

Miocardopatias Tóxicas: Álcool, Anfetaminas e Anabolizantes

Toxic Cardiomyopathies: Alcohol, Amphetamines, and Anabolic Steroids

Humberto Villacorta,¹ Monica S. Avila,² Germano Emilio Conceição Souza,^{3,4,5} Simone Louise Savaris,^{3,6} Gustavo Arruda Braga,³ Wolney de Andrade Martins^{1,7}

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,² São Paulo, SP – Brasil

Hospital Alemão Oswaldo Cruz,³ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Regional de São José dos Campos,⁴ São José dos Campos, SP – Brasil

Hospital Regional do Litoral Norte,⁵ Caraguatatuba, SP – Brasil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Dasa Complexo Hospitalar de Niterói – Pesquisa Clínica,⁷ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

As miocardiopatias tóxicas incluem aquelas causadas pelo abuso de drogas, assim como quimioterápicos. Nesta revisão abordam-se as miocardiopatias secundárias ao alcoolismo, às anfetaminas e aos esteroides anabolizantes (EA), com foco na fisiopatologia, quadro clínico, tratamento e prognóstico. A miocardiopatia alcoólica é frequente e predomina no sexo masculino. É dose-dependente, com provável predisposição genética. As mulheres são susceptíveis em doses menores de ingestão de álcool. A doença varia de subclínica assintomática até a forma típica de miocardiopatia dilatada com disfunção sistólica e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). O diagnóstico é baseado na história e exclusão de outras etiologias. O tratamento é semelhante às outras formas de insuficiência cardíaca e o prognóstico depende da cessação do alcoolismo. O uso de anfetaminas tem aumentado assim como a incidência da miocardiopatia secundária. Os pacientes são majoritariamente jovens e masculinos. A fisiopatologia é multifatorial. O diagnóstico baseia-se na história. Na fase aguda há hiperatividade adrenérgica. O tratamento é semelhante às outras etiologias de ICFEr. Não raramente, pacientes evoluem para choque cardiogênico com necessidade de suporte circulatório e indicação de transplante cardíaco. A miocardiopatia secundária ao uso de EA ocorre geralmente em homens jovens. Os EA impactam o sistema cardiovascular de forma direta ou indireta, através de seus fatores de risco. Pode se apresentar desde assintomáticos até choque cardiogênico. É imperativa a descontinuação do EA e a instituição das terapias baseadas nas diretrizes, usualmente com remodelamento reverso e bom prognóstico.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Alcoólica; Anfetaminas; Anabolizantes; Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias.

Correspondência: Wolney de Andrade Martins

Universidade Federal Fluminense – Medicina Clínica – Rua Marques do Paraná, 303, Sexto Andar. CEP 24030-215, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: wolney_martins@hotmail.com

Artigo recebido em 23/03/2023, revisado em 03/04/2023, aceito em 03/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230014>

Introdução

As miocardiopatias tóxicas ou químicas compreendem grupo de doenças secundárias que acometem o miocárdio por mecanismos distintos. Incluem-se nesse grupo as miocardiopatias causadas pelo abuso de drogas lícitas e ilícitas e os fármacos de uso comum na prática clínica. Nesta revisão daremos ênfase às miocardiopatias secundárias ao alcoolismo, ao uso de anfetaminas e aos esteroides anabolizantes (EA).

Miocardiopatia alcoólica

Conceitos e histórico

Álcool etílico, também conhecido como etanol ou apenas “álcool”, é a droga mais consumida na história da humanidade.¹ Nos dias atuais, o consumo de álcool é elevado, tem distribuição global e há sinais de aumento do consumo tanto entre jovens como entre adultos, especialmente durante a pandemia de COVID-19.²⁻⁴ Os efeitos agudos e crônicos do álcool sobre diversos órgãos são características que tornam seu consumo excessivo prejudicial à saúde. O consumo elevado e prolongado acomete principalmente o fígado, órgão responsável por sua metabolização; o sistema gastrointestinal; o sistema nervoso central e periférico; e o sistema cardiovascular. Os efeitos do álcool sobre o coração podem levar, em estágios finais, a um fenótipo de miocardiopatia dilatada, com prejuízo da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) e insuficiência cardíaca (IC), quadro conhecido como miocardiopatia alcoólica (MCPa).

A MCPa foi inicialmente descrita em 1877 e o termo “doença cardíaca alcoólica” foi criado por Willian Mackenzie, em seu tratado “Study of the Pulse”, em 1902.^{5,6} De acordo com dados epidemiológicos, a MCPa representa uma das principais etiologias não isquêmicas de IC no mundo ocidental.⁶ O desenvolvimento da MCPa parece estar relacionado à quantidade de álcool ingerida diariamente e à duração do período de abuso do álcool. Embora a exata quantidade e tempo de abuso não estejam bem determinados, um consumo acima de 80 g/dia, por pelo menos 5 anos, está associado ao aumento do risco de desenvolver a miocardiopatia.⁶ A Tabela 1 mostra o volume de diversos tipos de bebidas alcoólicas equivalentes à dose padrão de álcool, de

Tabela 1 – Dose padrão de álcool de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)

Órgão	Cerveja / Chopp	Vinho	Destilados	Dose-padrão (álcool puro)
OMS	330 mL	100 mL	30 mL	10-12 g

*Considerando o teor alcoólico de uma cerveja 4%, vinho 12% e destilado 40%. Fonte: World Health Organization.⁷

acordo com a Organização Mundial da Saúde.⁷ Dose padrão é a unidade de medida que define a quantidade de etanol puro contido nas bebidas alcoólicas. Equivale, em geral, à mesma quantidade de álcool e corresponde a volumes diferentes, dependendo do teor alcoólico da bebida.

Epidemiologia

Em centros de referência para tratamento de alcoolismo, a prevalência de MCPa varia de 21% a 32% das miocardiopatias, mas pode ser maior em populações com elevada prevalência de alcoolismo.⁵⁻⁸ Há evidências de que muitos pacientes podem ter doença cardíaca subclínica. Em um estudo, necropsia de pacientes alcoólatras revelou sinais de miocardiopatia em pacientes sem manifestações clínicas de doenças cardíacas.^{5,9}

A prevalência de MCPa é maior nos homens devido à maior prevalência do alcoolismo no sexo masculino.⁵ No entanto, as mulheres atingem concentração máxima alcoólica maior que a dos homens para uma mesma quantidade de álcool ingerida. Isso ocorre, provavelmente, devido a maior proporção de água corporal nos homens e maior proporção

de gordura nas mulheres. Além disso, as mulheres têm menor quantidade de enzimas que metabolizam o álcool. Como resultado, as mulheres podem desenvolver MCPa mais precocemente e com menores doses diárias de ingestão de álcool, em comparação aos homens.^{5,10}

Fisiopatologia

Permanece bastante controversa a relação dos benefícios versus malefícios do álcool sobre o sistema cardiovascular.⁶ Estudos iniciais sugeriam benefícios cardiovasculares com a ingestão de doses moderadas, mas estudos recentes sugerem que mesmo quantidades pequenas podem ser prejudiciais.¹¹ Há predomínio na literatura recente que os malefícios são dose-dependente, mas ainda assim, não se deve recomendar consumo moderado de álcool para obtenção de benefícios cardiovasculares. Há evidências concretas de que o álcool pode ter efeito tóxico sobre o cardiomiócito^{6,12} por diversos mecanismos, como demonstrado na Figura 1. Consumo agudo de grande quantidade de álcool pode levar a inflamação e injúria miocárdica, detectadas por elevações de troponina.¹³ Arritmias cardíacas podem ocorrer, principalmente fibrilação atrial, situação conhecida como “holiday heart syndrome”, ou seja, a síndrome cardíaca do final de semana. O abuso crônico de álcool pode levar à hipertrofia, apoptose e necrose de miócitos, disfunção de estruturas intracelulares, alterações de proteínas contráteis e da homeostase do cálcio, degeneração mitocondrial e fibrose miocárdica. Como resultado, observa-se um fenótipo inicial de hipertrofia miocárdica, com evolução para miocardiopatia dilatada.⁶

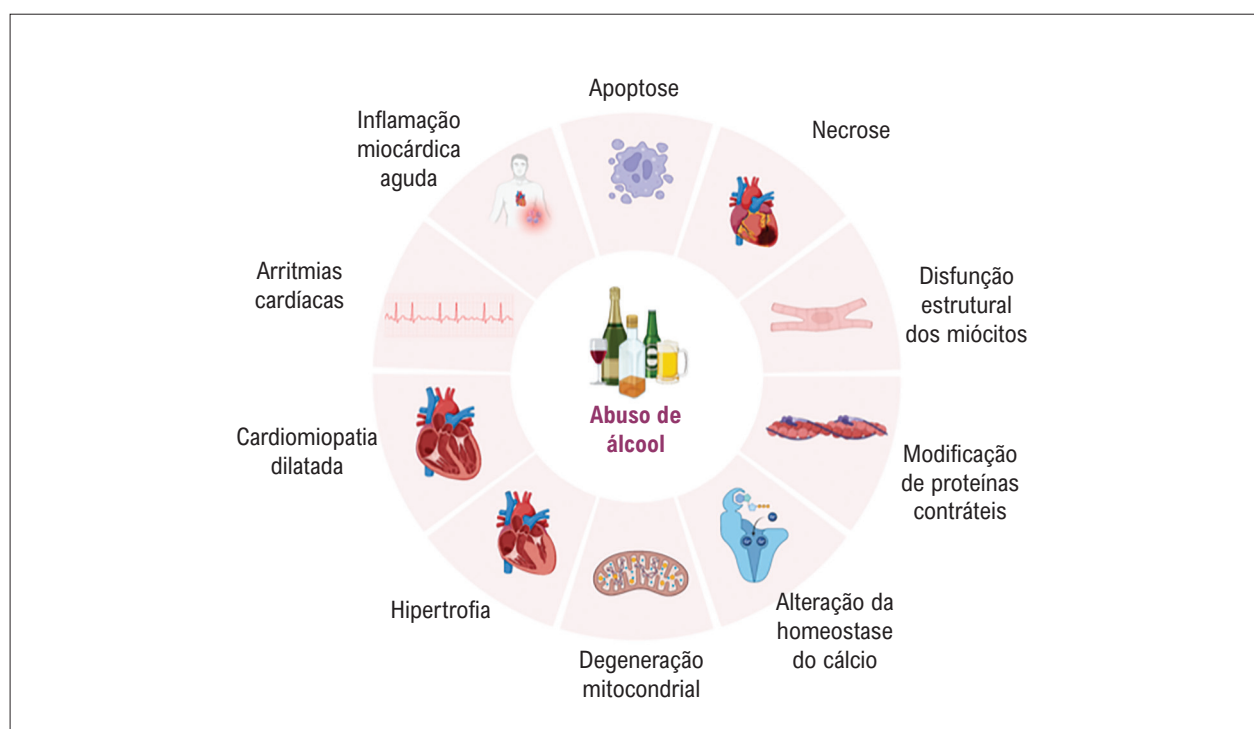


Figura 1 – Efeitos deletérios do álcool para o miocárdio. Fonte: Figura criada pelo autor, utilizando BioRender.com, sob autorização.

Embora os efeitos do álcool sobre o miocárdio estejam comprovados, parece haver uma predisposição genética para o desenvolvimento de MCPa.^{14,15} Em um estudo, o sequenciamento de genes relacionados à miocardiopatia dilatada realizado em 141 pacientes com MCPa, 716 pacientes com miocardiopatia dilatada de outras etiologias e 445 controles saudáveis, revelou que os pacientes com MCPa tinham mais variantes patogênicas em genes relacionados ao desenvolvimento de miocardiopatia dilatada como, por exemplo, a variante TTNtv, do que controles saudáveis.¹⁵ A frequência de variantes patogênicas foi similar entre MCPa e miocardiopatias dilatadas não alcoólicas. Pacientes com miocardiopatia dilatada com TTNtv e ingestão excessiva de álcool apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) 8,7% menor do que aqueles sem TTNtv ou ingestão excessiva de álcool. No entanto, pacientes com MCPa e TTNtv não diferiram daqueles sem TTNtv em resposta ao tratamento para IC. Estudos robustos adicionais são necessários para melhor elucidar o papel da genética.

Outros fatores ambientais, em conjunto com o álcool, poderiam contribuir para o desenvolvimento da miocardiopatia. Tanto o álcool, quanto seus metabólitos, como o acetaldeído, são comprovadamente tóxicos ao miocárdio.⁶ Outros fatores possivelmente envolvidos – embora sem comprovação definitiva – na gênese da MCPa são má nutrição, deficiência de tiamina, deficiência de eletrólitos e deficiência de selênio.⁶ Uma hipótese gerada por pesquisadores alemães relaciona a presença de aditivos antiespuma presentes na cerveja, como arsênio e cobalto, ao desenvolvimento de MCPa.⁶ Essa hipótese ganha força com o caso da “miocardiopatia dos bebedores de cerveja de Quebec”. Na década de 1960, houve uma epidemia de miocardiopatias no Canadá, em bebedores com elevado consumo de cerveja. O fenótipo era de uma miocardiopatia dilatada, mas tinha uma característica especial, que era a coloração arroxeada da pele e alta taxa de mortalidade inicial (42%). Além disso, era comum derrame pericárdico e IC de baixo débito. Essa miocardiopatia desapareceu quando as cervejarias interromperam a prática de adicionar cobalto à cerveja, para estabilizar a formação de espuma.⁵

História natural e quadro clínico

A história natural não é completamente entendida devido à ausência de coortes com longo seguimento, período inicial assintomático e questões sociais, que levam os indivíduos a esconderem seu problema de alcoolismo nas fases iniciais. Na fase final, temos um padrão de miocardiopatia dilatada, com disfunção sistólica do VE. A progressão da doença da fase cardíaca normal até a fase dilatada ainda não é bem compreendida. Alguns estudos sugerem uma fase inicial com fenótipo de hipertrofia e disfunção diastólica.^{16,17} De fato, disfunção diastólica é encontrada em cerca de 30% dos casos de indivíduos com história de abuso crônico de álcool, na ausência de disfunção sistólica ou hipertrofia de VE, correlacionando-se com a duração e quantidade de álcool consumida.^{6,17} No entanto, outros autores encontraram a dilatação ventricular como alteração mais precoce.¹⁸

Os indivíduos podem ser assintomáticos em uma fase inicial. Infelizmente os sintomas surgem em estágio adiantado da lesão cardíaca. Os sintomas e sinais são os clássicos da IC e não diferem de IC de outras etiologias. Os sintomas cardíacos podem vir acompanhados de sinais de comprometimento hepático, má nutrição e distúrbios neurológicos.^{5,6}

Diagnóstico e prognóstico

Até o presente, não existe um aspecto clínico ou histológico típico de MCPa. O diagnóstico é basicamente de exclusão, feito com base na história clínica. Uma história de abuso crônico de álcool na ausência de outras etiologias de miocardiopatia dilatada sugere o diagnóstico de MCPa.^{5,6} Os achados na radiografia do tórax são os mesmos de outras causas de miocardiopatias, como cardiomegalia, congestão pulmonar e derrame pleural.⁶ O ECG também não é típico e pode conter alterações de segmento ST e onda T, baixa voltagem na presença de grande fibrose, bloqueios de ramo e arritmias cardíacas. Biomarcadores, como peptídeos natriuréticos e troponinas de alta sensibilidade podem estar elevados e devem ser interpretados da mesma forma que para outras etiologias de IC. O ecocardiograma pode contribuir para a exclusão de outras causas de IC e define o padrão fenotípico de hipertrofia, dilatação, disfunção diastólica ou disfunção sistólica do VE, que podem preceder o aparecimento de sintomas. A ressonância magnética cardíaca pode mostrar áreas de realce tardio, indicando fibrose miocárdica (Figura 2). Apesar de não haver um padrão específico de MCPa em imagens de ressonância cardíaca, ela pode ser útil para excluir outras etiologias. A melhora da função cardíaca com a abstinência ao álcool fortalece o diagnóstico de MCPa.

A MCPa parece ter melhor prognóstico que a miocardiopatia dilatada idiopática.¹⁹ A evolução depende em grande parte da abstinência ao álcool.^{17,20} Sugerimos observar os casos clínicos apresentados na sequência, com suas diferentes evoluções, de acordo com a suspensão ou manutenção do consumo de álcool.

Em um estudo, observou-se melhora da função cardíaca em pacientes em total abstinência ou nos que reduziram a quantidade de consumo para < 60 g de álcool por dia. Por outro lado, a função cardíaca se deteriorou na maioria dos pacientes que não mudaram seu padrão de consumo alcoólico.²⁰ Em uma das maiores coortes de pacientes com MCPa, um terço dos pacientes morreu ou necessitou de transplante cardíaco; um terço apresentou estabilidade da doença; e um terço apresentou recuperação da função cardíaca.¹⁹ Os preditores de eventos cardiológicos graves foram ausência de prescrição de betabloqueadores, fibrilação atrial e largura do QRS > 120 ms.

Tratamento

A abstinência ao álcool é a base do tratamento da MCPa.^{5,6,17,20} Pode ser necessário o uso de medicamentos que diminuam a compulsão por álcool.^{21,22} Em serviços especializados no controle do abuso de álcool, abstinência completa é alcançada em 50% a 60% dos casos.³ A síndrome de IC deve ser tratada da mesma forma que em outras etiologias.^{5,6} Assim, estão indicados betabloqueadores,

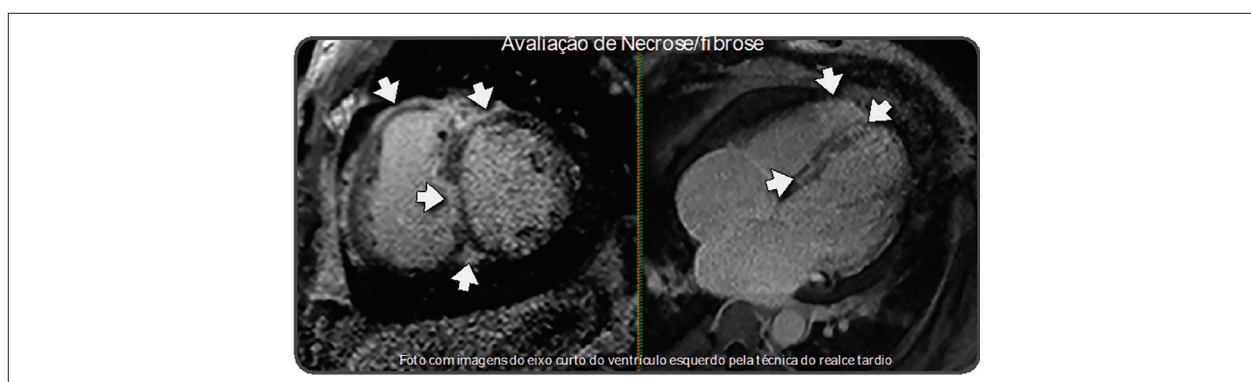


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca de paciente portador de miocardiopatia alcoólica, com insuficiência cardíaca estágio D. Observar presença de realce tardio (setas) indicando extensa fibrose. Fonte: acervo do autor.

inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores de receptor de angiotensina, espironolactona e diuréticos em casos de congestão. Digoxina pode ser usada como segunda linha de tratamento. Novos medicamentos, como sacubitril/valsartana e inibidores de SGLT2, embora não testados especificamente no contexto das miocardiopatias, parecem ser benéficos.^{23,24} No estudo PARADIGM-HF,²³ em que sacubitril/valsartana foi comparado ao enalapril, 158 pacientes eram portadores de MCPa e tiveram benefícios semelhantes às outras etiologias. Já em relação aos inibidores de SGLT2, demonstrou-se que a empagliflozina reduz a injúria miocárdica induzida pelo álcool, através da inibição da apoptose mitocondrial.²⁴

Pacientes com deficiências nutricionais podem necessitar de correções dessas anormalidades, com reposição de vitaminas e administração de minerais como selênio e zinco.⁵

Caso clínico 1

Paciente de 53 anos de idade, do sexo masculino, com quadro de IC estágio C, de etiologia alcoólica. No ano de 2015, o paciente teve 3 internações por IC descompensada em 6 meses, classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA). O ECG após tratamento inicial mostrava ritmo sinusal, frequência cardíaca (FC) de 88 bpm, bloqueio incompleto do ramo esquerdo e bloqueio atrioventricular de primeiro grau (Figura 3). Nesse momento já em uso de carvedilol em dose máxima. O ecocardiograma mostrava grave disfunção sistólica do VE, com FEVE calculada pelo método de Simpson de 15% (Figura 4). NT-proBNP na primeira consulta no ambulatório foi de 2.800 pg/mL. O paciente conseguiu obter abstinência completa do álcool. Foi medicado com carvedilol e atingiu dose máxima, sem complicações; maleato de enalapril 10 mg de 12/12 horas; espironolactona 25 mg/dia; e furosemida, com doses iniciais mais elevadas, tendo sido reduzida posteriormente para 40 mg/dia. Como permanecia com FC de 88 bpm, apesar de dose máxima de carvedilol, foi iniciado ivabradina 5 mg de 12/12 horas. Apresentou evolução favorável, com controle adequado da FC, melhora de classe funcional, melhora da dispneia e regressão do edema de membros inferiores e sem hospitalização nos 4 anos seguintes. Houve queda do NT-proBNP para 1.200 pg/mL

após 6 meses e para 450 pg/mL em um ano. Ecocardiograma feito em 2019, 4 anos após o tratamento, mostrou melhora da função miocárdica de VE, com FEVE de 41%. Atualmente encontra-se em classe funcional II da NYHA.

Caso clínico 2

Homem de 42 anos, com quadro de IC e história de alcoolismo crônico. Fazia uso excessivo de álcool desde os 20 anos de idade. Na primeira consulta no ambulatório estava em classe funcional IV da NYHA, com ortopneia, edema de membros inferiores (+++/4+), turgência jugular patológica, hepatomegalia e ascite moderada. ECG mostrava ritmo sinusal, eixo elétrico ÂQRS desviado para a esquerda e discretas ondas Q em DII, DIII e aVF. Tinha angiocoronariografia prévia com coronárias epicárdicas livres de lesões obstrutivas. Ecocardiograma mostrava diâmetros diastólico e sistólico do VE de 63 mm e 57 mm, respectivamente, com FEVE de 21%. Apresentou NT-proBNP de 8.426 pg/mL. Foi medicado com carvedilol e chegou à dose máxima de 25 mg de 12/12 horas; maleato de enalapril 10 mg de 12/12 horas; espironolactona 25 mg/dia; e furosemida. Houve melhora da classe funcional e regressão do edema de membros inferiores. O paciente evoluiu favoravelmente por 6 meses, em classe funcional II da NYHA e queda do NT-proBNP para 3.900 pg/mL. Em consulta no 9º mês de acompanhamento, apresentou piora do quadro, com piora da classe funcional e retorno do edema de membros inferiores. Família informou má adesão ao tratamento devido à recaída no consumo excessivo de álcool. Evoluiu com IC refratária, tendo sido hospitalizado, e faleceu nessa hospitalização.

Miocardiopatia por anfetaminas

Introdução

Anfetaminas são drogas sintéticas que agem diretamente no sistema nervoso central, estimulando a sua atividade. Exemplos de anfetaminas são a metanfetamina e a metilenodioximetanfetamina, também conhecida por MDMA ou “ecstasy”. O uso dessas drogas estimulantes tem aumentado nos últimos anos.²⁵ Estima-se que 34 milhões de

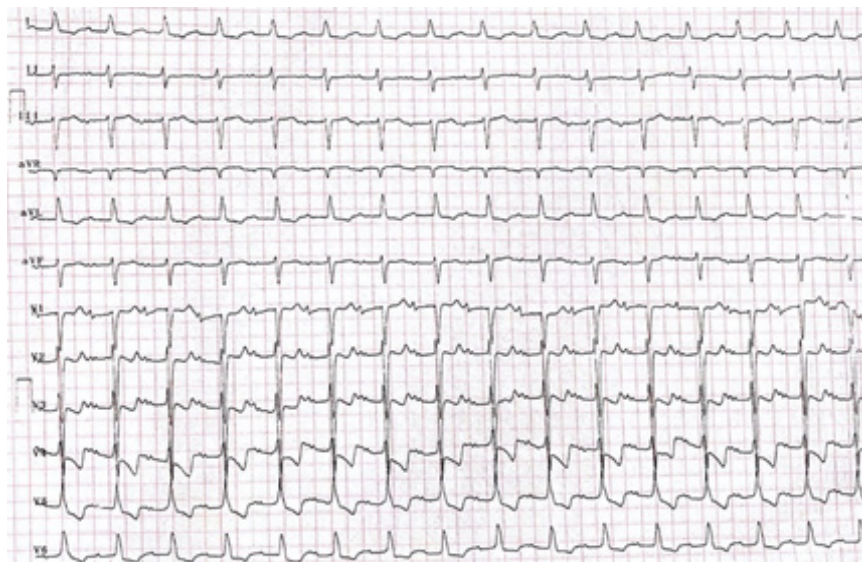


Figura 3 – Eletrocardiograma de portador de miocardiopatia alcoólica e insuficiência cardíaca estágio C evidenciando ritmo sinusal, frequência cardíaca de 88 bpm, bloqueio do ramo esquerdo incompleto e bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Nesse momento, paciente já estava medicado para insuficiência cardíaca, incluindo dose máxima de carvedilol. Fonte: acervo do próprio autor.

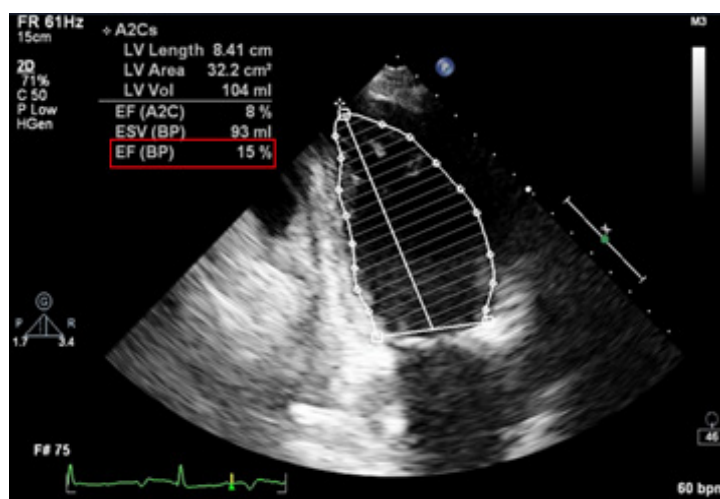


Figura 4 – Ecocardiograma transtorácico de paciente portador de miocardiopatia alcoólica e insuficiência cardíaca estágio C. Fonte: acervo do próprio autor.

peessoas usaram anfetaminas em 2020, representando 0,7% da população global. Quantidades recordes de anfetaminas foram apreendidas em 2020 em nível global, dominadas pela metanfetamina, além do aumento significativo no número de pessoas em tratamento para distúrbios das metanfetaminas na América do Norte nos últimos anos.²⁶

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morte, tendo sido encontradas em até 75% dos abusadores de metanfetaminas.²⁷ Elas incluem hipertensão arterial maligna, arritmias, dissecção de aorta, infarto do miocárdio

secundário a vasoespasmos, acidente vascular cerebral e miocardiopatia.²⁸

A incidência da cardiopatia induzida por metanfetamina aumentou de 1,8% para 5,6%, sendo que esses pacientes tendem a ser mais jovens e majoritariamente masculinos.²⁹

Fisiopatologia

A fisiopatologia da miocardiopatia associada à metanfetamina é multifatorial, com danos miocárdicos

diretos e indiretos caracterizados pelo aumento de produção de radicais livres promovendo estresse oxidativo, apoptose celular, disfunção mitocondrial, alteração da expressão genética e defeitos intracelulares da homeostase do cálcio.³⁰ A Figura 5 resume alguns mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento da cardiopatia induzida pelas metanfetaminas.

Diagnóstico

O quadro clínico dos pacientes geralmente se apresenta com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Um estudo analisou as características clínicas de pacientes com cardiopatia induzida por metanfetaminas e encontrou uma população jovem, com média de idade de 30,3 anos e 93% do sexo masculino. Oitenta e três por cento se encontrava em classe funcional III ou IV da NYHA. Outros sinais e sintomas incluíram *angina pectoris*, palpitações, tosse e hemoptise. Foram relatados nesse estudo um episódio de choque cardiogênico, um caso de endocardite infecciosa e um paciente com acidente vascular cerebral. A maioria dos pacientes utilizavam outras drogas ilícitas associadas à metanfetamina tais como maconha, heroína e cocaína.³¹

Os principais achados eletrocardiográficos foram as taquiarritmias, ademais foram descritos outros achados como o desvio do eixo elétrico para direita; a inversão da onda T na parede lateral; a onda P pulmonale; a hipertrofia ventricular esquerda; o prolongamento do intervalo QT, entre outros.³²

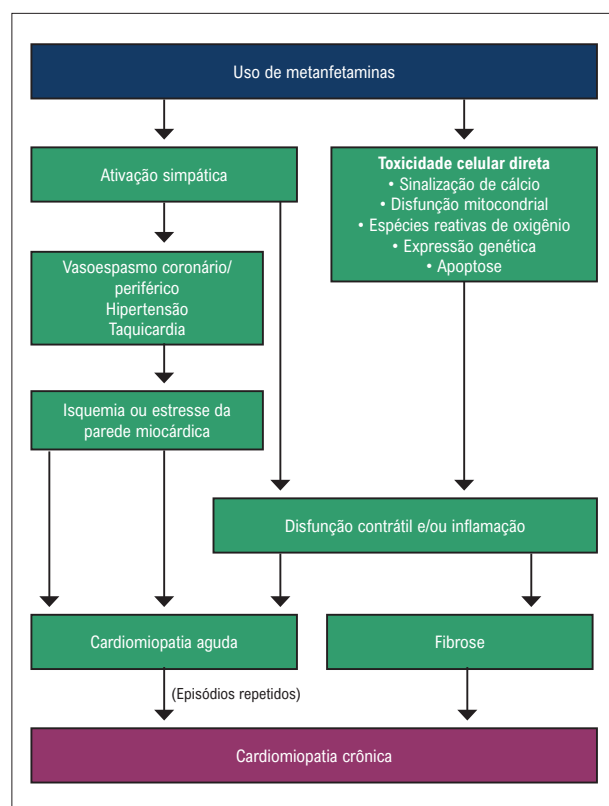


Figura 5 – Fisiopatologia da miocardiopatia pelas anfetaminas. Adaptado de Reddy et al.³⁰

Dentre os biomarcadores, o BNP e o NT-proBNP geralmente estão elevados nessa população e relacionados com a gravidade da ICFEr. A disfunção ventricular é a alteração mais evidente ao ecocardiograma, muitas vezes com disfunção muito grave e dilatação ventricular esquerda. Outro achado encontrado é a dilatação de átrio esquerdo e de ventrículo direito. A função ventricular pode estar comprometida também. Alguns pacientes apresentaram trombos em ventrículos, e o derrame pericárdico e pleural podem ser comuns, com frequência aferida entre 40% e 50% dos casos.³¹

Comparando os achados ecocardiográficos de jovens adultos com outras miocardiopatias dilatadas, pacientes com cardiopatia induzida por metanfetamina apresentaram átrio esquerdo e ventrículo direito significativamente maiores; menor FEVE; e maior frequência de regurgitação mitral.³³

Não há consenso sobre os critérios diagnósticos para miocardiopatia secundária às anfetaminas. Pacientes com quadro clínico de ICFEr, jovens, com antecedentes de abuso de drogas deveriam ter uma análise da urina para rastreamento. Uma avaliação das artérias coronárias deve ser realizada para descartar doença arterial coronariana aterosclerótica e a ressonância magnética cardíaca também pode ser útil para afastar outras etiologias como as doenças de depósito, as miocardites, a amiloidose, entre outras.³⁴

Tratamento

Na fase aguda da intoxicação o paciente se encontra com uma ativação adrenérgica exacerbada podendo estar associada à crise hipertensiva. Benzodiazepínicos podem atenuar a agitação e o estímulo simpático.³⁵ Pacientes em choque cardiogênico podem necessitar de algum suporte circulatório mecânico de curta duração como ponte para decisão ou recuperação. A terapia otimizada para ICFEr deve ser administrada aos pacientes crônicos conforme o preconizado nas diretrizes.³⁶ Visto que a incidência de complicações trombóticas é comum nesses pacientes, a anticoagulação deve ser realizada, mas não existe um consenso sobre o tempo da mesma.³⁴

Esses pacientes não são candidatos ao transplante cardíaco até estarem em abstinência por 6 meses.³⁷ Entretanto, eles podem ser candidatos a um dispositivo de longa duração como ponte para candidatura até o cumprimento do período de abstinência.

Desfechos

Foi relatado que a IC secundária à metanfetamina é uma forma mais grave de cardiomiopatia, com FEVE gravemente reduzida com ventrículo esquerdo mais dilatado,³⁸ com uma maior associação à readmissão hospitalar. Um estudo reportou reinternação de 57%, em pelo menos uma vez, durante o acompanhamento médio de 17,7 meses, a maioria dentro de 3 meses após a alta.³⁹ Os preditores de rehospitalizações por IC incluíram redução na FEVE, elevações na pressão sistólica da arterial pulmonar, acidente vascular cerebral e transtornos de humor ou ansiedade.⁴⁰

A chance de recuperação da função cardíaca e dos sintomas foi significativamente maior nos pacientes que

interromperam o abuso das metanfetaminas, com incidência menor de morte, acidente vascular cerebral não fatal e readmissões hospitalares por IC.³¹

Miocardiopatia por esteroides anabolizantes

Introdução

Os esteroides anabolizantes (EA) são drogas química e farmacologicamente relacionadas à testosterona, que têm como efeito principal o desenvolvimento da massa muscular. O termo anabolizante se refere a um hormônio ou substância capaz de potencializar o crescimento de tecidos como o músculo esquelético, por exemplo.⁴¹ A testosterona foi bioquimicamente descrita e sintetizada no início da década de 1930 e uma série de variações sintéticas foram produzidas a partir de então. O uso da testosterona ou de outros EA por atletas teve início nos anos 1940 a 1950 e tem crescido consideravelmente. Os dados atuais mostram que o uso de EA não está restrito aos "bodybuilders" ou aos atletas de alto rendimento. Além dos atletas de competição, percebe-se o crescimento do uso em não atletas, com maior prevalência entre indivíduos do gênero masculino.^{41,42} Estima-se que cerca de 4 milhões de pessoas façam uso de EA somente nos Estados Unidos da América.⁴³ No Brasil, um estudo revelou que a prevalência do uso de EA pode variar de 2,1% a 31,6%, a depender da coorte estudada, sendo esses números mais altos obtidos em estudo realizado entre estudantes e professores de educação física.⁴⁴ Atletas e não atletas utilizam EA com objetivo de melhorar sua performance, aumentar a força e a massa muscular, porém essas substâncias podem causar efeitos adversos em diferentes órgãos e tecidos, incluindo o sistema nervoso central, o fígado

e o sistema cardiovascular.^{45,46} O padrão de uso varia muito em diferentes grupos, a depender do tipo de substância utilizada, rotas de administração, dosagens, padrões cíclicos, duração e associação de outras drogas.

Efeitos no sistema cardiovascular

Numerosos relatos de casos têm sido descritos associando o uso de EA com eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte. Ademais, dados demonstrando aumento dos níveis pressóricos, alteração do perfil lipídico com aumento do colesterol total e do LDL-colesterol e a redução dos níveis de HDL-colesterol, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção ventricular sistólica e diastólica têm sido reportados. O uso prolongado de EA pode também resultar em aumento da resistência vascular periférica, hipertrofia ventricular dose-dependente e piora da contratilidade miocárdica.^{41,42,45,46} Um resumo dos efeitos dos EA sobre o sistema cardiovascular⁴⁷ está apresentado na Figura 6.

Fisiopatologia

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos negativos no sistema cardiovascular ainda não são muito bem compreendidos. Já foram descritos dentre os possíveis mecanismos o dano direto sobre os miócitos e as células endoteliais, a redução dos níveis de cálcio intracelular e o aumento de fatores de apoptose. Sugere-se também que os EA tenham um efeito negativo no sistema de vasodilatação relacionado ao óxido nítrico, contribuindo para a ocorrência da vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica.^{42,46,48}

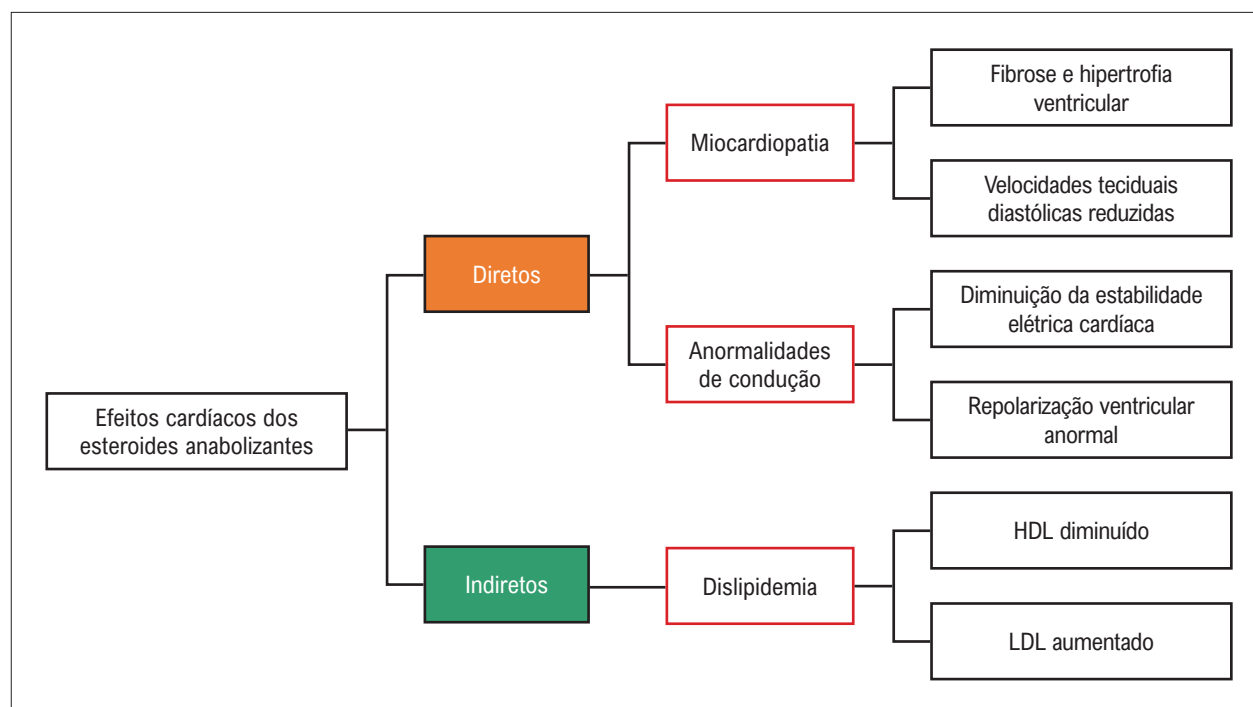


Figura 6 – Efeitos dos esteroides anabolizantes sobre o sistema cardiovascular. Fonte: adaptado de Milevski SV.

Dentre os casos de atletas jovens e saudáveis que tiveram efeitos adversos por consequência do abuso de EA, os eventos cardiovasculares mais frequentes incluem infarto agudo do miocárdio, morte súbita, fibrilação atrial, fibrilação ventricular e o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada.^{45,48}

Tratamento e prevenção de miocardiopatia por esteroides anabolizantes

O abuso de EA pode ser uma causa de miocardiopatia e pode cursar com disfunção sistólica grave do ventrículo esquerdo. Felizmente, na maioria das vezes é possível reverter a disfunção – pelo menos de forma parcial – após a suspensão do uso dos anabolizantes.⁴⁵ O tratamento dos pacientes que se apresentam com IC por EA deve seguir as atuais recomendações das diretrizes.³⁶ O conhecimento dos riscos cardiovasculares associados ao uso destas substâncias é essencial para a suspeita diagnóstica e o seu tratamento adequado. Nos casos de cardiopatia relacionada aos EA, a suspensão do uso da substância é fundamental para a reversão do quadro. Assim, esforços devem ser feitos para educar profissionais da saúde, em especial professores de educação física e a população como um todo sobre os efeitos prejudiciais do uso destas substâncias e reforçar que a melhor forma de evitar as complicações é não usar EA de forma inadvertida, sem que haja indicação médica.

Referências

1. Klatsky AL. Alcohol and Cardiovascular Diseases: A Historical Overview. *Ann NY Acad Sci.* 2002;957:7-15. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02901.x.
2. Moure-Rodriguez L, Carbia C, Lopez-Caneda E, Varela M, Cadaveira FC, Caamaño-Isorna F. Trends in Alcohol Use among Young People According to the Pattern of Consumption on Starting University: A 9-Year Follow-Up Study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0193741. doi: 10.1371/journal.pone.0193741.
3. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients.* 2020;12(2):572. doi: 10.3390/nu12020572.
4. Organisation for Economic Cooperation and Development. The Effect of COVID-19 on Alcohol Consumption, and Policy Responses to Prevent Harmful Alcohol Consumption [Internet]. Paris: OECD; 2021 [cited 2023 12 May]. Available from: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses>.
5. George A, Figueredo VM. Alcoholic Cardiomyopathy: A Review. *J Card Fail.* 2011;17(10):844-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.008.
6. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, Sestito L, Antonelli M, d'Angelo C, et al. Alcoholic Cardiomyopathy: What is Known and What is Not Known. *Eur J Intern Med.* 2017;43:1-5. doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.014.
7. World Health Organization. Self-Help Strategies for Cutting Down or Stopping Substance Use: A Guide [Internet]. Geneva: WHO; 2010 [cited 2023 12 May]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44322/9789241599405_eng.pdf
8. Regan TJ. Alcohol and the Cardiovascular System. *JAMA.* 1990;264(3):377-81. doi: 10.1001/jama.1990.03450030101041.
9. Davidson DM. Cardiovascular Effects of Alcohol. *West J Med.* 1989;151(4):430-9.
10. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth MEJ. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. *Alcohol* 1999;34:894-902.
11. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, et al. Association of Habitual Alcohol Intake with Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e223849. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.3849.
12. Klatsky AL. Alcohol and Cardiovascular Diseases: Where do We Stand Today? *J Intern Med.* 2015;278(3):238-50. doi: 10.1111/joim.12390.
13. Waszkiewicz N, Szulc A, Zwierz K. Binge Drinking-Induced Subtle Myocardial Injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37(8):1261-3. doi: 10.1111/acer.12208.
14. Yamada T, Nomura S. Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12522. doi: 10.3390/ijms222212522.
15. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchia J, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2293-302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.
16. Kupari M, Koskinen P, Suokas A, Venttilä M. Left Ventricular Filling Impairment in Asymptomatic Chronic Alcoholics. *Am J Cardiol.* 1990;66(20):1473-7. doi: 10.1016/0002-9149(90)90537-b.
17. Rajzer M, Mertyna P, Betkowska-Korpala B, Kawecka-Jaszcz K. The Effect of Chronic Alcohol Consumption on Systolic and Diastolic Left Ventricular Function. *Przegl Lek.* 2004;61(9):895-901.
18. Lazarević AM, Nakatani S, Nesković AN, Marinković J, Yasumura Y, Stojčić D, 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(6):1599-606. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00565-9.
19. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, et al. Natural History and Prognostic Factors in Alcoholic Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2015;3(1):78-86. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.014.
20. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, Paré JC, Sacanella E, Urbano-Márquez A, et al. The Effect of Controlled Drinking in Alcoholic

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados E Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Villacorta H, Avila MS, Souza GEC, Savaris SL, Braga GA, Martins WA; Redação do manuscrito: Villacorta H, Avila MS, Souza GEC, Savaris SL, Braga GA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- Cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;136(3):192-200. doi: 10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00007.
21. Mirijello A, Caputo F, Vassallo G, Rolland B, Tarli C, Gasbarrini A, et al. GABAB Agonists for the Treatment of Alcohol Use Disorder. *Curr Pharm Des.* 2015;21(23):3367-72. doi: 10.2174/1381612821666150619091858.
22. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How Many Cravings? Pharmacological Aspects of Craving Treatment in Alcohol Addiction: A Review. *Neuropsychobiology.* 2005;51(2):59-66. doi: 10.1159/000084161.
23. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):457-65. doi: 10.1016/j.jchf.2019.02.015.
24. Tian G, Yu Y, Deng H, Yang L, Shi X, Yu B. Empagliflozin Alleviates Ethanol-Induced Cardiomyocyte Injury Through Inhibition of Mitochondrial Apoptosis via a SIRT1/PTEN/Akt Pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(6):837-45. doi: 10.1111/1440-1681.13470.
25. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2017: Trends and Developments, Publications Office of the European Union [Internet]. Luxembourg: EMCDDA; 2017 [cited 2023 12 May]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017_en
26. United Nations. Offices on Drugs and Crime. World Drug Report 2022 [Internet]. New York: United Nations; 2022 [cited 2023 12 May]. Available from: <https://www.unodc.org/unodc/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>.
27. Paratz ED, Cunningham NJ, MacIsaac AI. The Cardiac Complications of Methamphetamines. *Heart Lung Circ.* 2016;25(4):325-32. doi: 10.1016/j.hlc.2015.10.019.
28. Won S, Hong RA, Shohet RV, Seto TB, Parikh NI. Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2013;36(12):737-42. doi: 10.1002/clc.22195.
29. Sliman S, Waalen J, Shaw D. Methamphetamine-Associated Congestive Heart Failure: Increasing Prevalence and Relationship of Clinical Outcomes to Continued Use or Abstinence. *Cardiovasc Toxicol.* 2016;16(4):381-9. doi: 10.1007/s12012-015-9350-y.
30. Reddy PKV, Ng TMH, Oh EE, Moady G, Elkayam U. Clinical Characteristics and Management of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(11):e016704. doi: 10.1161/JAHA.120.016704.
31. Schürer S, Klingel K, Sandri M, Majunke N, Besler C, Kandolf R, et al. Clinical Characteristics, Histopathological Features, and Clinical Outcome of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2017;5(6):435-45. doi: 10.1016/j.jchf.2017.02.017.
32. Paratz ED, Zhao J, Sherwen AK, Scarlato RM, MacIsaac AI. Is an Abnormal ECG Just the Tip of the ICE-berg? Examining the Utility of Electrocardiography in Detecting Methamphetamine-Induced Cardiac Pathology. *Heart Lung Circ.* 2017;26(7):684-9. doi: 10.1016/j.hlc.2016.11.005.
33. Ito H, Yeo KK, Wijetunga M, Seto TB, Tay K, Schatz IJ. A Comparison of Echocardiographic Findings in Young Adults with Cardiomyopathy: With and Without a History of Methamphetamine Abuse. *Clin Cardiol.* 2009;32(6):E18-22. doi: 10.1002/clc.20367.
34. Schwarzbach V, Lenk K, Laufs U. Methamphetamine-Related Cardiovascular Diseases. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):407-14. doi: 10.1002/ehf2.12572.
35. Morrison LK, Kromm J, Gaudet J, Zuege D, Button B, Warshawski F, et al. Rescue Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy in Methamphetamine Toxicity. *CJEM.* 2018;20(S2):S14-S19. doi: 10.1017/cem.2017.356.
36. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
37. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier JL Jr, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-89. doi: 10.5935/abc.20180153.
38. Bhatia HS, Nishimura M, Dickson S, Adler E, Greenberg B, Thomas IC. Clinical and Echocardiographic Outcomes in Heart Failure Associated with Methamphetamine Use and Cessation. *Heart.* 2021;107(9):741-7. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317635.
39. Kueh SA, Gabriel RS, Lund M, Sutton T, Bradley J, Kerr AJ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Amphetamine-Associated Cardiomyopathy in South Auckland, New Zealand. *Heart Lung Circ.* 2016;25(11):1087-93. doi: 10.1016/j.hlc.2016.03.008.
40. Thomas IC, Nishimura M, Ma J, Dickson SD, Alshawabkeh L, Adler E, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Heart Failure and Methamphetamine Abuse. *J Card Fail.* 2020;26(3):202-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.10.002.
41. Bhasin S, Hatfield DL, Hoffman JR, Kraemer WJ, Labotz M, Phillips SM, et al. Anabolic-Androgenic Steroid Use in Sports, Health, and Society. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(8):1778-94. doi: 10.1249/MSS.0000000000002670.
42. Angell P, Chester N, Green D, Somauroo J, Whyte G, George K. Anabolic Steroids and Cardiovascular Risk. *Sports Med.* 2012;42(2):119-34. doi: 10.2165/11598060-000000000-00000.
43. Pope HG Jr, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The Lifetime Prevalence of Anabolic-Androgenic Steroid Use and Dependence in Americans: Current Best Estimates. *Am J Addict.* 2014;23(4):371-7. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12118.x.
44. Abrahim OS, Sousa EC, Santos AM. Prevalence of the Use of Anabolic-Androgenic Steroids in Brazil: A Systematic Review. *Subst Use Misuse.* 2014;49(9):1156-62. doi: 10.3109/10826084.2014.903750.
45. Ahlgrim C, Guglin M. Anabolics and Cardiomyopathy in a Bodybuilder: Case Report and Literature Review. *J Card Fail.* 2009;15(6):496-500. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.12.014.
46. Hassan NA, Salem MF, Sayed MA. Doping and Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Heart: Histological, Ultrastructural, and Echocardiographic Assessment in Strength Athletes. *Hum Exp Toxicol.* 2009;28(5):273-83. doi: 10.1177/0960327109104821.
47. Milevski SV, Sawyer M, La Gerche A, Paratz E. Anabolic Steroid Misuse is an Important Reversible Cause of Cardiomyopathy: A Case Report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6(7):ytac271. doi: 10.1093/ehjcr/ytac271.
48. Bond P, Smit DL, Ronde W. Anabolic-Androgenic Steroids: How do they Work and What are the Risks? *Front Endocrinol.* 2022;13:1059473. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473.

