle. *N Engl J Med* 1989; 320:409-415.
- Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmäki K. Alcohol and New Onset Atrial Fibrillation: A Case-Control Study of Current Series. *Br Heart J* 1987; 57: 468-473.
- Agarwal DP. Cardioprotective Effects of Light-Moderate Consumption of Alcohol: A Review of Putative Mechanisms. *Alcohol and Alcoholism* 2002; 37:409-415.
- Berger K, Ajani UA, Kase CS et al. Light to Moderate Alcohol Consump-

- tion and Risk of Stroke among U.S. Male Physicians. *N Engl J Med* 1999; 341:1557-1564.
9. Guillo P, Mansourati J, Maheu B et al. Long-Term Prognosis in Patients with Alcoholic Cardiomyopathy and Severe Heart Failure After Total Abstinence. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1276-1278.
 10. Fabrizio L, Regan TJ. Alcoholic cardiomyopathy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1994; 8: 89-94.
 11. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaud AB. Alcohol Use, Myocardial Infarction, Sudden Cardiac Death, and Hypertension. *Alcohol Clin Exp Res* 1979; 3: 33-39.
 12. Pavan D, Nicolosi L, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D. Normalization of Variables of Left Ventricular Function in Patients with Alcoholic Cardiomyopathy After Cessation of Excessive Alcohol Intake: An Echocardiographic Study. *Eur Heart J* 1987; 8: 535-540.
 13. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaud AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure. Kaiser – Permanente Multiphasic Health Examination Data. *N Engl J Med* 1977; 296 (21): 1194-1200.
 14. Kaplan NM. Alcohol and Hypertension. *Lancet* 1995; 345: 1588-1589.
 15. Molgaard H, Kristensen BO, Baandrup U. Importance of Abstinence from Alcohol in Heart Disease. *International Journal of Cardiology* 1990; 26: 373-375.
 16. Wilhelmsen RA, Wedel H. Separate and combined effects of smoking and alcohol abuse in middle-aged men. *Acta Med Scand* 1988; 223:111-118.
 17. Lefkowitz JH, Fenoglio JJ. Liver Disease in Alcoholic Cardiomyopathy. Evidence Against Cirrhosis. *Hum Pathol* 1983; 14: 457-463.
 18. Cheng TO. Alcohol Attacks The Liver But Sparing The Heart (Letter). *Arch Intern Med* 1988; 148 (9): 2077.
 19. Estruch R, Fernandez-Sola J, Sacanella E, Pare C, Rubin E, Urbano-Marquez A. Relationship Between Cardiomyopathy and Liver Disease in Chronic Alcoholism. *Hepatology* 1995; 22: 532-538.
 20. Friedman HS, Fernando H. Ascites as a Marker for the Hyperdynamic Heart of Laennec's Cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 968-970.
 21. Darse JR, Heymsfield SB, Miklozek CL, Nutter DO. Cirrhotic Cardiomyopathy: The Hyperdynamic Unloaded Failing Heart [Abstract]. *Circulation* 1979; 60: II, 137.
 22. Ahmed SS, Howard M, Hove WT, Leevy CM, Regan TJ. Cardiac Function in Alcoholics with Cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy – myth or fact? *Am J Cardiol* 1984; 54: 852-855.
 23. Urbano – Marquez A, Estruch R, Fernandez – Sola J et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274: 149-154.
 24. Fernandez-Sola J, Estruch R, Nicolas JM et al. Comparison of Alcoholic Cardiomyopathy in Women versus Men. *Am J Cardiol* 1997;80:481-485.
 25. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V et al. Alcohol and coronary heart disease : a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95: 1505-1523.
 26. De Oliveira E, Silva E.R, Foster D et al. Alcohol consumption raises HDL cholesterol levels by increasing the transport rate of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation* 2000; 102: 2347-2352.
 27. Van Golge, P.H., Sloots, L.M. Vermeulen, W.P. et al. The role of alcohol in the anti low density lipoprotein oxidation activity of red wine. *Atherosclerosis* 1999; 147: 365-370.
 28. Grobbee D, Rimm E, Keil U, Reunaud S. Alcohol and the Cardiovascular System. In: Macdonald I, editor. *Health Issues Related to Alcohol Consumption: papers compiled by the International Life Sciences Institute*, London, 2nd. Ed: Blackwell Science 1999;125-180.
 29. Bell, R. A., Mayer-Davis, E. J., Martin, M.A. et al. Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors : the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1630-1636.
 30. Mahmood I, Loh E. Alcoholic Cardiomyopathy: Up to Date. Online 12.1, 2004
 31. Alexander CS. Cobalt – Beer Cardiomyopathy: A Clinical and Pathological Study of Twenty-eight Cases. *Am J Med* 1972; 53:395-417.
 32. Guarnieri T, Lakatta EG. Mechanism of Myocardial Contractile Depression by Clinical Concentrations of Ethanol: A Study in Ferret Papillary Muscles. *J Clin Invest* 1990; 85: 1462-1467.
 33. McKenna CJ et al. Alcohol Consumption and Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Case Control Study. *American Heart Journal* 1998; 135: 833-837.
 34. Schreiber SS, Briden J, Oratz M, Rothschild M. Ethanol, Acetaldehyde and Myocardial Protein Synthesis. *J Clin Invest* 1972;51:2820-2826.
 35. Puszkin S, Rubin E. Adenosine Diphosphate Effect on Contractility of Human Muscle Actomyosin: Inhibition by Ethanol and Acetaldehyde. *Science* 1975;188:1319-1320.
 36. Swartz MH, Repke DI, Katz AM et al. Effect of Ethanol on Calcium Binding and Calcium Uptake by Cardiac Microsomes. *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 2369-2376.
 37. Williams JW, Tada M, Katz AM, et al. Effect of Ethanol and Acetaldehyde on The (Na + K)- Activated Adenosine Triphosphatase Activity of Cardiac Membranes. *Biochem Pharmacol* 1975; 24: 27-32.
 38. Matthews EC, Gardin JM, Henry WL et al. Echocardiographic Abnormalities in Chronic Alcoholics With and Without Heart Failure. *Am J Cardiol* 1981;47:570-578.
 39. Fernandez – Sola J, Oriola J et al. Angiotensin- Converting Enzyme Gene Polymorphism is associated with vulnerability to Alcoholic Cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; 137: 321-326.
 40. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN et al. Early Changes in Left Ventricular Function in Chronic Asymptomatic Alcoholics: relation to the Duration of Heavy Drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1599-1606.
 41. Dancy M., Leech G., Bland J.M., Gaitonde M.K. Preclinical Left Ventricular Abnormalities in Alcoholics are Independent of nutritional Status, Cirrhosis, and Cigarette Smoking. *The Lancet* 1985; 18: 1122-1125.
 42. Silvestry FE, Popjes E. Alcoholic Cardiomyopathy. www.emedicine.com/med/topic286.htm. Feb 2002.
 43. Regan JJ, Haider B. Ethanol abuse and heart disease. *Circulation* 1971; 44: 955-958.
 44. Bristow MR, Mestroni L, Bohlmeier TJ, Gilbert EM. Dilated Cardiomyopathies. In: Fuster V, Alexander W, O'Rourke R, eds. *Hurst's The Heart*, 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2001: 1947-1956.
 45. Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, Bruser F, Burkart F. Differences of Disease Progression in Congestive Heart Failure due to Alcoholic as Compared to Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *European Heart Journal* 1996; 17: 251-257.
 46. Kupari M, Koskinen P, Suocaa A, Ventila M. Left Ventricular Filling Impairment in Asymptomatic Chronic Alcoholics. *Am J Cardiol* 1990;66:1473-1477.
 47. Cerqueira M, Harp George et al. Rarity of preclinical alcoholic cardiomyopathy in chronic alcoholics < 40 years of age. *The American Journal of Cardiology* 1991; 67: 183- 187.
 48. Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA et al. Ventricular Function in Noncardiacs with Alcoholic Fatty Liver: Role of Ethanol in The Production of Cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1969; 48:397-407.
 49. Orlando E, Gennari P, Boari C. Echocardiographic Study of the Left Ventricle in Chronic Alcoholism. *Minerva Med* 1980; 71: 3235-3239.
 50. Askanas A, Udoshi M, Sadjadi SA. The Heart in Chronic Alcoholism: A Noninvasive Study. *Am Heart J* 1980; 99: 9-16.
 51. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic NA et al. Early Changes in Left Ventricular Function in Chronic Asymptomatic Alcoholics: Relation to the Duration of Heavy Drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1599-1606.
 52. Tsyplenkova VG, Postnov IuV. Diagnostic Value of the endomyocardial biopsy in the Cardiology Therapeutic Clinic. *Arkh Patol* 1991; 53: 38 -43.
 53. Vecchia LL, Bedogni F et al. Prediction of Recovery after Abstinence in Alcoholic Cardiomyopathy: Role of hemodynamic and Morphometric Parameters. *Clin Cardiol*. 1996; 19: 45-50.
 54. Regan TJ. Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 1990; 264: 377-381.
 55. Renault A, Mansourati J, Genet L, Blanc JJ. Dilated Cardiomyopathies in Severe Cardiac Failure in Chronic Alcoholic: Clinical Course After Complete Withdrawal. *Rev Med Interne* 1993; 14 (10): 942.
 56. Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R et al. The Effects of Controlled

- Drinking in Alcoholic Cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 192.
57. Redfield MM, Gersh BJ, Bailey KR, et al: Natural History of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Effect of Referral Bias and Secular Trend. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7): 1921-1926.
58. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated Heart Failure: Clinical and Neuroendocrine Effects of Introducing Diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
59. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-1435.
60. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
61. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17): 1527-1560.
62. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-760.
63. Pitt B, Poole-Wilson A et al. Behalf of the ELITE II investigators. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
64. Pfeffer MA et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial investigation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
65. Granger CG, Mc Murray JV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM – Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772 – 776
66. Pfeffer M, Swedberg K et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-766.
67. Packer M, Bristow MR et al. The Effects of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;94: 334:1349-1355.
68. MERIT – HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
69. Poole-Wilson PA, Swedberg K et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
70. Costalunga A, Gavazzi A. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
71. CIBIS II. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II : a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
72. Packer M, Coats AJS, Fowler MB. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
73. Wang W. Chronic Administration of Aldosterone Depresses Baroreceptor Reflex in the Dog. *Hypertension* 1994; 24:571-575.
74. Staessen J, Lijnen P, Verchueren LJ, Amery A. Rise in Plasma Concentration of Aldosterone During Long-term AngiotensinII Suppression. *J Endocrinol* 1981;91: 457-465.
75. Pitt B, Zannad F et al. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEsus studies. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 53-58.
76. Pitt B, Remme W et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348: 1309-1321.
77. Khand AU et al. Systematic Review of the Management of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614-632.
78. Riaz K, Forker AD. Digoxin use in congestive heart failure. Current status. *Drugs*1998;55:747-758.
79. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical Trials Update: OPTIME- CHF, PRAISE – 2, ALLHAT. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 209-212.
80. Jones CG, Cleland JG. Meeting Report – The LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin / Aspirin Study of Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1: 301- 302.
81. Cohn JN, Archibald DG, Phil M et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. Results of a Veterans Administration Cooperation Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
82. Packer M, O' Connor CH M et al. PRAISE study group. *N Engl J Med* 1996;335:1107-1114.
83. Boden WE, Ziesche S et al. Rationale and design of the third vasodilator-heart failure trial (V-HeFT III): felodipine as adjunctive therapy to enalapril and loop diuretics with or without digoxin in chronic congestive heart failure. V-HeFT III investigators. *Am J Cardiol* 1996;77:1078-1082.
84. Fuster V, Giuliani ER et al. The Natural History of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
85. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all Patients with Atrial Fibrillation Receive Warfarin? Evidence from Randomized Clinical Trials. *Eur Heart J* 1996; 17: 674-681.
86. Cleland JG. Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Heart Failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12 : 276-287.
87. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous thromboembolism in Acutely ill Medical Patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800 .
88. O' Hagan J, Robinson R, Whiteside E. Alcohol and Drug problems. Handbook for Health Professionals. Wellington: Alcohol Advisory Council 1993.
89. Ivan H. Stockley. Drug Interactions. 5th edition. Pharmaceutical Press 1999: 212, 213, 342. .