

# CARDIOMIOPATIA ALCOÓLICA

MARCOS A. ROSSI, SÉRGIO ZUCOLOTO

Departamento de Patologia. Laboratório de Patologia Experimental. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Brasil

## RESUMO

Embora a associação entre alcoolismo crônico e a doença cardíaca tenha sido reconhecida há longo tempo, a natureza precisa dessa relação é ainda obscura. Há opiniões de que a deficiência nutricional que acompanha a ingestão de bebidas alcoólicas é a principal causa das lesões cardíacas e que o álcool per se é directamente tóxico para o coração. Há também opiniões que dão particular importância aos efeitos de outros elementos nas bebidas alcoólicas. Neste trabalho os aspectos históricos, clínicos, patológicos e patogénicos da cardiomiopatia alcoólica são revistos. Resultados experimentais do nosso laboratório são também apresentados; eles oferecem considerável apoio à hipótese que a associação entre o consumo crónico de bebidas alcoólicas e cardiomiopatia é o resultado de uma deficiência nutricional multifactorial primária resultante da substituição de calorias provenientes de nutrientes por calorias vazias — desprovidas de proteínas, vitaminas e sais minerais — do álcool, e/ou secundária, devido aos efeitos do álcool no fígado, pâncreas e intestino. Além disso, é também sugerido que a exposição continuada às altas concentrações de catecolamina tecidual, que estariam provavelmente directamente relacionadas à má nutrição, possa ter um papel no desenvolvimento das alterações morfológicas do miocárdio.

## SUMMARY

### Alcoholic cardiomyopathy

Although the association between chronic alcoholism and heart disease has been recognized for a long time, the precise nature of this relationship is still a clouded issue. There are opposing views that nutritional deficiency accompanying drinking is the main cause of cardiac lesions and that alcohol by itself is directly toxic to the heart. There are also opinions which lay particular importance on the effect of other elements in alcoholic beverages. In this paper the historical, clinical, pathological and pathogenetic aspects of alcoholic cardiomyopathy are reviewed. Experimental results from our laboratory are also presented; they offer considerable support to the hypothesis that the association between the chronic consumption of alcoholic beverages and cardiomyopathy is a result of a primary multifactorial nutritional deficiency resulting from the displacement of nutrient-associated calories by the *empty* calories — devoid of protein, vitamins and minerals — of alcohol, and/or secondary nutritional deficiency due to injurious effects of alcohol on the liver, pancreas and intestine. It is also suggested that continued exposure to high levels of catecholamines, directly related to malnutrition, may play a role in the development of myocardial pathology.

## INTRODUÇÃO

O estudo das cardiomiopatias tem despertado grande interesse. Um *sine qua non* na definição desse grupo de distúrbios é que são primariamente doenças do miocárdio e não pertencem às categorias etiológicas comuns de doenças cardíacas, tais como familiar ou congênita, arteriosclerótica, inflamatória, hipertensiva, luética ou reumática. Está implícito no termo cardiomiopatia a ideia que o músculo cardíaco é o local primário do processo de doença e que o restante do sistema cardiovascular não está essencialmente envolvido.<sup>1</sup>

A associação entre consumo prolongado de bebidas alcoólicas e doença cardíaca foi reconhecida há mais de cem anos. Entre os clínicos do século passado, Wood,<sup>2</sup> Walshe,<sup>3</sup> Bollinger,<sup>4</sup> Strümpel,<sup>5</sup> Steel,<sup>6</sup> Aufrecht,<sup>7</sup> Osler<sup>8</sup> e Tresilian<sup>9</sup> estavam conscientes do álcool como factor causal da insuficiência cardíaca. O termo *cardiopatía alcoólica* foi pela primeira vez empregado em 1902 por Mackenzie em seu trabalho *The Study of the Pulse*.<sup>10</sup> Em 1921, Vaquez<sup>11</sup> deu-nos uma notável descrição dos aspectos clínicos da doença, notando o início gradual de uma insuficiência cardíaca hipocinética, com dispneia de esforço, taquicardia, palpita-

ções e distúrbios de ritmo, pressão arterial baixa, cardiomegalia, ritmo de galope, insuficiência mitral funcional, edema dos membros inferiores e congestão hepática dolorosa. Nesse período pouca atenção foi dada às deficiências nutricionais comumente associadas ao alcoolismo crônico como possíveis causas da doença cardíaca; e os clínicos relacionaram directamente a insuficiência cardíaca aos efeitos do álcool.

Todavia as observações clínicas precedentes, e aquelas de outros investigadores, foram grandemente obscurecidas pelos trabalhos de Wenckebach<sup>12</sup> e Keefer<sup>13</sup> que relataram um distúrbio nutricional conhecido como cardiopatia beribérica, que ocorria em indivíduos malnutridos e que respondia dramaticamente à terapia com tiamina. Descreveram em detalhe as manifestações clínicas, enfatizando a natureza hiperkinética do distúrbio, com circulação rápida. As manifestações de insuficiência cardíaca eram predominantemente aquelas de insuficiência cardíaca direita, com edema, congestão venosa, dilatação e hipertrofia ventricular direita. Observações semelhantes foram feitas por Weiss & Wilkins<sup>14</sup> e Benchimol & Schlesinger.<sup>15</sup> Essa síndrome, inicialmente encontrada no Oriente, foi descrita nos Estados Unidos e Europa como beriberi ocidental. Ocorria primariamente em alcoólicos e foi atribuída à *alta concentração de*

*carboidrato do álcool* com aumento das necessidades de tiamina.<sup>16, 17</sup>

Com base em tais relatos, os critérios para o diagnóstico clínico de cardiopatia por deficiência de tiamina foram-se ampliando gradualmente e, em 1946, Blakehorn et al.<sup>17</sup> consideraram que a insuficiência cardíaca hipocinética verificada em alcoólicos ocorria também como consequência de deficiência de tiamina, ou seja, todas as manifestações cardiovascularmente de alcoólicos crônicos eram incluídas sob a categoria de cardiopatia beribérica.

Mais recentemente, avanços no conhecimento das doenças primárias do miocárdio têm contribuído para uma melhor compreensão da cardiomiopatia alcoólica. Um número cada vez maior de estudos tem levado ao reconhecimento da ocorrência de cardiomiopatia em alcoólicos crônicos, nos quais neurite e pelagra estão ausentes e nos quais a terapia com tiamina produz pequena ou nenhuma melhora.<sup>18-29</sup> Em tais circunstâncias a doença cardíaca não pode ser atribuída à deficiência de tiamina. Assim, o efeito tóxico directo do álcool sobre o miocárdio e/ou as deficiências nutricionais comumente associadas ao alcoolismo crônico poderiam estar implicados na patogênese da cardiomiopatia alcoólica.

## ASPECTOS CLÍNICOS

**Sinais precoces.** Palpitação é usualmente o primeiro sintoma. Embora possa originar-se de batimentos prematuros ou taquicardia, é comumente causado por fibrilhação atrial que na fase inicial pode ser paroxística. Outros tipos de arritmia podem estar também presentes, como por exemplo bloqueio de ramo.

**Sinais tardios.** A cardiomiopatia alcoólica é mais facilmente reconhecida na fase tardia da doença. As queixas dominantes são palpitações, dispneia, ortopneia e taquicardia paroxística. Embora a dor possa não estar presente, ela costuma ser vaga ou não específica ou do tipo pleurítico. Dor torácica do tipo anginoso não ocorre. No exame físico a pressão de pulso é baixa, enquanto o coração se apresenta difusamente aumentado de tamanho. Um sopro sistólico apical está frequentemente presente, consequente a uma disfunção do músculo papilar secundária a dilatação ventricular ou a um *silêncio* eléctrico e mecânico devido a lesão muscular local. Edema periférico está presente. Anasarca e edema escrotal podem também ser encontrados nos estágios muito avançados da doença.

A radiografia do tórax mostra aumento difuso do coração, dilatação das veias pulmonares, vasos hilares proeminentes, e bloqueio de ambos os ângulos costofrênicos devido a um acúmulo de líquido pleural. O coração é usualmente de configuração globular.

O eletrocardiograma comumente demonstra um aspecto de baixa voltagem associado ou não a vários tipos de arritmias. Achatamento ou inversão da onda T são também alterações comumente observadas.

Embora hepatomegalia possa estar presente, evidência clínica e laboratorial de insuficiência hepática não é comumente observada. Insuficiência hepática de grau moderado, que é algumas vezes observada, é melhor explicada com base na insuficiência cardíaca congestiva, desde que estudos da função hepática mostram uma melhora com uma boa resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca.

Além da insuficiência cardíaca congestiva crônica, taquicardia ventricular, bloqueio de ramo completo e tromboembolismo são muitas vezes complicações fatais da cardiomiopatia alcoólica.

**Diagnóstico diferencial.** Até muito recentemente a cardiomiopatia alcoólica era puramente um diagnóstico de exclusão, sendo confundida com praticamente todos os tipos, comuns e raros, de doença cardíaca.

A ausência da clássica dor isquêmica e de clássicas alterações electrocardiográficas distingue usualmente a cardiomiopatia alcoólica da cardiopatia arteriosclerótica. Muito ocasionalmente miopatia isquêmica difusa pode estar presente sem dor e com alterações electrocardiográficas não específicas, requerendo arteriografia coronária para o diagnóstico definitivo. Cardiopatia hipertensiva pode ser afastada pela história negativa, ausência de lesões vasculares e especialmente pelo rápido retorno da pressão sanguínea diastólica ao normal após a compensação. Além disso, o paciente hipertenso com descompensação cardíaca tem geralmente mais de 50 anos de idade, enquanto a cardiomiopatia alcoólica incide frequentemente entre 35 e 50 anos de idade. Cardiopatia reumática é sugerida principalmente pelos sopros sistólicos de insuficiência valvular atrioventricular, mas a cardiomegalia na cardiomiopatia alcoólica é mais generalizada, não há calcificação valvar, e, especialmente, os sopros tendem a desaparecer, do que se tornarem mais audíveis, com o aumento da descompensação. Tireotoxicose pode ser facilmente afastada por um quadro clínico e laboratorial geralmente típicos.

O diagnóstico diferencial com outras cardiomiopatias não deve ser difícil. O tipo restritivo é raro, o mais comum sendo a infiltração amilóide. O quadro clínico assemelha-se a pericardite constrictiva devido a dificuldade de enchimento diastólico. A cardiomiopatia obliterativa é relativamente incomum, sendo caracterizada pela obliteração das cavidades ventriculares associada a regurgitação valvar atrioventricular, como na endomiocardiofibrose e na endocardite fibroplástica eosinofílica de Löffler. A cardiomiopatia hipertrófica tem os sintomas de uma estenose aórtica embora o pulso seja abrupto e o sopro sistólico tardio e máximo no ápice onde um batimento duplo característico é palpável. As cardiomiopatias congestivas não alcoólicas, incluindo os tipos pós-parto, pós-viral e idiopático, podem ser diagnosticadas pelos seus respectivos sinais e sintomas clínicos.

É importante em nosso meio o diagnóstico diferencial com a cardiopatia chagásica. O diagnóstico desta é baseado nos antecedentes do paciente, tais como exposição à infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, procedência de áreas endêmicas, moradia em casas de pau-a-pique e, frequentemente, relato de picadas pelo insecto vetor, sorologia positiva (reação de Guerreiro-Machado) e evidências de envolvimento do miocárdio.

## ANATOMIA PATOLÓGICA

A anatomia patológica da cardiomiopatia alcoólica tem sido descrita em material humano e experimental.<sup>30-50</sup> O exame macroscópico mostra principalmente dilatação, com ligeira hipertrofia, de todas as câmaras cardíacas, e particularmente do ventrículo esquerdo. O miocárdio é pálido e flácido, com pequenos focos de fibrose. Lesões endocárdicas podem estar presentes, consistindo de focos de espessamento fibroelástico, usualmente no septo ou parede livre do ventrículo esquerdo, associados ou não à trombose mural. As válvulas cardíacas e os vasos coronários são normais. Microscopicamente as fibras musculares são na maioria atroficas, exibindo vários graus de degeneração, ao lado de outras hipertróficas. As alterações degenerativas de fibras musculares são caracterizadas pela perda de estriação transversal, e vários graus de hialinização, edema, degeneração

vacuolar e infiltração gordurosa. Acúmulos focais de células inflamatórias podem estar presentes. Os achados são usualmente focais e fora de proporção em relação à gravidade dos achados clínicos. Todavia, é preciso ser enfatizado que esses dados anatomo-patológicos são inespecíficos, comuns às outras cardiomiopatias, e portanto sem significado patognomônico.

Estudos histoquímicos evidenciam grande quantidade de lípidos no interior de fibras miocárdicas, sob a forma de gotículas irregulares. A maioria do material lipídico consiste de triglicerídios. Além disso, os estudos das enzimas oxidativas do miocárdio mostram uma diminuição na actividade de citocromoxidase, desidrogenase succínica, desidrogenase láctica, desidrogenase isocítrica, desidrogenase málica e DPN-diaforase. A investigação ao nível de microscopia electrónica permitiu identificar acentuadas alterações mitocondriais, degeneração dos elementos contráteis, dilatação cística do retículo sarcoplasmático e deiscência dos discos intercalares. Desse modo, estudos histoquímicos e ultraestruturais têm demonstrado extenso dano celular cardíaco, que não é em geral tão evidente ao nível da microscopia óptica.

## PATOGÊNESE

A ocorrência de cardiomiopatia em alcoólicos crônicos é relativamente rara. Vários investigadores têm questionado o significado etiológico do álcool no desenvolvimento da cardiomiopatia alcoólica. Discutem-se outros factores condicionantes, tais como uma predisposição individual, deficiências nutricionais, infecções virais, mecanismos autoimunes, e *stress* físico ou mental necessários para o seu desenvolvimento.

Por outro lado, informações cumulativas, particularmente recolhidas de estudos em animais, têm demonstrado o papel fisiopatológico do álcool no coração.

O magnésio foi sugerido estar implicado na patogénese da cardiomiopatia alcoólica. Hipomagnesemia foi relatada em alcoólicos crônicos;<sup>51-53</sup> paralelamente foi demonstrado que o álcool aumenta selectivamente a excreção urinária de magnésio,<sup>52</sup> Mitocondrias do músculo cardíaco contêm grande quantidade de magnésio, e mitocondrias isoladas de corações de animais alimentados com dieta deficiente em magnésio mostram dilatação, desorganização e rotura de cristas e distúrbios da fosforilação oxidativa. Além disso, os achados ultraestruturais de Hibbs<sup>31</sup> e Alexander<sup>33</sup> são semelhantes aos descritos por Mishra<sup>54</sup> nos corações de ratos deficientes em magnésio. Em ambos os casos há destruição ou fragmentação de fibras musculares, dilatação mitocondrial e do retículo sarcoplasmático.

O cobalto foi também suspeitado, a partir de dados epidemiológicos, como factor na génese da *cardiomiopatia dos bebedores de cerveja da cidade de Quebec*, no Canadá. Descobriu-se que os únicos indivíduos afectados, nas populações do Quebec (Canadá) e de Omaha (Estados Unidos), eram aqueles que bebiam a mesma marca de cerveja, à qual grande quantidade de cobalto tinha sido adicionada como agente espumante. Por isso, Morin & Daniel<sup>55</sup> e Sullivan e al.<sup>56</sup> concluíram que o cobalto era o factor essencial na patogénese das epidemias do Quebec e Omaha. Dados de outros investigadores,<sup>57-60</sup> mostrando que o cobalto inibiria o ciclo de Krebs e a respiração aeróbia, coloca o cobalto pelo menos com um papel adjuvante na forma aguda de cardiomiopatia alcoólica.

O papel dos virus na patogénese da cardiomiopatia alcoólica é desconhecido. A detecção de partículas virais no miocárdio de um paciente com cardiomiopatia alcoólica<sup>3</sup>

enfatiza a importância dos estudos de vírus em pacientes com cardiomiopatia. Pearce<sup>61</sup> demonstrou que a capacidade de vários tipos de vírus de invadir o coração é função directa de anóxia miocárdica. Foi demonstrado que o álcool *per se* pode iniciar um estado de metabolismo anaeróbio do miocárdio,<sup>62</sup> e, pelo menos teoricamente, o tecido muscular cardíaco de alcoólicos crônicos seria vulnerável à invasão por vírus, secundariamente à anóxia miocárdica.<sup>63</sup> Desse modo pode-se supor que muitos pacientes com cardiomiopatia alcoólica possam ter tido uma infecção viral e essa representa uma forma modificada de miocardite a vírus.<sup>63</sup>

Estudos de imunofluorescência por Sanders & Ritts<sup>64</sup> sugeriram que fenómenos autoimunes, provavelmente iniciados por necrose do miocárdio, ocorrem em pacientes com diversas cardiomiopatias. Por outro lado, Fletcher & Wenger<sup>65</sup> não encontraram diferença na frequência de auto-anticorpos em pacientes com cardiomiopatia primária em comparação com controles. Robison et al.<sup>66</sup> estudaram pacientes com cardiomiopatia primária (a maioria dos quais eram alcoólicos) e verificaram uma incidência de anticorpos anti-miocárdio de somente 11 %.

Estudos metabólicos e hemodinâmicos têm provido dados interessantes e significativos a respeito da cardiomiopatia alcoólica. Evidencia-se a partir desses estudos que os efeitos bioquímicos do álcool podem ser mediados através de alteração na relação NAD/NADH intracelular. Na conversão de álcool etílico em acetaldeído pela enzima álcool-desidrogenase, nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD) é requerida como cofactor e é simultaneamente convertida na sua forma reduzida (NADH). A oxidação de acetaldeído a ácido acético também requer NAD com posterior formação de NADH. Não se sabe se o miocárdio pode directamente metabolizar álcool. Todavia, acúmulo de NADH no fígado e coração após a administração de álcool resultaria em uma depleção da oxidação de outros substratos, ácidos graxos em particular, e explicaria a síntese aumentada de triglicerídios e o aumento na produção de lactato e piruvato.<sup>67</sup>

Wendt et al.<sup>69</sup> demonstraram a liberação de desidrogenase isocítrica e málica do músculo cardíaco de pacientes alcoólicos, com e sem cardiomiopatia, por dosagem no sangue do seio coronário. Relacionaram esses achados às alterações na permeabilidade de membrana celular; postularam que as enzimas intramitocondriais do miocárdio podem ser afectadas pelo álcool e que o consumo crónico pode produzir alterações permanentes na permeabilidade da membrana celular e vias metabólicas do miocárdio. Gvozdzák et al.<sup>70-71</sup> confirmaram essas observações ao verificarem que a administração crónica de álcool a ratos induz alteração no ciclo glicolítico do miocárdio (actividade glicolítica diminuída) e na actividade funcional mitocondrial (diminuição da respiração celular). Segel et al.<sup>49</sup> demonstraram, concomitantemente com anormalidades ultraestruturais, significante depressão da actividade da ATPase miofibrilar e da função mitocondrial; além disso, verificaram alteração da contracção isométrica do músculo papilar ventricular isolado.

Pachinger et al.<sup>72</sup> estudaram os efeitos metabólicos do consumo prolongado de álcool no coração de cães, e verificaram diminuição da actividade da desidrogenase isocítrica intramitocondrial, declínio de adenosina-trifosfato (ATP) do músculo cardíaco e diminuição do consumo de oxigénio pelas mitocondrias. Sugeriram que a lesão primária das alterações cardíacas no alcoolismo crónico seria um distúrbio funcional mitocondrial. Posteriormente, Bing et al.<sup>73</sup> demonstraram que essa disfunção mitocondrial era acompanhada de alteração no transporte de cálcio na fibra muscular cardíaca, com possíveis reflexos negativos na contractilidade da fibra muscular. Anteriormente, Maines &

Aldinger,<sup>74</sup> após 4 meses de administração de álcool a 25 % a ratos, observaram uma consistente diminuição na tensão sistólica isométrica, pressão arterial e batimentos cardíacos; a administração de suplementos vitamínicos não preveniu o desenvolvimento do distúrbio funcional cardíaco. Concluíram que a tensão miocárdica diminuída era consequente a um efeito tóxico directo do álcool.

É conhecido que o álcool exerce profundas alterações no perfil lipídico do músculo cardíaco, do fígado e do sangue. O consumo crónico de álcool induz um acentuado aumento de triglicéridios e uma diminuição no conteúdo de ácidos graxos livres no músculo cardíaco de cães.<sup>75-77</sup> O álcool também aumenta ácidos graxos livres, triglicéridios e colesterol no plasma. Mais recentemente Regan et al.<sup>78</sup> descreveram alterações hemodinâmicas, metabólicas e morfológicas em corações de cães alcoólicos crónicos. Diante da relativa proeminência de anormalidades de lipídios, sugeriram que os efeitos crónicos do álcool na fibra muscular cardíaca estariam relacionados a essa alteração metabólica.

Alterações no metabolismo de aminoácidos têm sido descritas no alcoolismo.<sup>79</sup> O efeito deletério de deficiência proteica na performance do sistema cardiovascular foi descrito por Watkin et al.<sup>80</sup> Esses achados sugeriram uma relação de cardiomiopatia alcoólica com a cardiomiopatia associada à deficiência alimentar de proteína.<sup>81-82</sup> Recentemente, Schreiber et al.<sup>83-84</sup> demonstraram que o álcool interfere com a síntese proteica no coração, e sugeriram que essa alteração poderia ser um factor importante na patogénese da cardiomiopatia alcoólica.

Estudos de catecolaminas por Anton<sup>85</sup> revelaram um aumento significativo na excreção urinária de noradrenalina e dopamina após a ingestão de doses moderadas de álcool por estudantes de medicina; concomitantemente houve uma diminuição na excreção urinária de ácido-5-hidroxiindolacético. James & Bear<sup>86</sup> sugeriram que os efeitos crónicos do álcool são mediados através de seu principal metabólito, acetaldéido, e devido a depleção crónica das reservas de noradrenalina; acetaldéido causa respostas inotrópica e cronotrópica positivas, que seriam possivelmente mediadas através da liberação de noradrenalina. Por outro lado, Alexander<sup>87</sup> sugeriu a hipótese que o desenvolvimento da cardiomiopatia alcoólica seria consequente a um aumento nos níveis de catecolamina e de serotonina do miocárdio. Pohorecky<sup>88</sup> e Ahtee & Svartström-Fraser<sup>89</sup> relataram que a ingestão de álcool durante 10-14 dias não altera a concentração de noradrenalina do miocárdio de ratos. Ferreira et al.<sup>90</sup> demonstraram lesões degenerativas dos plexos adrenérgicos de válvulas atrioventriculares de ratos que ingeriram cronicamente aguardente de cana como única fonte de líquidos e dieta comercial de laboratório *ad libitum*; diante desses achados sugeriram uma provável alteração dos níveis de catecolamina dos corações dos ratos experimentais. Posteriormente demonstramos que o consumo prolongado de álcool (12 a 24 semanas) induz alterações patológicas dos corações de ratos alimentados com dieta comercial de laboratório *ad libitum*. Além disso pudemos verificar um aumento significativo concomitante na concentração de noradrenalina cardíaca e na relação peso do coração/peso corporal. No entanto, não puderam ser constatadas alterações na estrutura cardíaca ou nos níveis de noradrenalina e na relação peso do coração/peso corporal após 4 semanas de experimentação, confirmando os resultados anteriores de Pohorecky<sup>88</sup> e Ahtee & Svartström-Fraser.<sup>89</sup> Baseados nessa demonstração, e considerando o sincronismo dos dados bioquímicos e morfológicos, sugerimos que a continuada exposição a altos níveis de catecolaminas desempenharia um papel no desenvolvimento da cardiomiopatia no alcoolismo

crónico experimental.<sup>91-92</sup> Todavia, esses estudos não permitiram isolar o papel respectivo de deficiências nutricionais e/ou toxicidade directa do álcool na patogénese das alterações bioquímicas e morfológicas do coração.

Passamos então a estudar o papel do álcool e da má nutrição na patogénese da cardiomiopatia alcoólica experimental.<sup>93</sup>

## ÁLCOOL E MÁ NUTRIÇÃO NA PATOGÉNESE DA CARDIOMIOPATIA ALCOÓLICA EXPERIMENTAL

Ratos albinos Wistar, pesando 50-52 gramas, foram distribuídos em 2 experimentos:

**Experimento I**, com 2 grupos: grupo A (alcoólico) — 15 ratos, que recebeu dieta sólida semi-sintética fortificada e álcool e grupo B (controle pareado) — 15 ratos, isocalórico com o grupo A, sem álcool;

**Experimento II**, com 2 grupos: grupo C (alcoólico) — 10 ratos, que recebeu dieta sólida comercial de laboratório e álcool e grupo D (controle) — 10 ratos, que recebeu dieta sólida comercial de laboratório.

Os animais do grupo A, C e D receberam alimentação sólida e líquida *ad libitum*. Os ratos foram colocados individualmente em gaiolas de arame com o fundo elevado e alimentados com dieta sólida em comedouros metálicos e com dieta líquida em tubos graduados de Richter. Os animais foram pesados 3 vezes por semana. O consumo de dieta pelos grupos A e B foi anotado diariamente e pelos grupos C e D 3 vezes por semana. Os animais dos grupos A e B foram alimentados com dieta sólida semi-sintética fortificada, cuja composição em peso foi caseína 23 %, óleo de soja 15 %, dextrose 18 %, sacarose 24 %, agar 4 %, mistura de vitaminas (Vitamin Fortification Mixture, Nutritional Biochemicals Corporation, Cleveland, Ohio) 10 %, mistura salina (Association of Official and Agricultural Chemists, Washington, DC, 1965) 14 %, colina 1,8 % e cisteína 0,2 %. Os animais dos grupos C e D foram alimentados com dieta comercial de laboratório (Anderson Clayton S.A., Indústria e Comércio, São Paulo), cuja composição aproximada em peso foi proteína bruta 21 %, gordura 3,5 %, carboidrato 60 %, fibras 5,5 % e sais (principalmente de cálcio) 10 %.

Os animais do grupo A (alcoólico) receberam dieta sólida semi-sintética e uma solução de álcool a 32 % (v/v) e sacarose a 25 % (p/v) em água.

Os ratos do grupo B (controle pareado) foram pareados com os do grupo A e receberam quantidades idênticas de dieta sólida semi-sintética fortificada, a mesma quantidade de dieta líquida (solução aquosa de sacarose a 25 %, p/v) e sacarose adicionada à dieta sólida isocalórica com o álcool consumido pelos ratos do grupo A.

Os animais do grupo C (alcoólico) receberam dieta sólida comercial de laboratório e uma solução de álcool a 32 % (v/v) e sacarose a 25 % (p/v) em água.

Os ratos do grupo D (controle) foram alimentados com dieta sólida comercial de laboratório e uma solução aquosa de sacarose a 25 % (p/v).

Após 16 semanas de experimentação todos os animais foram sacrificados em anestesia superficial pelo éter por exsanguinação pela secção da aorta abdominal. O tórax foi aberto expondo o coração ainda batendo. Para os estudos de microscopia electrónica os corações foram rapidamente removidos e pequenos fragmentos de miocárdio ventricular foram processados. Para os estudos de concentração de catecolamina cardíaca os corações foram rapidamente

removidos, secados com papel de filtro, pesados e examinados macroscopicamente. A hipertrofia do coração foi verificada relacionando-se peso de coração e peso corporal para ratos alcoólicos e controles. Fragmentos de miocárdio ventricular e fígado foram também processados para estudos ao microscópio óptico.

Os resultados mostraram que:

1. Os animais do grupo A (alcoólico) e os do grupo B (controle pareado) consumiram quantidades adequadas de calorias e nutrientes. Além disso o desenvolvimento desses animais, avaliado pelo ganho de peso corporal, foi semelhante em ambos os grupos e comparável aos dados da literatura;
2. Os ratos do grupo D (controle) consumiram quantidades adequadas de calorias e nutrientes, com um desenvolvimento ponderal semelhante ao dos animais dos grupos A e B do *Experimento I*. Os animais do grupo C (alcoólico) consumiram quantidades inadequadas e insuficientes de calorias e nutrientes (deficiência nutricional multifactorial). Além disso apresentaram sinais de deficiências nutricionais e um baixo índice de crescimento;
3. Nos ratos alcoólicos do grupo A o consumo de álcool correspondeu a 35 % da ingestão calórica total;
4. Nos ratos alcoólicos do grupo C o consumo de álcool correspondeu a 39 % da ingestão calórica total.

**ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DO FÍGADO**<sup>94</sup>. A associação entre consumo crônico de bebidas alcoólicas e doença hepática é bem conhecida. Tradicionalmente os distúrbios afectando o fígado tem sido atribuídos exclusivamente às deficiências nutricionais que comumente acompanham o alcoolismo. Todavia, estudos recentes têm demonstrado que, além das deficiências dietéticas, o álcool *per se* pode ser incriminado como factor etiológico directo na patogénese da hepatopatia alcoólica:<sup>95</sup> a toxicidade directa do álcool interage com a má nutrição secundária devido aos efeitos do álcool no intestino<sup>96-99</sup> e pâncreas,<sup>100-101</sup> ambos podem ser potenciados pela má nutrição primária resultante da substituição de calorias provenientes de nutrientes por calorias vazias — desprovidas de proteínas, vitaminas e sais minerais — do álcool.

Os resultados do *Experimento I* mostram claramente que ratos mantidos 16 semanas com uma dieta sólida semi-sintética e álcool correspondendo a 35 % da ingestão calórica total (grupo A) desenvolveram uma esteatose hepática de moderada a intensa (intensidade subjectiva de 2 a 3 cruces) em comparação com um leve acúmulo de gordura observado em ratos controles pareados (grupo B) recebendo um equivalente isocalórico de sacarose em substituição ao álcool (intensidade subjectiva de 0 a 1 cruz).

Os resultados do *Experimento II* demonstraram que ratos mantidos 16 semanas com uma dieta comercial de laboratório e álcool compreendendo 39 % da ingestão calórica total (grupo C) desenvolveram uma acentuada esteatose hepática (intensidade subjectiva de 3 a 4 cruces) em comparação com alterações leves observadas em ratos controles (grupo D) alimentados com dieta comercial de laboratório *ad libitum* (intensidade subjectiva de 0 a 1 ½ cruz).

Além disso corpúsculos hialinos intra-citoplasmáticos puderam ser abundantemente encontrados nos hepatócitos de ratos alcoólicos (grupo A e C), enquanto estruturas semelhantes não foram praticamente detectadas nos fígados de ratos controles (grupos B e D).

A maior intensidade da esteatose hepática do grupo alcoólico C em comparação com o grupo alcoólico A é provavelmente devida a interacção de dois factores: hepatotoxicidade directa do álcool e deficiência nutricional multifactorial dos ratos desse grupo experimental.

Concluindo, os presentes resultados, tomados em conjunto, fornecem evidências adicionais de que a associação entre consumo crônico de álcool e lesão hepática é resultado de uma interacção entre toxicidade directa do álcool e má nutrição primária e/ou secundária.

**NÍVEIS DE NORADRENALINA E ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DO CORAÇÃO.** Estudos clínicos,<sup>36</sup> hemodinâmicos,<sup>62-69</sup> histoquímicos<sup>30</sup> e ultraestruturais<sup>31, 33-34</sup> de corações de pacientes com o diagnóstico de cardiomiopatia alcoólica têm sido relatados. Além disso tinham uma história nutricional usualmente muito variável, tendo sido sempre impossível estabelecer se deficiências nutricionais vitamínicas específicas ou má nutrição existiam ou não. Assim, a questão se o álcool tem efeito tóxico directo sobre o miocárdio ou/e se factores nutricionais associados seriam responsáveis pela patogénese da cardiomiopatia no alcoolismo crónico permanecia sem resposta.

Dados experimentais implicando o álcool como substância cardiotoxica<sup>44</sup> ou não cardiotoxica<sup>102</sup> têm sido obtidos de estudos em animais nos quais a presença ou ausência de lesão miocárdica foi verificada após a administração de álcool enquanto os factores nutricionais não foram todavia convenientemente controlados, criando desse modo a necessidade de estudo experimental melhor definido.

#### Exame macroscópico

Os corações de ratos alcoólicos do grupo A foram semelhantes àqueles do grupo B (controle pareado). A relação peso coração/peso corporal dos animais do grupo A —  $2,84 \pm 0,15$  (média  $\pm$  e.p.m.) não foi significativamente diferente da dos correspondentes controles pareados (grupo B) —  $2,70 \pm 0,09$  (média  $\pm$  e.p.m.). Macroscopicamente os corações de ratos alcoólicos (grupo C) mostraram-se aumentados de tamanho, de forma globular, com dilatação das cavidades atriais e, principalmente, ventriculares. A relação peso coração/peso corporal desse grupo de ratos —  $3,17 \pm 0,1$  (média  $\pm$  e.p.m.) foi significativamente maior que a do correspondente grupo controle (D) —  $2,55 \pm 0,48$  (média  $\pm$  e.p.m.) (Quadro 1).

#### Microscopia óptica

Secções do miocárdio de ratos dos grupos A e B examinadas ao microscópio de luz pareceram idênticas, sem alterações patológicas, quando coradas com hematoxilina-eosina, ácido fosfotúngstico-hematoxilina de Mallory ou coloração de Shorr. Cortes histológicos do miocárdio de ratos do grupo C examinados ao microscópio óptico mostraram alterações morfológicas focais e caracterizadas por vacuolização, hialinização, edema intersticial, focos de exsudação celular mononuclear e perda focal de estriação transversal das miofibras. Essas alterações, presentes em todos os casos examinados, mostraram todavia intensidade variável de rato para rato. Os ratos controles (grupo D) mostraram estrutura miocárdica conservada, sem alterações patológicas.

#### Microscopia electrónica

O exame ultraestrutural revelou que o miocárdio dos animais do grupo controle pareado era semelhante àquele relatado para o músculo cardíaco dos mamíferos.<sup>103-105</sup> Bandas de miofibrilas alternavam-se com fileiras de mitocôndrias.

Vesículas do retículo sarcoplasmático, túbulos do sistema T e grânulos de glicogênio estavam presentes no interstício. A disposição das linhas Z era praticamente linear e perpendicular aos miofilamentos. Todavia certas áreas do miocárdio desses animais pareceram ter discreta dilatação de vesículas sarcoplasmáticas associadas ou não a leve edema intermiofibrilar. Gotículas de lipídios foram ocasionalmente detectadas e a amplitude da *fascia adherens* dos discos intercalares estava dentro da faixa de normalidade (cerca de 250 Å).

A ultraestrutura do miocárdio de ratos alcoólicos (grupo A) foi semelhante a de animais controles pareados. Áreas focais de edema intracelular e vesículas sarcoplasmáticas dilatadas puderam também ser ocasionalmente observadas. O exame do miocárdio de animais do grupo controle (D) revelou estrutura semelhante ao relatado para o músculo cardíaco de mamíferos<sup>103-105</sup> e para o miocárdio dos ratos dos grupos A e B do *Experimento I*. O miocárdio de ratos alcoólicos do grupo C apresentou alterações ultraestruturais focais consistindo de fragmentação e desorientação de miofibrilas (perda de organização), edema intermiofibrilar, dilatação das vesículas do retículo sarcoplasmático e dos túbulos do sistema T, intumescimento mitocondrial com vacuolização, aclaramento de matriz mitocondrial e rotura de cristas mitocondriais, presença de figuras mielínicas e deiscência de discos intercalares. Além disso aumento de actividade pinocitótica pode ser verificado nos capilares do miocárdio.

**QUADRO 1** Efeito do consumo crônico de álcool na relação peso coração: peso corporal e na concentração de noradrenalina cardíaca (expressa em microgramas/grama de tecido húmido) de ratos dos grupos, A, B, C e D.

Grupos	n	peso coração peso corporal $\times 10^{-3}$	Noradrenalina ( $\mu\text{g/g}$ )
A	7	2,84 $\pm$ 0,15	0,729 $\pm$ 0,068
B	7	2,70 $\pm$ 0,09 NS	0,738 $\pm$ 0,069 NS
C	6	3,17 $\pm$ 0,01	0,888 $\pm$ 0,05
D	6	2,55 $\pm$ 0,48 p < 0,01	0,648 $\pm$ 0,025 p < 0,01

Valores médios  $\pm$  erro padrão da média.  
n = número de animais.  
NS = não significativo.

### Quantificação de catecolaminas

O Quadro 1 mostra os valores médios  $\pm$ e.p.m. para a concentração de noradrenalina do grupo alcoólico (A) comparado com o correspondente grupo controle pareado (B). O nível médio de noradrenalina cardíaca para os ratos alcoólicos — 0,729  $\pm$  0,068 microgramas/grama de tecido húmido (média  $\pm$ e.p.m.) não foi significativamente diferente do nível médio de noradrenalina cardíaca do grupo controle pareado (B) — 0,738  $\pm$  0,069 microgramas/grama de tecido húmido (média  $\pm$ e.p.m.). Em nenhum dos grupos foi verificada uma quantidade significativa e dosável de adrenalina. No mesmo Quadro são também apresentados os valores médios  $\pm$ e.p.m. da concentração de noradrenalina cardíaca de animais do grupo C (alcoólico) comparado com a do correspondente grupo controle (grupo D). O nível médio de noradrenalina cardíaca para os ratos alcoólicos — 0,888  $\pm$  0,05 microgramas/grama de tecido húmido (média  $\pm$ e.p.m.) — foi significativamente maior que o nível médio de noradrenalina cardíaca do grupo controle — 0,648  $\pm$  0,025 micro-

gramas/grama e tecido húmido (média  $\pm$ e.p.m.). Em nenhum dos grupos foi verificada uma quantidade significativa e dosável de adrenalina (Quadro 1).

Nossos resultados experimentais mostram claramente que o consumo prolongado de álcool induz alterações patológicas nos corações de ratos alimentados com dieta sólida comercial de laboratório (grupo C). Além disso, pode também ser verificado um aumento na concentração de noradrenalina cardíaca e na relação peso de coração/peso corporal. Todavia, ratos controles alimentados com dieta comercial de laboratório (grupo D), ratos alcoólicos alimentados com dieta sólida semi-sintética fortificada (grupo A) e ratos controles pareados alimentados com dieta semi-sintética fortificada (grupo B) não mostraram alterações na estrutura morfológica do miocárdio ou na concentração de noradrenalina cardíaca e na relação peso de coração/peso corporal. Em outras palavras, ratos alcoólicos alimentados com quantidades inadequadas e insuficientes de calorias e nutrientes (deficiência nutricional multifactorial) apresentaram alterações morfológicas e bioquímicas do coração, enquanto ratos alcoólicos e controles alimentados com quantidades adequadas de calorias e nutrientes não apresentaram alterações morfológicas e bioquímicas do coração.

Vários estudos clínicos<sup>106</sup> implicaram as catecolaminas na produção de doença cardíaca. Pacientes que morriam após tratamento com noradrenalina e aqueles com feocromocitoma apresentavam evidências morfológicas de cardiomiopatia semelhante àquelas produzidas pela administração de noradrenalina e adrenalina em animais de experimentação. Essa cardiomiopatia manifesta-se por várias alterações patológicas, incluindo hipertrofia, hialinização, vacuolização, edema, degeneração gordurosa, exsudação celular mononuclear e fibrose cardíaca.

Os mecanismos patogénicos dos efeitos cardiovasculares da noradrenalina e de outros agentes simpaticomiméticos têm sido objecto de muitas especulação. A opinião aparentemente mais aceite actualmente é que as catecolaminas causam insuficiência coronária relativa.<sup>106, 120-123</sup> As catecolaminas têm um acentuado efeito estimulante sobre as fibras musculares cardíacas devido aos seus efeitos inotrópico e cronotrópico positivos com consequente demanda de uma maior oxigenação do miocárdio. O desequilíbrio entre a demanda de oxigénio e o seu fornecimento seria a causa básica das lesões cardíacas.

Evidências directas e indirectas de hipoxia do miocárdio induzida pelos agentes simpaticomiméticos têm sido relatadas por vários autores. Niles et al.<sup>124</sup> e Wendler & Bertolini<sup>125</sup> mostraram evidências histoquímicas de hipoxia do miocárdio após a administração de isoprenalina. Wexler & Judd<sup>126</sup> relataram fucsinofilia do miocárdio após a injeção de catecolaminas, que relacionaram à anoxia. Lutmer & Wexler<sup>127</sup> demonstraram um aumento de lactato no miocárdio e glicolise anaeróbia.<sup>128</sup> Furuso et al.<sup>129</sup> constataram uma redução na tensão de oxigénio do músculo cardíaco após a administração de isoprenalina.

Cox & Wexler<sup>130</sup> sugeriram que a isquemia seria a responsável pela necrose cardíaca induzida por catecolaminas. Relataram a ocorrência de trombos de plaquetas ocluindo os capilares do miocárdio, de 4 a 24 horas após a injeção intravenosa de isoprenalina. Todavia, essas observações não foram confirmadas por outros autores.

Rosenblum et al.<sup>131</sup> sugeriram que distúrbios metabólicos poderiam ser causados pela excessiva mobilização de ácidos graxos induzida por catecolaminas, embora baseados em argumentos puramente teóricos.<sup>132</sup> Outros autores têm destacado a importância de um distúrbio do metabolismo de electrólitos.<sup>133, 135</sup> Hattori et al.<sup>136</sup> compararam as lesões mio-

cardíacas causadas por deficiência de potássio com as alterações produzidas pela isoprenalina.

Vários autores sugeriram que um acúmulo do cálcio no miocárdio seria um factor importante na génese das alterações cardíacas após a administração de drogas simpatomiméticas.<sup>137, 138</sup>

A acção tóxica directa de agentes simpatomiméticos sobre o miocárdio tem sido considerada. Mueller<sup>139</sup> correlacionou o aparecimento das alterações cardíacas induzidas pela isoprenalina com um aumento de monoamino-oxidase no miocárdio, sugerindo a participação de metabólitos tóxicos da isoprenalina. Fleckenstein et al.<sup>140</sup> sugeriram que a anormalidade inicial induzida pelas catecolaminas seria causada pela activação da adenosina-trifosfato (ATP) com consequente redução do seu conteúdo no coração. Um efeito tóxico directo das catecolaminas sobre a miofibrila foi proposto por Östádal et al.<sup>141</sup> e Pilny et al.<sup>142</sup> Pelouch et al.<sup>143</sup> verificaram alterações bioquímicas da miosina de corações com necrose induzida por isoprenalina.

Finalmente, tem sido demonstrado que as catecolaminas têm um efeito estimulante sobre a síntese de proteínas<sup>144</sup> e de ácido ribonucleico<sup>145</sup> nos corações de animais de laboratório, do mesmo modo que seus efeitos nas glândulas salivares<sup>146, 147</sup> e rim,<sup>148</sup> com consequente hipertrofia. Além disso, Ferrans et al.<sup>116</sup> e Rona & Kahn<sup>149</sup> sugeriram uma possível influência estimulante na proliferação de tecido conjuntivo no miocárdio lesado por catecolaminas.

Resumindo, as observações sugerem que a patogénese das alterações cardíacas induzidas por catecolamina é provavelmente muito complexa envolvendo vários mecanismos.

As alterações histopatológicas do miocárdio produzidas por catecolaminas são descritas como miocitólise de coagulação<sup>150</sup> e caracterizadas por miofibras em estado de hipercontractão com a formação de bandas anómalas de contractura e dano miofibrilar. O dano miofibrilar consiste de degeneração de miofibrilas, degeneração hialina e vacuolar e perda da estriação transversal. Além disso estão descritas alterações degenerativas de mitocôndrias, do retículo sarcoplasmático e do sistema de túbulos T. Essas alterações são semelhantes aquelas verificadas experimentalmente no presente trabalho em corações de ratos alcoólicos do grupo C, com deficiência nutricional multifactorial, e em outros<sup>37-39, 41-44, 49</sup> ou em material de autópsia de pacientes alcoólicos crónicos nos quais o diagnóstico de cardiomiopatia tinha sido feito. Essas alterações patológicas são todavia inespecíficas e várias condições patológicas produzem lesões semelhantes, como isquemia experimental do miocárdio<sup>151</sup> deficiência de potássio<sup>152-154</sup> e deficiência de magnésio.<sup>54</sup> Desse modo seria difícil determinar a natureza da lesão a partir apenas de dados morfológicos.

A interpretação do significado de nossos achados ultraestruturais é difícil. Todo experimento envolvendo microscopia electrónica deve ser cuidadosamente analisado em relação à fixação, e pode-se dizer que conseguiu-se uma boa fixação. Todavia, apesar do cuidado, mínimas alterações do retículo sarcoplasmático e edema intracelular puderam ser verificados no miocárdio de ratos controles (grupos B e C) e alcoólicos do grupo A, o que pode representar um artefacto, particularmente com fixação com aldeído glutárico. Por outro lado, as alterações ultraestruturais observadas no miocárdio de ratos alcoólicos do grupo C foram intensas e constantemente encontradas, e portanto reflectem, provavelmente, alterações patológicas. As alterações mitocondriais indicam distúrbios dos sistemas multienzimáticos das membranas mitocondriais e da respiração celular com consequente alteração do metabolismo energético mitocondrial das células musculares cardíacas, o que limitaria a disponi-

bilidade de adenosina-trifosfato (ATP) necessária para a contractão muscular. A ultraestrutura ou volume mitocondrial e a actividade de enzimas oxidativas tem sido objecto de repetidos estudos paralelos, tendo sido demonstrada uma correlação definida entre a intensidade da respiração e a actividade das enzimas oxidativas, por um lado e o grau de intumescimento mitocondrial por outro.<sup>155</sup> As alterações do retículo sarcoplasmático e do sistema de túbulos T seriam provavelmente acompanhadas de distúrbios de suas funções: transmissão da excitação e transporte de metabólitos.

O aumento verificado na concentração de noradrenalina nos corações de ratos alcoólicos do grupo C, em comparação com os controles do grupo D, estaria provavelmente directamente relacionado a deficiência dietética multifactorial dos animais desse grupo experimental, visto que ratos alcoólicos adequadamente nutridos do grupo A não apresentaram alterações dos níveis de catecolamina cardíaca em comparação com os controles pareados do grupo B. Além disso, pode-se especular que os altos níveis de catecolamina tecidual possam ter um papel no desenvolvimento das alterações morfológicas dos corações de ratos alcoólicos do grupo C.

Os efeitos da má nutrição no metabolismo e concentração de catecolaminas em diferentes órgãos têm sido muito pouco estudados, com resultados muitas vezes conflitantes. Iwata et al.<sup>156</sup> relataram um aumento na concentração de catecolaminas em vários órgãos de ratos deficientes em tiamina. Em estudos sobre o mecanismo dessa alteração bioquímica puderam demonstrar que a liberação de catecolaminas na circulação sanguínea estava grandemente diminuída nos ratos deficientes em tiamina<sup>157</sup> e que nos órgãos nos quais a concentração de catecolamina estava elevada, a actividade da monoamino-oxidase era maior.<sup>158</sup> Posteriormente relataram que a taxa de *turnover* de catecolaminas estava reduzida nos animais deficientes em tiamina.<sup>159</sup> Shoemaker & Wurtman<sup>160</sup> mostraram que a actividade da enzima tirosina-hidroxilase, que catalisa a conversão de tirosina em di-hidróxi-fenilalanina (DOPA), era significativamente maior que nos cérebros de ratos experimentalmente malnutridos do nascimento ao desmame (24 dias após o nascimento). Paradoxalmente verificaram que após o desmame tais cérebros contêm 25 a 30 por cento menos noradrenalina que aqueles dos controles. Estudos recentes por Hoeldtke & Wurtman<sup>161</sup> e Parra et al.<sup>162</sup> demonstraram alterações no metabolismo de noradrenalina, adrenalina e serotonina na má nutrição proteico-calórica. Dados apresentados por Edozien et al.<sup>163</sup> demonstraram que, no rato, deficiência nutricional de proteínas resulta em níveis elevados de catecolaminas plasmáticas, proporcionalmente mais noradrenalina que adrenalina. Em estudos recentes<sup>164</sup> pudemos constatar alterações morfológicas do miocárdio caracterizadas por lesões degenerativas associadas a um infiltrado inflamatório mononuclear e hipertrofia muscular, alterações electrocardiográficas caracterizadas por taquicardia sinusal e diminuição da amplitude dos complexos QRS e aumento dos níveis de noradrenalina em corações de ratos albinos com má nutrição proteico-calórica. Baseados nesses dados postulamos que o *stress* nutricional eleva a concentração de noradrenalina miocárdica e que a exposição continuada a esses altos níveis de catecolamina desempenharia algum papel na patogénese das alterações morfológicas e electrofisiológicas observadas na má nutrição proteico-calórica.

Concluindo, nossos dados, tomados em conjunto, tornam improvável a teoria da cardiotoxicidade do álcool, pelo menos no rato; e fornecem considerável apoio à hipótese que a associação entre o consumo crónico de bebidas alcoólicas e cardiomiopatia é o resultado de uma deficiência nu-

tricional multifactorial primária, resultante da substituição de calorias provenientes de nutrientes por calorias vazias — desprovidas de proteínas, vitaminas e sais minerais — do álcool (cada grama de álcool fornece, 7,1 calorias) de tal modo que a ingestão de nutrientes pode tornar-se facilmente *borderline* ou insuficiente, e/ou secundária, devido aos efeitos do álcool no fígado,<sup>95, 165, 166</sup> pâncreas<sup>100, 101</sup> e

intestino<sup>96-99</sup> com consequente má absorção e má digestão (Fig. 1). Além disso, face aos dados bioquímicos pode ser especulado que a continuada exposição às altas concentrações de catecolamina tecidual, que estariam provavelmente directamente relacionadas à má nutrição, possa ter um papel no desenvolvimento das alterações morfológicas do miocárdio.

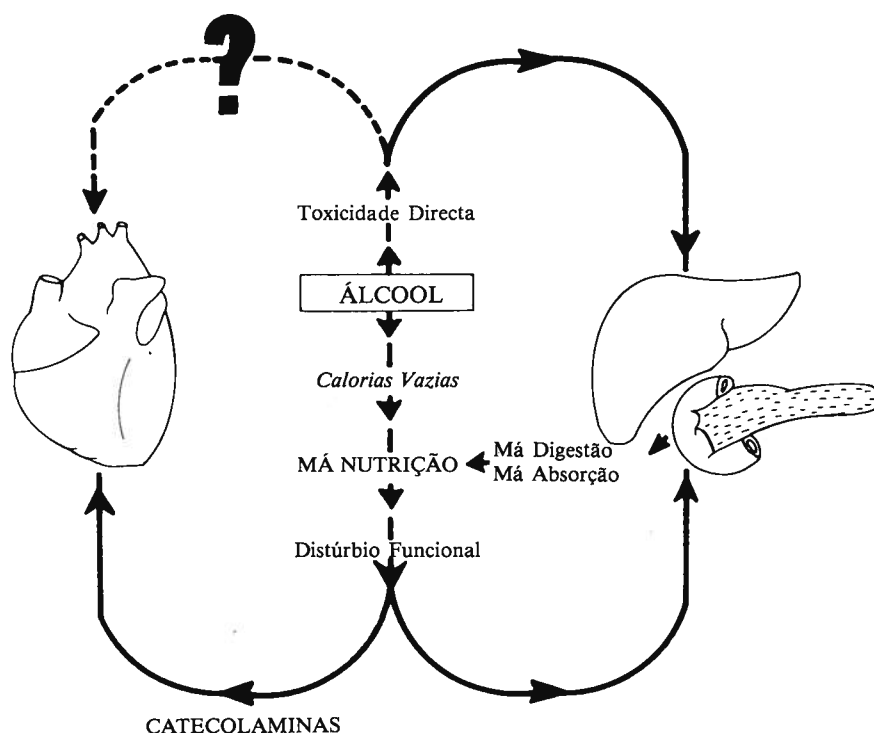


Figura 1: Esquema hipotético do mecanismo de acção do álcool sobre o miocárdio.

## BIBLIOGRAFIA

1. MATTINGLY, T. W.: Changing concepts of myocardial diseases. *J. Am. Med. Ass.* 1965; 191: 33.
2. WOOD, G. B.: A Treatise on the Practice of Medicine (J. B. Lippincott, Philadelphia) 1855.
3. WALSHE, W. H.: Diseases of the Heart and Great Vessels (Smith Elder, London) 1873.
4. BOLLINGER, D.: Ueber die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München. *Dtsch. Med. Wschr.* 1884; 10: 180.
5. STRÜMPPELL, A.: A Textbook of Medicine (Appleton, New York) 1890.
6. STEEL, G.: Heart failure as a result of chronic alcoholism. *Med. Chron.* 1893; 18: 1.
7. AUFRECHT, D.: Die alkoholische myocarditis nüt nachfolgender lebererkrankung und zeitweiliger Albuminurie. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1895; 54: 615.
8. OSLER, W.: The Principles and Practice of Medicine (Appleton, New York) 1897.
9. TRESILIAN, M.: Alcoholic dilatation of the heart. *Edinb. Med. J.* 1898; 3: 616.
10. MACKENZIE, J.: The Study of the Pulse (Y. T. Pentland, Edinburg) 1902.

11. VAQUEZ, H.: *Maladies du Coeur.* (Baillièrre et fils, Paris) 1921.
12. WENCKEBACK, K. F.: The heart and circulation in a tropical avitaminosis (beriberi). *Lancet* 1928; 215: 265.
13. KEEFER, C. S.: The beriberi heart. *Arch. Intern. Med.* 1930; 45: 1.
14. WEISS, S. & WILKINS, R. W.: The nature of vascular disturbances in nutritional deficiency states (beriberi). *Ann. Intern. Med.* 1937; 11; 104.
15. BENCHIMOL, A. B. & SCHLESINGER, P.: Beriberi heart disease. *Am. Heart J.* 1953; 46; 245.
16. COWGILL, G. R.: Vitamin B, clinical aspects. *Int. Clin.* 1934; 4; 54.
17. BLAKEHORN, M. A.; VILTER, C. F.; SCHEINKER, I. M. & AUSTIN, R. S.: Occidental beri-beri heart disease. *J. Am. Med. Ass.* 1946; 131; 717.
18. ELIASER, M., Jr. & GIANSIRACUSA, F. J.: The heart and alcohol. *Calif. Med.* 1956; 84: 234.
19. BRIDGEN, W.: Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957; 273: 1179.
20. EVANS, W.: The electrocardiogram of alcoholic cardiomyopathy. *Brit. Heart. J.* 1959; 21: 445.
21. BURCH, G. E. & WALSH, J. J.: Cardiac insufficiency in chronic alcoholism. *Am. J. Cardiol.* 1960; 6: 864.



22. DYE, C. L.; GENOVESE, P. D.; DALY, W. J. & BEHNKE, R. H.: Primary myocardial disease. II. Hemodynamic alterations. *Ann. Intern. Med.* 1963; 58: 442.
23. BRIDGEN, W. & ROBINSON, J.: Alcoholic heart disease. *Brit. Med. J.* 1964; 2: 1283.
24. PINTAR, K.; WOLANSKYJ, B. M. & GUBBAY, E. R.: Alcoholic cardiomyopathy. *Can. Med. Assoc. J.* 1965; 93: 103.
25. TOBIN, J. R.; Jr., DRISCOLL, J. F.; LIM, M. T.; SUTTON, G. C.; SZANTO, P. B. & GUNNAR, R. M.: Primary myocardial disease and alcoholism; the clinical manifestations and course of the disease in a selected population of patients observed for three or more years. *Circulation* 1967; 35: 754.
26. BURCH, G. E. & DePASQUALE, N. P.: Alcoholic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1969; 23: 723.
27. BURCH, G. E. & GILES, T. D.: Alcoholic cardiomyopathy. Concepts of disease and its treatment. *Am. J. Med.* 1971; 50: 141.
28. SHANOFF, H. M.: Alcoholic cardiomyopathy: an introductory review. *Can. Med. Assoc. J.* 1972; 106: 55.
29. KOIDE, T. & OZEKI, K.: The incidence of myocardial abnormalities in man related to the level of ethanol consumption; a proposal of a diagnostic criterion of alcoholic cardiomyopathy. *Jap. Heart J.* 1974; 15: 337.
30. FERRANS, V. J.; HIBBS, R. G.; WEILBAECHER, D. G.; BLACK, W. C.; WALSH, J. J. & BURCH, G. E.: Alcoholic cardiomyopathy; a histochemical study. *Am. Heart J.* 1965; 69: 748.
31. HIBBS, R. G.; FERRANS, V. J.; BLACK, W. C.; WEILBAECHER, B. S.; WALSH, J. J. & BURCH, G. E.: Alcoholic cardiomyopathy; an electron microscopic study. *Am. Heart J.* 1965; 69: 766.
32. ALEXANDER, C. S.: Idiopathic heart disease. I. Analysis of 100 cases, with special reference to chronic alcoholism. *Am. J. Med.* 1966; 41: 213.
33. ALEXANDER, C. S.: Idiopathic heart disease. II. Electron microscopic examination of myocardial biopsy specimens in alcoholic heart disease. *Am. J. Med.* 1966; 41: 229.
34. ALEXANDER, C. S.: Electron microscopic observations in alcoholic heart disease. *Brit. Heart J.* 1967; 29: 200.
35. RODGERS, D. A.; WARD, D. A.; THEISSEM, D. D. & WITWORTH, N. S.: Pathological effect of prolonged voluntary consumption of alcohol by mice. *Quart. J. Stud. Alc.* 1967; 28: 618.
36. BURCH, G. E. & DePASQUALE, N. P.: Alcoholic cardiomyopathy. *Cardiologia* 1968; 52: 48.
37. BURCH, G. E. & SOHAL, R. S.: Morphologic and pathologic aspects of intercalated disk of the heart. *Am. Heart J.* 1969; 78: 358.
38. SOHAL, R. S. & BURCH, G. E.: Effects of alcohol ingestion on the intercalated disk in the mouse heart. *Experientia* 1969; 25: 279.
39. SOHAL, R. S. & BURCH, G. E.: Effect of ethanol ingestion on the myocardial capillaries of mice. *Cardiovasc. Res.* 1969; 3: 369.
40. SCHENK, E. A. & COHEN, J.: The heart in chronic alcoholism. *Path. Microbiol.* 1970; 35: 96.
41. BURCH, G. E.; COLCOLOUGH, H. L.; HARB, J. M. & TSUI, C. Y.: The effect of ingestion of ethyl alcohol, wine, and beer on the myocardium of mice. *Am. J. Cardiol.* 1971; 27: 522.
42. BURCH, G. E.; HARB, J. M.; COLCOLOUGH, H. L. & TSUI, C. Y.: The effect of prolonged consumption of beer, wine and ethanol on the myocardium of the mouse. *Johns Hopkins Med. J.* 1971; 129: 130.
43. BURCH, G. E.; HARB, J. M.; COLCOLOUGH, H. L. & TSUI, C. Y.: Alcoholic cardiomyopathy. *Brit. Med. J.* 1972; 2: 247.
44. BURCH, G. E.; TSUI, C. Y. & HARB, J. M.: The influence of beer consumed on the myocardium of mice. *J. Path.* 1973; 109: 163.
45. HEGGTVEIT, H. A. & NADKARNI, B. B.: Ultrastructural Pathology of the myocardium. In *Functional Morphology of the Heart*, eds. E. Bajusz e G. Jasmin (S. Karger, Basel) p. 474. 1971.
46. BARRETO NETTO, M.: Patologia do alcoolismo. Lesões hepáticas e cardíacas. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.* 1973; 6: 331.
47. HOGNESTAD, J. & TEISBERG, P.: Heart pathology in chronic alcoholism. *Acta Path. Microbiol. Scand. A.* 1973; 81: 315.
48. FAUVEL, J. M.; TILLMANN, H. T.; PACHINGER, O.; MAI, J. C. & BING, R. J.: Étude expérimentale de l'administration prolongée d'alcool sur les lipides artériels, l'ultrastructure et la performance cardiaques. *Arch. Mal. Coeur* 1974; 7: 837.
49. SEGEL, L. D.; RENDING, S. V.; CHOQUET, Y.; CHACKO, K.; AMSTERDAM, E. A. & MASON, D. T.: Effects of chronic graded ethanol consumption on the metabolism, ultrastructure, and mechanical function of the rat heart. *Cardiovasc. Res.* 1975; 9: 649.
50. ROSSI, M. A.; OLIVEIRA, J. S. M.; ZUCOLOTO, S. & BECKER, P. F. L.: Norepinephrine levels and morphologic alterations of myocardium in chronic alcoholic rats. *Beitr. Path.* 1976; 159: 51.
51. HEATON, F. W.; PYRAH, L. N.; BERESFORD, C. C.; BRYSON, R. W. & MARTIN, D. F.: Hypomagnesaemia in chronic alcoholism. *Lancet* 1962; 2: 802.
52. MARTIN, H. E. & BAUER, F. K.: Magnesium 28 studies in the cirrhotic and alcoholic. *Proc. Royal Soc. Med.* 1962; 55: 912.
53. FANKUSEN, D.; RASKIN, D.; DIMICH, A. & WALLACH, S.: The significance of hypomagnesemia in alcoholic patients. *Am. J. Med.* 1964; 37: 802.
54. MISHRA, R. K.: Studies on experimental magnesium deficiency in the albino rat. II. The influence of Mg deficient diet on mitochondrial population of heart, kidney, and liver. *Rev. Can. Biol.* 1960; 19: 136.
55. MORIN, Y. & DANIEL, P.: Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: etiologic considerations. *Can. Med. Assoc.* 1967; 97: 926.
56. SULLIVAN, J.; PARKER, M. & CARSON, S. B.: Tissue cobalt content in «beer-drinkers» myocardiopathy. *J. Lab. Clin. Med.* 1968; 71: 893.
57. DINGLE, J. T.; HEATH, J. C.; WEBB, M. & DANIEL, M.: The biological action of cobalt and other metals. II. The mechanisms of the respiratory inhibition produced by cobalt in mammalian tissues. *Biochim. Biophys. Acta* 1962; 65: 34.
58. WEBB, M.: The biological action of cobalt and other metals. III. Chelation of cations by dihydrolipoic acid. *Biochim. Biophys. Acta* 1962; 65: 47.
59. WEBB, M.: The biological action of cobalt and other metals. II. Inhibition of alfa-oxyglutarate dehydrogenase. *Biochim. Biophys. Acta* 1964; 89: 431.
60. DANIEL, M.; DINGLE, J. T.; WEBB, M. & HEATH, J. C.: The biological action of cobalt and other metals. I. The effect of cobalt on the morphology and metabolism of rat fibroblasts *in vitro*. *Brit. J. Exp. Path.* 1963; 44: 163.
61. PEARCE, J. M.: Heart disease and filtrable viruses. *Circulation* 1960; 21: 448.

62. WENDT, V. E.; STOCK, T. B.; HAYDEN, R. O.; BRUCE, T. A.; GUDBJARNASON, S. & BING, R. J.: Hemodynamic and cardiac metabolism in cardiomyopathies. *Med. Clin. North Am.* 1962; 46: 1445.
63. SANDERS, V.: Idiopathic disease of the myocardium. A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 1963; 112: 661.
64. SANDERS, V. & RITTS, R. E.: Ventricular localization of bound gammaglobulin in idiopathic disease of the myocardium. *J. Am. Med. Ass.* 1965; 194: 59.
65. FLETCHER, G. F. & WENGER, N. K.: Autoimmune studies in patients with primary myocardial disease. *Circulation* 1968; 37: 1032.
66. ROBINSON, J.; ANDERSON, T. & GRIEBLE, H.: Serological anomalies in idiopathic myocardial disease. *Clin. Res.* 1967; 14: 335 (res.).
67. GOULD, L.: Cardiac effects of alcohol. *Am. Heart J.* 1970; 79: 422.
68. GREEP, R. O. & WEISS, L.: Histology (McGraw-Hill Book Company, New York) 1973.
69. WENDT, V. E.; WU, C.; BALCON, R.; DOTY, G. & BING, R. J.: Hemodynamic and metabolic effects of chronic alcoholism in man. *Am. J. Cardiol.* 1965; 15: 175.
70. GVOZDJÁK, A.; BADA, V.; KRUTY, F.; NIEDERLAND, T. R. & GVOZDJÁK, J.: Chronic effect of ethanol on the metabolism of myocardium. *Biochem. Pharmacol.* 1973; 22: 1807.
71. GVOZDJÁK, A.; BADA, V.; KRUTY, F.; NIEDERLAND, T. R. & GVOZDJÁK, J.: Effect of ethanol on the metabolism of the myocardium and its relationship to development of alcoholic cardiomyopathy. *Cardiology* 1973; 58: 290.
72. PACHINGER, O. M.; TILLMANN, H.; MAO, J. C.; FAUVEL, J. M. & BING, R. J.: The effect of prolonged administration of ethanol on cardiac metabolism and performance in the dog. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2690.
73. BING, R. J.; TILLMANN, H.; FAUVEL, J. M.; SEELER, K. & MAO, J. C.: Effect of prolonged alcohol administration on calcium transport in heart muscle of the dog. *Circ. Res.* 1974; 35: 33.
74. MAINES, J. E., III & ALDINGER, E. E.: Myocardial depression accompanying consumption of alcohol. *Am. Heart J.* 1967; 73: 55.
75. MARCIANI, M.; GUDBJARNASON, S. & BRUCE, T. A.: The effect of chronic alcohol administration on enzyme profile and glyceride content of heart muscle, brain, and liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1968; 128: 1021.
76. KIKUCHI, T. & KAKO, K. J.: Metabolic effects of ethanol on the rabbit heart. *Circ. Res.* 1970; 26: 625.
77. REGAN, T. J.: Ethyl alcohol and the heart. *Circulation* 1971; 44: 957.
78. REGAN, T. J.; ETTINGER, P. O.; OLDEWURTEL, H. A. & HAIDER, B.: Heart responses to ethanol. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975; 252: 250.
79. SIEGEL, F. L.; ROACH, M. K. & POMEROY, L. R.: Plasma amino acid patterns in alcoholism: the effects of ethanol loading. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1964; 51: 605.
80. WATKIN, D. M.; DAS, J. B. & MCCARTHY, C.: Dietary protein and cardiovascular performance. *Ann. Intern. Med.* 1964; 60: 710 (res.).
81. GILLANDERS, A. D.: Nutritional heart disease. *Brit. Heart J.* 1951; 13: 177.
82. RAMALINGASWAMI, V.: Nutrition and the heart. *Cardiologia* 1968; 52: 57.
83. SCHREIBER, S. S.; BRIDEN, K.; ORATZ, M. & ROTHSCHILD, M. A.: Ethanol, acetaldehyde and myocardial protein synthesis. *J. Clin. Invest.* 1972; 51: 282.
84. SCHREIBER, S. S.; ORATZ, M.; ROTHSCHILD, M. A.; REFF, F. & EVANS, C.: Alcoholic cardiomyopathy; the inhibition of cardiac microsomal protein synthesis by acetaldehyde. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1974; 6: 207.
85. ANTON, A. H.: Ethanol and urinary catecholamines in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1965; 6: 462.
86. JAMES, T. N. & BEAR, E. S.: Effects of ethanol and acetaldehyde on the heart. *Am. Heart J.* 1967; 24: 243.
87. ALEXANDER, C. S.: The concept of alcoholic cardiomyopathy. *Med. Clin. North Am.* 1968; 52: 1183.
88. POHORECKY, L.: Effects of ethanol on central and peripheral noradrenergic neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1974; 189: 352.
89. AHTEE, L. & SVARTSTRÖM-FRASER, M.: Effect of ethanol and withdrawal on the catecholamines in rat brain and heart. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1975; 36: 289.
90. FERREIRA, A. L.; SANTOS, J. C. M. & ROSSI, M. A.: Effect of alcohol ingestion on adrenergic nerves of rat atrioventricular valves. *Experientia* 1975; 31: 82.
91. ROSSI, M. A. & OLIVEIRA, J. S. M.: Effect of prolonged ethanol administration on the noradrenaline levels of rat heart. *Eur. J. Pharmacol.* 1976; 40: 187.
92. ROSSI, M. A.; OLIVEIRA, J. S. M. & ZUCOLOTO, S.: Heart norepinephrine concentration after chronic alcohol ingestion in the rat. *Experientia* 1976; 32: 206.
93. ROSSI, M. A.: Alcohol and malnutrition in the pathogenesis of experimental alcoholic cardiomyopathy. *J. Path.* 1980; 130: 105.
94. ROSSI, M. A.; ZUCOLOTO, S.; BECKER, P. F. L. & OLIVEIRA, J. E. D.: Effects of chronic ethanol consumption on the hepatic morphology in the rat. *Ciência e Cultura* 1978; 30: 466.
95. LIEBER, C. S.: Liver disease and alcohol: fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis, and their interrelationships. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1975; 252: 63.
96. BARAONA, E.; PIROLA, R. C. & LIEBER, C. S.: Small intestinal damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat. *Gastroenterology* 1974; 66: 226.
97. ZUCOLOTO, S. & ROSSI, M. A.: Effect of alcohol ingestion on the epithelial cell population in rat small intestine. *Experientia* 1976; 32: 614.
98. ROSSI, M. A. & ZUCOLOTO, S.: Effect of chronic ethanol ingestion on the small intestinal ultrastructure in rats. *Beitr. Path.* 1977; 161: 50.
99. ZUCOLOTO, S. & ROSSI, M. A.: Effect of chronic ethanol consumption on mucosal morphology and mitotic index in the rat small intestine. *Digestion* 1979; 19: 277.
100. LEEVY, C. M.; VALDELLON, E. & SMITH, F.: Nutritional factors in alcoholism and its complications. In *Biological Basis of Alcoholism*. Eds. Y. Israel e J. Mardones (Wiley-Interscience, New York) p. 365. 1971.
101. PIROLA, R. C. & LIEBER, C. S.: Acute and chronic pancreatitis. In *The Biology of Alcoholism*, vol. 3: Clinical Pathology. Eds. B. Kissin e H. Begleiter (Plenum Press, New York) p. 359. 1974.
102. HALL, J. L. & ROWLANDS, D. T.: Cardiotoxicity of alcohol. An electron microscopy study in the rat. *Am. J. Pathol.* 1970; 60: 153.
103. MOORE, D. J. & RUSKA, H.: Electron microscopic study of mammalian cardiac muscle cells. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1957; 3: 261.
104. GREEP, R. O. & WEISS, L.: Histology (McGraw-Hill company, New York) 1973.
105. JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J.: Histologia Básica (Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro) 1974.

106. RAAB, W.: Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders (Williams and Wilkins Company, Baltimore) 1953.
107. PEARCE, R. N.: Experimental myocarditis: a study of the histological changes following intravenous injection of adrenalin. *J. Exp. Med.* 1906; 8: 400.
108. FLEICHER, M. S. & LOEB, L.: Experimental myocarditis. *Arch. Intern. Med.* 1909; 6: 427.
109. FRANZ, G.: Eine seltene Form von Toxischer Myokardschädigung. *Virchow's Arch. Path. Anat.* 1937; 298: 743.
110. HANSMANN, G. H. & SCHENKEN, J. R.: Acute isolated myocarditis. Report on a case with study of the development of the lesion. *Am. Heart. J.* 1938; 15: 749.
111. MALING, H. M. & HIGHMAN, B.: Exaggerated ventricular arrhythmias and myocardial fatty changes after large doses of norepinephrine and epinephrine in unanesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 1958; 194: 590.
112. SZAKÁCS, J. E. & CANNON, A.: 1-Norepinephrine myocarditis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1958; 30: 425.
113. NAHAS, G. G.; MANION, W. C. & BRUNSON, J. C.: Lesions cardiaques par excès de norepinephrine. *Presse Med.* 1959; 67: 1079.
114. SZAKÁCS, J. E.; DIAMMETTE, R. M. & COWART, E. C., Jr: Pathological implication of the catecholamines, epinephrine and norepinephrine. *U.S. Armed Forces Med. J.* 1959; 10: 908.
115. SZAKÁCS, J. E. & MEHLMAN, B.: Pathologic changes induced by 1-norepinephrine: quantitative aspects. *Am. J. Cardiol.* 1960; 5: 619.
116. FERRANS, V. J.; HIBBS, R. G.; WALSH, J. J. & BURCH, G. E.: Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necrosis produced by sympathomimetic agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1969; 156: 309.
117. GANS, J. H. & CATER, M. R.: Norepinephrine-induced cardiac hypertrophy in dogs. *Life Sci.* 1970; 9: 731.
118. GARCIA, R. & JENNINGS, J. M.: Pheochromocytoma masquerading as a cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29: 568.
119. ROSSI, M. A.: Experimental epinephrinogenic pneumopathy. *Beitr. Path.* 1973; 149: 1.
120. RONA, G.; CHAPPEL, C. I.; BALAZS, T. & GAUDRY, R.: An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* 1959; 67: 99.
121. CHAPPEL, C. I.; RONA, G.; BALAZS, T. & GAUDRY, R.: Severe myocardial necrosis produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1959; 122: 123.
122. KAHN, D. S.; RONA, G. & CHAPPEL, C. I.: Cardiac pathology induced by isoproterenol and related amines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1969; 156: 285.
123. COLLINS, P. & BILLINGS, C. G.: Isoprenaline-induced changes in regional myocardial perfusion in the pathogenesis of myocardial necrosis. *Brit. J. Exp. Path.* 1976; 57: 637.
124. NILES, N. R.; ZARIN, J. D. & MONKADO, R. D.: Histochemical study of effects of hypoxia and isoproterenol on rat myocardium. *Am. J. Cardiol.* 1968; 22: 381.
125. WENDLER, D. & BERTOLINI, R.: Morphologische Befunde am Myokard der Ratte bei Relativer Koronarinsuffizienz durch Novodrin. *Exp. Path.* 1969; 3: 230.
126. WEXLER, B. C. & JUDD, J.: Acute myocardial histopathological changes in arteriosclerotic vs non-arteriosclerotic rats following isoproterenol-induced infarction. *Brit. J. Exp. Path.* 1970; 51: 646.
127. LUTMER, R. F. & WEXLER, B. C.: Myocardial and serum lactate changes during isoproterenol-induced infarction. *Am. Heart. J.* 1971; 81: 516.
128. HERMAN, M. V.; ELLIOT, W. C. & GORLIN, R.: An electrocardiographic, anatomic and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease. *Circulation* 1967; 35: 834.
129. FURUSE, A.; BRAWLEY, R. K. & GOFF, V.: Effects of isoproterenol, 1-norepinephrine and glucagon on myocardial gas tensions in animals with coronary artery stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1973; 65: 815.
130. COX, G. E. & WEXLER, B. C.: Platelet and fibrin thrombi in isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Fed. Proc.* 1968; 27: 413.
131. ROSENBLUM, I.; WOHL, A. & STEIN, A. A.: Studies in cardiac necrosis III. Metabolic effects of sympathomimetic amines producing cardiac lesions. *Toxic. Appl. Pharmac.* 1965; 7: 344.
132. WALKER, B. L. & KUMMEROW, F. A.: Erythrocyte fatty acid composition and apparent permeability to non-electrolytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1964; 115: 1099.
133. RONA, G.; CHAPPEL, C. I. & GAUDRY, R.: Effect of dietary sodium and potassium content on myocardial necrosis elicited by isoproterenol. *Lab. Invest.* 1961; 10: 892.
134. RONA, G.; CHAPPEL, C. I. & KAHN, D. S.: The significance of factors modifying the development of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am. Heart. J.* 1963; 66: 389.
135. LEHR, D.: Tissue electrolyte alterations in disseminated myocardial necrosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1969; 156: 344.
136. HATTORI, E.; YATSUKI, K.; MIYASAKI, T.; SATA, T. & NAKAMURA, M.: Adenine nucleotides of myocardium for rats treated with isoproterenol and or magnesium or potassium deficiency. *Jap. Heart. J.* 1969; 10: 218.
137. BLOOM, S. & DAVIS, L.: Calcium as a mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am. J. Path.* 1972; 69: 459.
138. YAROM, R.; BEN ISHAY, D. & ZINDER, O.: Myocardial cationic shifts induced by isoproterenol. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1972; 4: 559.
139. MUELLER, E.: Histochemical studies on experimental heart infarction in the rat. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 1966; 254: 439.
140. FLECKENSTEIN, A.; DÖRING, H. J. & LEDER, O.: The significance of high-energy phosphate exhaustion in the etiology of isoproterenol-induced cardiac necrosis, and its prevention by iproveratril, compound D600 or phenylamine. In Proceedings of the Second Annual Meeting of the International Study Group for Research in Cardiac Metabolism, eds. V. Zambotti e M. G. Arrigoni (Istituto Lombardo, Milão) p. 25 1970.
141. OSTADAL, B.; RYCHTEROVA, V. & POUPA, O.: Isoproterenol-induced acute cardiac necrosis in the turtle (*Testudo horsfieldi*). *Am. Heart. J.* 1968; 76: 645.
142. PILNY, J.; KIEFER, G. & SANDRITTER, W.: Die quantitative und qualitative Bestimmung des Herzmyosins in histologischen Schnitt mittels eines Polarizationsmikroskop. *Virchow's Arch. Zellpath.* 1969; 3: 359.
143. PELOUCH, V.; DEYL, Z. & POUPA, O.: Myosin aggregation in cardiac necroses induced by isoproterenol in rats. *Physiol. Bohemoslov* 1970; 19: 9.
144. MALLOV, S.: Effect of sympathomimetic drugs on protein synthesis in rat heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1973; 187: 482.
145. WOOD, W. Y.; LINDENMAYER, G. E. & SCHWARTZ, A.: Myocardial synthesis of ribonucleic acid. I. Stimulation by isoproterenol. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 1971; 3: 127.
146. BARKA, T.: Stimulation of DNA synthesis by isoproterenol in the salivary gland. *Exp. Cell. Res.* 1965; 39: 355.

147. BARKA, T.: Stimulation of protein and ribonucleic acid synthesis in rat submaxillary gland by isoproterenol. *Lab. Invest.* 1968; 18: 38.
148. MALAMUD, D. & MALT, R. A.: Stimulation of cell proliferation in mouse kidney by isoproterenol. *Lab. Invest.* 1971; 24: 140.
149. RONA, G. & KAHN, D. S.: Experimental studies on the healing of cardiac necrosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1969; 156: 177.
150. ELIOT, R. S. & TODD, G. L.: Stress-induced myocardial necrosis. *J. S. C. Med. Ass. Suppl.* (Feb.) 1976; 33.
151. JENNINGS, R. B.; BAUM, J. H. & HERDSON, D. B.: Fine structural changes in myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* 1965; 79: 135.
152. BARRETO NETTO, M.: Lesões renais e miocárdicas atribuíveis à alterações do metabolismo do potássio, nos distúrbios gastro-intestinais. *Arq. Bras. Med.* 1961; 51: 241.
153. BARRETO NETTO, M.: Lesões miocárdicas e renais atribuíveis a distúrbios do metabolismo do potássio, em caso de cirrose hepática. *Arq. Bras. Endocrin. Metab.* 1961; 10: 173.
154. MOLNAR, Z.; LARSEN, K. & SPARGO, B.: Cardiac changes in potassium depleted rat. *Arch. Path.* 1962; 74: 339.
155. PACKER, L.: Metabolic and structural states of mitochondria. III. Reversal of electron transport and mitochondrial swelling. *J. Biol. Chem.* 1962; 237: 1327.
156. IWATA, H.; FUJIMOTO, S.; NISHIKAWA, T. & HANO, K.: Pharmakologische Untersuchungen bei Thiaminmangel. I. Änderungen des Katecholamingehalts im Gewebe. *Experientia* 1968; 24: 378.
157. IWATA, H.; WATANABE, T.; NISHIKAWA, T. & OHASHI, M.: Effects of drugs on behavior, heart rate and catecholamine levels in thiamine-deficient rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1969; 6: 83.
158. IWATA, H.; NISHIKAWA, T. & FUJIMOTO, S.: Monoamine oxidase activities in tissues of thiamine-deficient rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1969; 21: 237.
159. IWATA, H.; NISHIKAWA, T. & BABA, A.: Catecholamine accumulation in tissues of thiamine-deficient rats after inhibition of monoamine oxidase. *Eur. J. Pharmacol.* 1970; 12: 253.
160. SHOEMAKER, W. J. & WURTMAN, R. J.: Perinatal undernutrition: accumulation of catecholamines in rat brain. *Science* 1971; 171: 1017.
161. HOELDTKE, R. D. & WURTMAN, R. J.: Excretion of catecholamines and catecholamine metabolites in kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nutr.* 1973; 26: 205.
162. PARRA, R. D.; SERRANO, P. & CHAVEZ, B.: Studies of daily urinary catecholamine excretion in kwashiorkor as observed in Mexico. In *Endocrine Aspects of Malnutrition*. Eds. L. I. Gardner e P. Amacher (The Kroc Foundation, Santa Ynez, California) p. 181. 1973.
163. EDOZIEN, J. C.; NIEHAUS, N. J. & SWITZER, B. R.: *Fed. Proc.*, 59th Ann. Mtg., 881.
164. ROSSI, M. A.; PISSAIA, O.; CURY, Y. & OLIVEIRA, J. S. M.: Noradrenaline levels and morphologic alterations of myocardium in experimental protein-calorie malnutrition. *J. Path.* 1980; 131: 83.
165. LIEBER, C. S.: Alcohol and the liver. In *Progress in Liver Diseases*. vol. II. Eds. H. Popper e F. Schaffner (Grune & Stratton, New York) p. 134. 1965.
166. LEEVY, C. M.; TAMBURRO, C. H. & ZETTERMAN, R.: Liver disease of the alcoholic. *Med. Clin. North Am.* 1975; 59: 909.

Pedido de separatas: Marcos A. Rossi  
 Departamento de Patologia  
 Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
 Universidade de São Paulo  
 14100 Ribeirão Preto, S.P.  
 Brasil