

Dissertação
ESTUDO DOS NÍVEIS CORPORAIS DE FERRO E
CÁLCIO DURANTE O CONSUMO CRÔNICO DE
ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA
CARDIOVASCULAR

Adriana Maria Cirolini

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia**

**ESTUDO DOS NÍVEIS CORPORAIS DE FERRO E
CÁLCIO DURANTE O CONSUMO CRÔNICO DE
ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA
CARDIOVASCULAR**

Autor: Adriana M^a Cirolini

Orientador: Prof. Dr. Andrés Delgado Cañedo

*Dissertação submetida como requisito
para obtenção do grau de Mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia, da Fundação
Universitária de Cardiologia / Instituto de
Cardiologia do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre
2010

C578e Cirolini, Adriana Maria.
Estudo dos níveis corporais de ferro e cálcio durante o consumo crônico
de álcool e seus efeitos no Sistema Cardiovascular / Adriana Maria Cirolini;
orientação [por] Andrés Delgado Cañedo – Porto Alegre, 2010.

75 f ; tab.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Cardiologia do Rio
Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia -
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2010.

1.Alcoolismo.2.Sobrecarga de ferro.3.Cardiopatia.
I. Andrés Delgado Cañedo.II.Título.

CDU: 616.12:178.1

Bibliotecária Responsável: Marlene Tavares Sodré da Silva
CRB 10/1850

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Andrés Delgado Cañedo, pelos ensinamentos, dedicação e o apoio transmitidos no decorrer deste período.

Aos colaboradores deste estudo, Lucinara Dada Dias, Alexandre Luz de Castro e Prof. Dr. Iran Castro, pelo apoio e auxílio para desenvolver as atividades pertinentes à pesquisa.

Aos colegas de trabalho, aos amigos e familiares que ofereceram incentivos e amparo para a concretização dessa etapa em minha vida.

AGRADECIMENTO

A DEUS, força espiritual, que faz suportar todas as dificuldades da vida;

A minha querida FAMÍLIA, que mesmo longe em distância, sempre perto para me oferecer apoio e me fazendo levantar nas horas que faltaram coragem para enfrentar os desafios;

Ao amor da minha vida, Giovani Pereira da Costa, com sua eterna paciência e maneira divertida de encarar as dificuldades, sempre estava ao meu lado me fortalecendo e incentivando para concretização deste ideal;

Ao meu orientador, Dr. Andrés Delgado Cañedo, pela dedicação, paciência com as dúvidas e retornos intermináveis de e-mails encaminhados, pela sua confiança na concretização deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Iran Castro pelo incentivo e apoio na realização desta pesquisa;

À Lucinara Dada Dias e Alexandre Luz de Castro pela sua amizade e companheirismo, dedicação e auxílio na pesquisa;

A minha amiga Renata Geremia que, sempre companheira para viagens às aulas, oferecia sua amizade, troca de experiência e força para enfrentarmos os obstáculos;

Aos amigos Laura e Fabrício Ranzi, pelo apoio e orações para concretização desse objetivo de vida;

As minhas queridas colegas de trabalho da Secretaria Municipal de Saúde de Bento Gonçalves pela paciência e incentivo;

À Prof^a. Luciane Rodrigues, pela correção de português, pelo seu carinho e positividade transmitidos a sua aluna;

Aos professores e funcionários do PPG-IC/FUC, em especial a Vânia Hirakata, por terem contribuído de várias formas para o crescimento pessoal e profissional assim como para a finalização deste trabalho; À secretária do Serviço de Epidemiologia Sandra Regina Whittaker, pelo auxílio na formatação da dissertação.

SUMÁRIO

BASE TEÓRICA	1
1 INTRODUÇÃO	2
2 EPIDEMIOLOGIA DO USO DO ÁLCOOL	4
3 DOENÇAS RELACIONADAS AO ÁLCOOL	8
4 ALTERAÇÕES NA HOMEOSTASE DO FERRO	14
5 ALTERAÇÕES NAS CONCENTRAÇÕES DE CÁLCIO	17
6 JUSTIFICATIVA	18
7 OBJETIVOS	19
7.1 OBJETIVO GERAL	19
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
ARTIGO: CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL MODIFICA OS NÍVEIS DE FERRO E CÁLCIO NO CORAÇÃO SEM AFETAR OS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	25
RESUMO	28
INTRODUÇÃO	32
MATERIAIS E MÉTODOS	34
COLETA DE SANGUE	36
ANÁLISE DOS ÓRGÃOS	36
DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	36
DOSAGEM DE CÁLCIO	37
DOSAGEM DE FERRO	38
DOSAGEM DA CAPACIDADE DE LIGAÇÃO AO FERRO	39

DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS	39
ESTATÍSTICA	40
RESULTADOS	42
DISCUSSÃO	45
CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
APÊNDICES	56
GRÁFICOS E TABELAS	57
LISTA DE ABREVIATURAS	65
LISTA DE ABREVIATURAS POR ORDEM DE APARIÇÃO	66
LISTA DE ABREVIATURAS EM ORDEM ALFABÉTICA	68

BASE TEÓRICA

ESTUDO DOS NÍVEIS CORPORAIS DE FERRO E CÁLCIO DURANTE O CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

1 INTRODUÇÃO

O uso de bebidas alcoólicas acompanha o homem desde o início da história e acredita-se que a origem foi na pré-história, quando surgiu a agricultura e a cerâmica. Porém, a partir do final do século XVIII e com início da Revolução Industrial, ocorreram mudanças demográficas e de comportamento da Europa e, com isso, o consumo excessivo de álcool começa a ser visto como desordem ou doença. Em 1952, com a primeira edição do DSM-I (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), o alcoolismo passou a ser tratado como doença e em 1967 foi incorporado à Classificação Internacional de Doenças (CID-8) pela Organização Mundial da Saúde (OMS), conforme Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA) ¹.

O álcool é usado com amplo significado, tanto positivo como negativo. As bebidas alcoólicas, dependendo da cultura, podem ser prova de inclusão ou exclusão social. Do ponto de vista negativo, a embriaguez pode ser considerada uma reprovação e estigmatização social. Quanto ao uso prolongado, o prejuízo reflete na família, na vida profissional e social com consequente dano cumulativo à saúde, segundo a *World Health Organization (WHO)*, 2007 ².

Embora possa parecer uma controvérsia, o álcool pode apresentar efeitos benéficos. O consumo de álcool em quantidades leves ou moderadas, aproximadamente um *drink* para mulheres e um ou dois *drinks* para homens, apresentam efeito cardioprotetor. Segundo O'Keefe ³, o consumo do álcool fornece proteção cardiovascular através de melhorias na sensibilidade à insulina e elevação da lipoproteína de alta densidade (HDL). Porém, deve ser salientado que a excessiva ingestão de álcool apresenta efeitos deletérios.

Em virtude desse amplo aspecto do álcool, é importante lembrar que o consumo excessivo pode levar à dependência, acarretando o alcoolismo, a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica, o câncer de mama, suicídio e acidentes automobilísticos. Além dessas doenças, temos que considerar que o álcool possui efeito teratogênico, podendo o bebê nascer com a Síndrome Fetal Alcoólica (déficit intelectual, problemas de aprendizado e transtornos no comportamento).

2 EPIDEMIOLOGIA DO USO DO ÁLCOOL

O álcool é considerado uma droga lícita e com o passar dos tempos trouxe consigo um grave problema de saúde pública mundial. Os adolescentes, com média de 13 anos de idade, apreciam bebidas alcoólicas e, juntamente com esse comportamento, antecipam problemas de saúde como: hepatite alcoólica, gastrite, síndrome da má absorção, hipertensão arterial, acidentes vasculares, cardiopatias e câncer (esôfago, boca, garganta, de mama nas mulheres), entre outros ⁴. Vieira e cols. ⁵, em estudo recente, realizado num município da região metropolitana de Porto Alegre com estudantes da 7ª série do ensino fundamental e média de idade de 14 anos, constataram, através de entrevista, que 60,7% desses alunos já havia experimentado álcool alguma vez na vida junto aos familiares e/ou amigos.

Entre as mulheres, tais manifestações acima citadas são precoces em relação ao sexo masculino, destacando-se que as mulheres com menor massa muscular, estresse hormonal e menor quantidade de enzimas resistem menos ao uso de álcool ⁴.

Em pesquisa conduzida no Reino Unido, realizada com mulheres de meia idade (55 anos), constatou-se que a cada dose (10 gramas de álcool) ingerida diariamente, há um aumento do risco de desenvolver câncer, principalmente câncer de mama ⁶. Na revisão realizada por Bau e cols., em 2007, ⁷ são discutidos estudos realizados com mulheres em tratamento por dependência de álcool, as quais apresentam dano fisiológico mais cedo, refletindo em suas carreiras. Entre as reações que as distinguem do sexo masculino, estão: menor quantidade de água corporal e ativação diminuída da enzima álcool desidrogenase (enzima relacionada ao metabolismo do álcool).

Nanji e cols.⁸ demonstraram que a ação diminuída de tal enzima produz o aumento dos níveis de acetaldeído no plasma e, conseqüentemente, surgem outras alterações como: níveis elevados de endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias, detectadas no fígado de fêmeas de ratos que receberam álcool, quando comparadas aos machos. O estrogênio possivelmente seja um dos fatores que ajude a explicar a severidade da doença hepática alcoólica em fêmeas.

Para o entendimento e para fins toxicológicos especifica-se em que dose, ou unidade padrão de bebida alcoólica, o volume de qualquer bebida equivale aproximadamente a dez mililitros de álcool puro. Segue exemplo, em quadro 1:

Quadro 1 - Cálculo para obter a quantidade de álcool puro em bebidas

<p><u>Cerveja (350ml) e teor alcoólico de 5%</u></p> <p>1º passo: 350ml de cerveja x 5% teor alcoólico = 17,5 ml de álcool;</p> <p>2º passo: 17,5 ml de álcool x 0,8 (densidade do álcool) = 14 gramas de álcool puro.</p>
<p><u>Destilados (cachaça/uísque) volume de 40 ml e teor alcoólico de 40%</u></p> <p>1º passo: 40 x 40% = 16 ml de álcool;</p> <p>2º passo: 16 x 0,8 = 13,4 gramas de álcool puro.</p>
<p><u>Vinho 140 ml e teor alcoólico de 12%</u></p> <p>1º passo: 140 x 12% = 16,8 ml de álcool;</p> <p>2º passo: 16,8 x 0,8 = 13,2 gramas de álcool puro.</p>

X = multiplicar; Adaptado da Revista Adolescência e Saúde 2007;4(3):1-62.

Sobre a epidemiologia do uso de álcool no Brasil, Galduróz e Caetano⁹, em 2004, descrevem um levantamento do panorama do consumo do álcool

através de pesquisa realizada pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas). Inicialmente, foram entrevistados 2.411 indivíduos moradores das 24 maiores cidades do estado de São Paulo e foi constatado que 6,6% dessa população eram dependentes de álcool. Dois anos após a pesquisa, retornaram e pesquisaram a mesma população verificando aumento para 9,4% de dependência.

Para contribuir, outro amplo estudo nacional apresentado por Galduróz e Caetano ⁹ que engloba 107 cidades brasileiras com amostra constituída por 8.589 entrevistados, verificou que o uso de álcool na população pesquisada foi de 68,7%; já a prevalência da dependência de álcool foi de 17,1% para o sexo masculino e 5,7% para o feminino.

Desta forma, com o olhar sobre a questão social global, para Meloni e Laranjeira ¹⁰, em 2004 além das complicações da saúde, surgem as categorias de problemas sociais relacionados ao consumo de álcool (vandalismo, problemas familiares, abuso de menores, problemas financeiros, entre outros) os quais estão relacionados aos padrões e volume de ingestão. Salientando que embora possa haver algum benefício psicológico do consumo do álcool em relação aos problemas sociais, quanto menor for o consumo global menores serão os índices de tais problemas.

Estudos referidos pela OMS demonstraram que, para a população masculina, 5,6% de todas as mortes que ocorreram no planeta estão relacionadas ao álcool, enquanto que unicamente 0,6% correspondem à população feminina. Utilizando o indicador de saúde *DALYs (Disability Adjusted Life Years)*, que refere-se ao percentual de anos que são perdidos em razão da doença ou mortalidade precoce atribuível à ingestão alcóolica, foi demonstrado que o ano

2000 apresentou percentual de 4% para todo o mundo, de acordo com Meloni e Laranjeira ¹⁰.

3 DOENÇAS RELACIONADAS AO ÁLCOOL

Quanto ao conceito de consumo de álcool, Agarwal ¹¹ sugere a divisão em leve, médio e pesado, relacionando os gramas de álcool puro com a quantidade diária ingerida. Para o consumo leve e médio considera-se de uma a duas doses por dia (< 30 gramas de álcool puro) e o consumo pesado de álcool enquadra-se na ingestão de três doses ou mais (\geq 30 gramas de álcool puro).

O'Keefe e cols. ³ demonstraram que o consumo de álcool possui relação direta do tipo dose-dependente fazendo analogia ao provérbio “faca de dois gumes”. Por um lado, as doses leves a moderada podem reduzir o risco de doença arterial coronariana (DAC) mas por outro, as doses pesadas podem ser tóxicas ao organismo e ao coração, sendo a terceira causa de morte prematura entre norte-americanos.

O álcool, por possuir diversas ações fisiológicas como, por exemplo, diminuir a tolerância ao exercício em pacientes com angina, causa vasoconstrição coronariana de forma dose-dependente elevando a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PAS). Assim, pode influenciar negativamente o prognóstico de pacientes com DAC ¹².

Em relação à ação farmacológica do etanol ou álcool etílico (CH₃CH₂OH), esse composto orgânico é rapidamente absorvido no estômago (20%) e no intestino delgado (80%), chegando a altas concentrações plasmáticas de trinta a noventa minutos após a ingestão. Distribui-se rápida e uniformemente pelos líquidos corporais, cruzando a barreira hematoencefálica e placentária, sendo 90% metabolizado pelo fígado e de 5 a 10% excretado sem qualquer troca, pelo ar exalado e urina ¹³.

Do álcool etílico que está no corpo humano, mais de 90% é oxidado para ácido acético no fígado¹⁴. Nesse, o álcool sofre, primeiramente, a ação da enzima álcool desidrogenase (ADH) transformando-se em acetaldeído que é uma substância altamente tóxica. A partir dessa reação, a enzima acetaldeído desidrogenase age e transforma o acetaldeído em ácido acético, como demonstrado na figura 1.

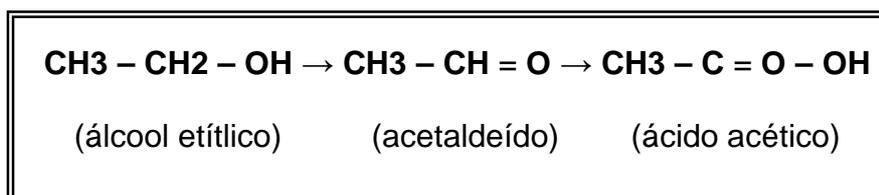


Figura 1: Reação de transformação do álcool

Estudos verificam que o consumo excessivo de álcool é causa de doenças e mortes, contribuindo com consequências sociais negativas. Dessa maneira, justificam a necessidade de trabalhar com a prevenção e educação dos jovens, visto que é uma fase de transformação e amadurecimento para a idade adulta a fim de diminuir problemas sociais e de saúde de determinada população.

Em contraste, no trabalho de Mukamal e cols., 2003,¹⁵ em que os autores associam o consumo de álcool com o risco de infarto do miocárdio entre homens livres de doença cardiovascular e câncer, foi verificado que o consumo de álcool de três a quatro dias/semana (10 a 30 gramas) está inversamente associado ao risco de infarto. Esse tipo de associação não é substancialmente alterada por nenhum tipo de bebida nem pela proporção consumida com a alimentação.

Da mesma forma, Walsh e cols.¹⁶ realizaram um estudo prospectivo que teve por objetivo determinar a relação entre consumo de álcool e risco para insuficiência cardíaca (IC), com população-alvo formada por homens e mulheres do *Framingham Heart Study*. Os autores concluíram que o consumo de álcool não está associado com aumento do risco de IC, mesmo entre os homens que consomem ≥ 15 *drinks*/semana ou mulheres que consomem ≥ 8 *drinks*/semana.

A miocardiopatia dilatada alcóolica é uma causa da IC e está relacionada a pacientes que abusam das bebidas, porém sem outra etiologia presente para doença do miocárdio (hipertensão, DAC, distúrbios metabólicos e outros). Apesar de muitos estudos demonstrarem o efeito protetor do álcool em doses moderadas, principalmente em relação à doença coronariana, quando consumido em doses elevadas e por longo período, pode levar a IC devido à toxicidade e dano do álcool sobre o cardiomiócito¹⁷.

Se um indivíduo ingerir mais de noventa gramas por dia de álcool, num período maior de cinco anos, haverá risco de desenvolver miocardiopatia alcóolica assintomática e, aqueles que continuem a beber podem começar a desenvolver sinais e sintomas de IC. Entre as condições fundamentais para a melhora na função ventricular dos pacientes com IC estão a abstenção alcóolica e o uso de farmacoterapia. A fisiopatologia da miocardiopatia alcóolica é complexa e pode envolver morte celular (apoptose) e mudanças em muitos aspectos na função do cardiomiócito¹⁸.

A síntese protéica da mitocôndria cardíaca é agudamente reduzida pelo consumo de álcool podendo contribuir com defeitos na transformação de energia e com consequências na contratilidade. Da mesma maneira, o etanol provoca apoptose em diversas células (linfócitos, hepatócitos, neurônios, entre

outras) e pode, através de diferentes mecanismos, ativar o aumento do fator de necrose tumoral, ativação de fatores nucleares e perturbação transitória do Cálcio (Ca^{++}) intracelular. Assim, sugere-se que a apoptose tem um papel na patogênese do dano cardíaco, induzido pelo álcool ¹⁹.

Quanto às variações genéticas nas enzimas responsáveis pelo metabolismo do álcool, Bau, em 2002, ²⁰ verificou mínima atividade do aldeído desidrogenase, responsável por menor risco de alcoolismo entre os portadores de tal variação e frequente em população oriental. Tal enzima converte o acetaldeído em ácido acético e sua deficiência provoca aumento do nível sérico de acetaldeído o qual é tóxico ao organismo e provoca uma série de reações (náusea, cefaléia e taquicardia).

Macieira e cols. ²¹ avaliaram o efeito do álcool e a sua abstinência sobre o barorreflexo e reflexo cardiopulmonar. Utilizando três grupos de ratos *Wistar* (controle, grupo 5% e 20% - referente à concentração de álcool administrada) acompanhados por 90 dias, dividiram os grupos 5% e 20% (ficando com consumidores de álcool e abstinentes). Os autores verificaram que o grupo 5% apresentou diminuição da Pressão Arterial Média em relação ao controle e aumento na FC comparado ao controle e grupo 20%; diminuição da sensibilidade do reflexo barorreceptor nos não abstinentes (5% e 20%); e maior efeito da serotonina na diminuição da Pressão Arterial Diastólica (PAD) nos não abstinentes 5%. Assim, concluíram que há alterações nos mecanismos neurais produzidas pelo álcool e que poderiam resultar em disfunção da pressão arterial.

Com o objetivo de abordar a hipótese de que o álcool acelera a atrofia por desuso e/ou prejudica a produção de proteína muscular durante a sua recuperação, Vargas e Lang, em 2008, ²² utilizaram ratos machos *Sprague-*

Dawley que sofreram imobilização em uma das patas, utilizando a extremidade contra-lateral como controle. No experimento, os ratos tratados recebiam solução salina ou álcool (50mmol/kg) por gavagem, após era removido o gastrocnêmio de um grupo, seguido de imobilização; em outro grupo utilizaram Valcade (inibidor da proteasoma, IP – 0,5mg/kg). Os autores concluíram que o álcool acelera a atrofia por desuso, estimula a proteólise e enfraquece a reposição da proteína muscular durante a recuperação do desuso por aumento da proteólise e diminuição da síntese de proteína ²².

Para Fernandez-Solá e cols. ²³, o consumo de álcool induz, de forma dose-dependente, um efeito nocivo no músculo esquelético produzindo um progressivo dano estrutural e funcional dos miócitos e, conseqüentemente, redução da massa corporal. Para os autores, as perturbações na expressão gênica nessas células são fatores que contribuem para o desenvolvimento da miopatia alcóolica. As alterações induzidas pelo etanol podem afetar a expressão de mais de 400 genes refletindo no perfil de proteínas do músculo.

O estudo realizado por Walker e cols. ²⁴ verificou o efeito do consumo do álcool durante os ciclos claros e escuros nos ratos *Wistar* com 29 dias (adolescentes) e nos ratos *Wistar* com 75 dias (adultos) avaliando o consumo excessivo em tais fases. Após quatorze dias de acesso limitado (1 vez/dia) e expostos a concentrações variadas (0; 1; 2,5 e 5%), o consumo de álcool dos ratos adolescentes foi significativamente elevado durante o dia quando comparado aos ratos adultos ($p < 0,001$). Assim, esse modelo poderá ser útil para avaliar os efeitos do álcool no comportamento do adolescente refletindo na idade adulta.

Seguindo as influências do etanol sobre a fase adulta, Gustafsson e Nylander ²⁵ analisaram o efeito, a longo prazo, do consumo de álcool em

eventos iniciais da vida. Neste trabalho foram usados filhotes de ratos *Wistar* que eram afastados do contato maternal por 15 e 360 minutos e outro grupo que era criado em condições normais. Foram oferecidas concentrações diferentes de álcool (0, 5, 10 e 20%) de livre escolha. Verificou-se que os filhotes que permaneciam por maior tempo de afastamento do contato maternal (360 min) possuíam uma alta tendência para consumo elevado de álcool e preferência para a concentração de 20%, levando ao risco de consumo na fase adulta.

Nanji e cols., em 2002,⁸ estudaram a influência do álcool quanto ao sexo e verificaram o aumento da severidade da lesão hepática por álcool em ratos *Wistar* fêmeas. Foram utilizados dois grupos (machos e fêmeas) recebendo óleo de peixe com etanol ou dextrose por infusão intragástrica e com acompanhamento de um mês. O resultado verificado de injúria do fígado nas fêmeas foi atribuído, pelos autores, aos níveis aumentados de endotoxinas e peroxidação lipídica no referido grupo.

4 ALTERAÇÕES NA HOMEOSTASE DO FERRO

O álcool é a principal causa de cirrose no mundo ocidental conforme os estudos epidemiológicos realizados por Mincis e Mincis, em 2006,²⁶ que demonstraram uma forte relação entre o consumo *per capita* de bebida alcoólica e o índice de mortalidade por cirrose em vários países. Segundo os autores, a hepatite por álcool desenvolve-se em indivíduos que consomem, pelo menos, oitenta gramas de álcool/dia e, no mínimo, por cinco anos.

Mudanças na homeostase do ferro estão associadas ao consumo de álcool desde a anemia à sobrecarga de ferro. Em 2009, Harrison-Findik²⁷ relatou que o consumo pesado de bebidas alcoólicas (mais que dois *drinks*/dia) eleva o risco de sobrecarga de ferro e estudo com adolescentes do sexo feminino e masculino que participaram no *First National Health and Nutrition Examination Survey*, apresentaram os níveis de ferro relacionados com a frequência de beber.

Em casos de alcoolismo, os níveis de ferro diminuem na ocorrência de abstinência (duas a seis semanas), o que demonstra a direta relação do álcool. Porém, os mecanismos envolvidos não estão claros e estudos apontam para o papel da hepcidina neste processo. Esse hormônio peptídico desempenha um papel central na regulação do metabolismo do ferro inibindo a liberação deste dos enterócitos do duodeno para os macrófagos do retículo endotelial²⁷.

Pacientes com doença alcóolica do fígado frequentemente exibem aumento dos níveis corporais de ferro e também elevação das suas proteínas transferrina e ferritina. Além disso, o aumento do ferro hepático está associado com maior mortalidade para pacientes com cirrose alcóolica, sugerindo a patogênese do ferro na doença hepática alcoólica²⁸.

Em estudo de corte prospectiva, Corti e cols.²⁹ investigaram a associação dos níveis de ferro e o risco para DAC, doença cardiovascular e morte. Foram avaliados 3.936 indivíduos por meio de entrevistas anuais e acompanhadas por cinco anos em relação à mortalidade. Entre as variáveis verificadas, salientam-se os níveis de ferro em relação ao sexo. Para população ≥ 71 anos, evidencia-se aumento do risco de morte e doença cardiovascular para baixos níveis de ferro.

Haidari e cols.³⁰ investigaram o papel da ferritina como associação de fator de risco na promoção da aterosclerose na população jovem masculina com DAC. Foram analisados 400 pacientes (140 livres de DAC e 260 com DAC) através de angiografia, exames laboratoriais (ferritina, colesterol, triglicerídeos) e investigação de outras variáveis (diabetes, hipertensão, tabagismo, índice de massa corporal). Verificaram que os níveis de ferritina estão elevados nos pacientes com DAC ($p < 0,002$) em relação aos pacientes livres de DAC. Assim, os dados sugerem que o aumento independente da ferritina pode ser um pré-ditor de DAC pré-matura em pacientes do sexo masculino.

Em estudos experimentais, Gentry-Nielsen³¹ utilizou um modelo animal (ratos machos *Sprague-Dawley*) para imitar as alterações da homeostase do ferro durante o abuso do álcool e na cirrose. Esses animais foram acompanhados por oito semanas e divididos em grupos de dieta líquida contendo 36% de calorias + etanol (*Lieber-DeCarli*), dieta sólida com concentração final de 40% de etanol (*Agar block*) e modelo de cirrose (tetracloreto de carbono, por gavagem). Esses três grupos aproximaram-se das alterações vistas em humanos alcoolistas, pois o consumo de etanol por longos períodos de tempo, independente da dieta, não afeta significativamente

os níveis de ferro. As alterações na homeostase do ferro podem ser atribuídas aos locais de absorção, mecanismo de armazenamento e redistribuição.

Em relação aos possíveis efeitos do consumo do álcool e as alterações da homeostase do ferro, Jurczuk e cols.³² investigaram a condição do ferro corporal em ratos machos *Wistar* expostos ao *cádmio (Cd)* e ao etanol. Eles dividiram os ratos em quatro grupos (controle, Cd, etanol 10%, Cd + etanol) acompanhados por doze semanas. Verificaram que as mudanças na condição do ferro em animais co-expostos podem ser explicadas independentes da ação das duas substâncias conduzindo a uma diminuição da biodisponibilidade do ferro ou das suas interações. Ainda, o etanol pode aumentar o acúmulo de Cd, fazendo com que o organismo fique mais suscetível à depleção de ferro. Assim, os alcoolistas podem ter risco aumentado para desordem na biodisponibilidade de ferro.

5 ALTERAÇÕES NAS CONCENTRAÇÕES DE CÁLCIO

O consumo excessivo de álcool pode resultar em alterações das organelas sendo muito comum na doença alcoólica do fígado. No estudo experimental realizado por Yan e cols.³³, com ratos *Wistar*, 20 animais em cada grupo (álcool e controle) foram acompanhados por doze semanas e receberam concentrações diferentes de uma solução hidroalcoólica de etanol (30, 40 e 50%). Os autores verificaram que o consumo de álcool pode levar a interrupção/quebra no poro de transição da permeabilidade da mitocôndria, diminuição do potencial de ação desta e elevação dos níveis intracelulares de Ca^{++} . O acúmulo de Ca^{++} na mitocôndria leva a sobrecarga como também faz com que abra o poro de transição da permeabilidade mitocondrial diminuindo o potencial de membrana, aumentando o tamanho da mitocôndria e, finalmente, levando à morte por apoptose.

De forma semelhante, sabe-se que o consumo excessivo de álcool por longo tempo aumenta o estresse oxidativo (*ROS – reactive oxygen species*) podendo acometer diversos efeitos no sistema cardiovascular.

Portanto, evidências apontam que o álcool aumenta o ROS prejudicando a movimentação do cálcio no miócitos e seu mecanismo funcional. Níveis elevados de *ROS* ativam as vias de sinalização de apoptose. Níveis baixos de *ROS* atuam como um mecanismo de sinalização hipertrófica em miócitos³⁴.

6 JUSTIFICATIVA

A relação dos benefícios e prejuízos do consumo de álcool para o organismo ainda é controversa. Quanto aos efeitos no sistema cardiovascular, a dose de álcool consumida interfere diretamente na definição dessa contradição. Estudos apontam que o consumo de álcool por um período maior do que cinco anos, ingerindo mais de noventa gramas de álcool ao dia, podem levar à IC. Por outro lado, a ingestão de menos de trinta gramas tem efeito cardioprotetor.

Entre as influências negativas do etanol, citamos a sua interferência na homeostase do ferro e do cálcio das organelas entre elas a mitocôndria, responsável pela produção de energia das células. Porém, poucos estudos abordam a interferência do álcool em relação ao ferro e suas influências no miocárdio.

Os estudos experimentais tentam demonstrar as alterações provocadas pelo álcool em animais buscando verificar possíveis danos nos seres humanos.

Da forma similar, verificou-se nos estudos várias alternativas de administrar o etanol aos animais junto aos alimentos (*Lieber-DeCarli e Agar Block*) ou ainda, *ad libitum* e gavagem. Optamos por uma forma de conduzi-lo a fim de alcançar os objetivos propostos para a realização deste trabalho. Assim, estudos experimentais são considerados essenciais para melhor entender as alterações provocadas pelo álcool, sua influência na homeostase do ferro e do cálcio e conseqüente dano cardíaco.

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do consumo crônico de baixas doses de álcool na biodisponibilidade de ferro e cálcio e nos parâmetros hemodinâmicos.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar alterações dos parâmetros hemodinâmicos produzidos pelo consumo crônico de álcool em baixas doses;

- Verificar as alterações metabólicas e bioquímicas produzidas pelo consumo crônico de baixas doses de álcool;

- Avaliar a influência do consumo crônico do álcool nos níveis da capacidade de ligação do ferro e do cátion cálcio (Ca^{2+});

- Avaliar alterações do padrão do ferro no coração, intestino e fígado exercidas pelo consumo crônico de etanol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. História do Álcool. Boletim Eletrônico. Acessado em 28/06/2009. Disponível em: <http://www.cisa.org.br>
2. WHO Technical Report Series. WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption. Geneva. World Health Organization; 2007. Report nº 944, 65p.
3. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: the razor-sharp double-edged sword. J Am Coll Cardiol 2007; 50(11): 1009-1014.
4. Uso e abuso do álcool na adolescência. Adolescência e Saúde 2007; 4(3):6-17.
5. Vieira PC, Aerts DRGC, Freddo SL, Bittencourt A, Monteiro L. Uso de álcool, tabaco e outras drogas por adolescentes escolares em município do Sul do Brasil. Cad Saude Publica 2008; 24(11):2487-2498.
6. Chustecka Z. Even low to moderate alcohol consumption increases risk for câncer in women. Medscape Medical News (acessado em 05 de março de 2009). Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/588649?src=mp&spon=24&uac=123504PZ>
7. Bau PF, Bau CH, Rosito GA, Manfroi WC, Fuchs FD. Alcohol consumption, cardiovascular health, and endothelial function markers. Alcohol 2007; 41(7):479-488.

8. Nanji AA, Jokelainen K, Fotouhinia M, Rahemtulla A, Thomas P, Tipoe GL, Su GL, Dannenberg AJ. et al. Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 281(6):G1348-1356.
9. Galduróz JCF; Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev Bras Psiquiatria* 2004; 26(Supl I):3-6.
10. Meloni JN, Laranjeira R. Custo social e de saúde do consumo do álcool. *Rev. Bras. Psiquiatria* 2004; 26(Supl I):7-10.
11. Agarwal DP. Cardioprotective Effects of light-moderate consumption of alcohol: A review of putative mechanisms. *Alcohol and Alcoholism* 2002; 37(5):409-415.
12. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 285(15):1965-1970.
13. Balbao CEB, de Paola AAV, Fenelon G. Effects of alcohol on atrial fibrillation: Myths and Truths. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(1):53-63.
14. Boggan W. Alcohol and you. (acesso em 17 de abril de 2009). Disponível em:
15. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in Coronary heart disease in men. *NEJM* 2003; 348(2):109-118.
16. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2002; 136(3):181-191.

17. Tavares LR, Mesquita ET, Ianni BM. Miocardiopatia alcóolica: epidemiologia, fisiologia, tratamento e prognóstico. Revista SOCESP 2003; 13(4). (acesso em 17 de abril de 2009) Disponível em http://www.soces.org.br/revistasoces/edicoes/volume13/v13_n04_tx03.asp?posicao=completo&v=&n=
18. Piano MR. Alcoholic Cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002;121(5):1638-1650.
19. Urbano-Márques A, Fernandez-Solá J. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle. *Muscle & Nerve* 2004; 30(6):689-707.
20. Bau CHD. Estado atual e perspectivas da genética e epidemiologia do alcoolismo. *Ciência e Saúde Coletiva* 2002; 7(1):183-190.
21. Macieira MS, Silva EA, Almeida WG, Nakamura-Palacios EM, Vasquez EC. Efeitos da administração crônica do álcool sobre os mecanismos neurais de regulação da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(3):149-154.
22. Vargas R, Lang CH. Alcohol accelerates loss of muscle and impairs recovery of muscle mass resulting from disuse atrophy. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32(1):128-137.
23. Fernandez-Solà J, Preedy VR, Lang CH, et al. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(12):1953-1962.
24. Walker BM, Roth JL, Ehlers CL. Dissociable effects of ethanol consumption during the light and dark phase in adolescent and adult Wistar rats. *Alcohol* 2008; 42(2):83-89.

25. Gustafsson L, Nylander I. Time-dependent alterations in ethanol intake in male Wistar rats exposed to short and prolonged daily maternal separation in a 4-bottle free-choice paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30(12):2008-2016.
26. Mincis M, Mincis R. Doença Hepática Alcoólica: Diagnóstico e tratamento. *Prática Hospitalar* 2006; 48(3):113-118.
27. Harrison-Findik DD. Is the iron regulatory hormone hepcidin a risk factor for alcoholic liver disease? *World J Gastroenterol*. 2009; 15(10):1186-1193.
28. Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(37):4925-4930.
29. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Serum iron level, coronary artery disease, and all-cause mortality in older men and women. *Am J Cardiol* 1997; 79(2):120-127.
30. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J. Association of Increased ferritin with premature coronary stenosis in Men. *Clinical Chemistry* 2001; 47(9):1666-1672.
31. Gentry-Nielsen MJ, Preheim LC, Lyman KN, McDonough KH, Potter BJ. Use of rats models to mimic alterations in iron homeostasis during human alcohol abuse and cirrhosis. *Alcohol* 2001; 23(2):71-81.
32. Jurczuc M, Brzóska J, Rogalska J, Moniuszko-Jakoniuk L. Iron body status of rats chronically exposed to Cadmium and Ethanol. *Alcohol & Alcoholism* 2003; 38(3):202-207.
33. Yan M, Zhu P, Liu HM, Zhang HT, Liu L. Ethanol induced mitochondria injury and permeability transition pore opening: Role of mitochondria in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(16):2352-2356.

34. Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the Cardiovascular System research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(12):1916-1923.

ARTIGO

**CONSUMO CRÔNICO DE ÁLCOOL MODIFICA OS NÍVEIS DE FERRO E
CÁLCIO NO CORAÇÃO SEM AFETAR OS PARÂMETROS
HEMODINÂMICOS**

Artigo original a ser submetido à publicação na revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Título: Consumo Crônico de Álcool modifica os níveis de ferro e cálcio no coração sem afetar os parâmetros hemodinâmicos.

Title: Chronic Alcohol Consumption changes iron and calcium levels in the heart without affecting hemodynamic parameters.

Título resumido: Efeito do Álcool nos níveis corporais de ferro e cálcio.

Autores: Adriana M^a Cirolini*, Lucinara Dada*, Alexandre Luz de Castro*, Iran Castro**, Andrés Delgado Cañedo***.

* Mestranda em Ciências da Saúde: Cardiologia, Fundação Universitária de Cardiologia. Especialista em Terapia Intensiva. Enfermeira.

*Bióloga e Técnica do Laboratório de Experimentação Animal do IC/FUC.

*Acadêmico de Biomedicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/RS

**Cardiologista pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Mestrado em Ciências Médicas (UFRGS), Doutorado em Ciências da Saúde (IC/FUC). Editor de Área dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e Diretor Acadêmico do Programa de Atualização em Cardiologia. Professor da Pós-graduação IC/FUC e colaborador da pesquisa.

***Gentisista graduado pela UnaM (Argentina), Mestrado e Doutorado em Genética e Biologia Molecular (UFRGS) e Pós-Doutorado em Bioquímica (UFRGS). Professor da Pós-graduação IC/FUC. Atualmente Professor Adjunto na Universidade Federal do Pampa.

Autor correspondente:

Adriana Maria Cirolini

Email: adricirolini@hotmail.com

Avenida Princesa Isabel, 370

Porto Alegre – RS – 90620-001

Consumo Crônico de Álcool modifica os níveis de ferro e cálcio no coração sem afetar os parâmetros hemodinâmicos.

Adriana M^a Cirolini
Lucinara Dada Dias
Alexandre Luz de Castro
Iran Castro
Andrés Delgado Cañedo

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA
Porto Alegre – RS, Brasil

Correspondência para o autor:

Unidade de Pesquisa do IC/FUC – Adriana M^a Cirolini

Av. Princesa Isabel, 370, Santana – Porto Alegre, RS, Brasil, 90620-001

Fone/Fax: 51 – 32192802 – 23,24

e-mail: editoração-pc@cardiologia.org.br / adricirolini@hotmail.com

RESUMO

Introdução: O álcool é uma droga lícita que causa controvérsias em relação ao benefício e/ou prejuízo ao indivíduo. Entre as modificações relatadas na literatura, as alterações metabólicas sugerem mudanças nos níveis de ferro que podem conduzir ao dano tecidual através de mecanismos que envolvem geração de radicais livres e danos mitocondriais.

Objetivos: Avaliar o efeito do consumo crônico de baixas doses de álcool nos níveis de ferro, cálcio e parâmetros hemodinâmicos.

Métodos: Neste estudo experimental utilizamos 16 animais (ratos machos *Wistar*) divididos em grupo controle e álcool, acompanhados por oito semanas. Os animais tratados receberam diariamente uma solução hidroalcolica através de gavagem. Foram avaliados o peso, PAS e PAD, alterações bioquímicas e metabólicas de ferro e cálcio, tanto no sangue quanto nos órgãos (coração, intestino e fígado).

Resultados: A análise dos órgãos revela elevação dos níveis de ferro no coração dos animais tratados. Na análise metabólica foi observada diminuição na concentração de ferro nas fezes do grupo álcool em relação ao controle. A concentração plasmática de cálcio apresenta tendência de aumento para o grupo álcool em relação ao controle. Nas variáveis como o peso, frequência cardíaca, pressão arterial e os dados ecocardiográficos mostraram valores estatisticamente semelhantes entre os grupos.

Conclusão: Os dados deste estudo demonstram mudanças nos níveis corporais de ferro e cálcio mas não nos parâmetros hemodinâmicos quando baixas doses de etanol foram administradas de forma crônica. Portanto, esta é uma temática que deve ser mantida com o propósito de acrescentar aos dados da presente investigação.

Palavras-chave: alcoolismo, sobrecarga de ferro, cardiopatia.

ABSTRACT

Introduction: Alcohol is a legal drug that causes controversy in relation to individual's benefit and/or damage. Among the changes reported in the literature, metabolic changes suggest changes in iron levels which can lead tissue damage through mechanisms that involve free radical cells origin and mitochondrial damage.

Goals: To evaluate the effect of chronic low shots alcohol consumption in iron and calcium levels and hemodynamic parameters.

Methods: In this experimental study, 16 animals (male Wistar mice) were used and divided into control and alcohol group, being monitored for eight weeks. Treated animals received a hydroalcoholic daily solution by gavage. Weight, SBP and DBP, iron and calcium metabolic and biochemical changes, both in blood and organs (heart, intestine and liver), were evaluated.

Results: Bodies' analysis reveals iron high levels in the heart of treated animals. In metabolic analysis, reduction in iron concentration was observed in alcohol group's faeces in comparison to the control's. Calcium concentration shows an increase tendency for alcohol group in comparison to the control group. The variables such as weight, heart rate, blood pressure and echocardiographic data showed statistically similar values between the groups.

Conclusion: This study's data show changes in iron and calcium body levels but not in hemodynamic parameters when ethanol low shots were chronically administered. Therefore, this is an issue must be maintained in order to add data to this current research.

Key-words: Alcoholism, Iron Overload, Heart Disease.

INTRODUÇÃO

O uso do álcool está inserido nas comunidades como um hábito bastante difundido. O V Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes de Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino de 27 Capitais Brasileiras, realizado pelo CEBRID (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas da UNIFESP) verificou que a partir de uma amostra de 48.155 estudantes, 65,2% já havia experimentado álcool uma vez na sua vida ¹.

Considerado uma preocupação na saúde pública no Brasil e no mundo, o consumo de álcool, muitas vezes, associa-se ao uso do tabaco e/ou outras drogas trazendo consequências como a violência doméstica, acidentes de trânsito, comportamento de risco (infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana, hepatites virais, entre outras).

Entre as doenças causadas pelo consumo de álcool pode-se citar a hipertensão arterial, cuja redução de um *drink*/dia para consumidores moderados e pesados diminui a pressão sanguínea em um milímetro de mercúrio, de acordo com Lucas e cols., em 2005 ². A miocardiopatia alcóolica, uma complicação do abuso prolongado do álcool, é potencialmente fatal, porém com a abstenção e/ou redução do consumo do consumo de álcool (20 a 60 gramas/dia) pode haver melhora na função do ventrículo esquerdo, Nicolas e cols., 2002, ³. O benefício pode ser verificado no consumo de até 15 gramas de álcool/dia para mulheres e até 30 gramas para o homem ².

Entre as mudanças metabólicas associadas ao consumo de álcool estão as mudanças nos níveis corporais de ferro e as proteínas que interatuam com ele transportando-o ou regulando a sua entrada ou saída das células ⁴.

Entretanto estes dados são controversos. Alguns trabalhos apresentam uma relação entre o álcool e o canais de cálcio com consequente dano hepático mas não há indicações na literatura de que o consumo crônico de álcool somado às alterações da homeostase do ferro conduz ao dano cardíaco⁵. No presente trabalho analisamos, em modelo experimental, os efeitos do consumo crônico de baixas concentrações de etanol nos níveis de ferro nos órgãos, principalmente no coração, a capacidade de ligação do ferro e o cálcio, incluindo os parâmetros hemodinâmicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo experimental foram utilizados 16 ratos machos da linhagem *Wistar*, com 50 dias de idade, divididos em grupo álcool (GA) e grupo controle (GC) acompanhados durante oito semanas. Os animais foram obtidos do Biotério da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS).

O projeto inicial desse trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Universitária de Cardiologia/Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC) – cadastro UP 4069/07.

No período do experimento, os ratos permaneciam em gaiolas (4 ratos por gaiola), em ambiente com ciclos claro-escuro de 12 horas e temperatura controlada ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Os animais foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos de oito animais de acordo com o tratamento: GC e GA. Este grupo iniciou com concentração da solução hidroalcoólica de 5% na primeira semana; 10% na segunda semana e 20% da terceira a oitava semana segundo recomendado por Tirapelli e cols.⁶.

O acompanhamento de oito semanas foi realizado em duas etapas com quatro animais por grupo. A alimentação normoprotéica (12% proteína - *Nuvilab CR-1, Nuvital*) e a fonte de líquidos e água foram administradas *ad libitum*. Porém, uma vez ao dia, durante os sessenta dias de acompanhamento, foi administrada solução hidroalcoólica na dose de 2 μl /gramas sob a forma de gavagem após acostumá-los com doses crescentes de álcool.

Semanalmente, o peso corporal foi medido em balança de precisão elétrica (Marte - AS200C) e sangue foi coletado (100 μl) pela veia caudal sob

anestesia. Os animais receberam doses de anestésico (ketamina (90mg/kg), combinado com relaxante muscular (xilasina (10mg/kg)), de acordo com peso, pela via intraperitoneal.

Também foram verificadas semanalmente a pressão arterial sistêmica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) nos animais através de medida indireta na cauda no animal na região proximal (o equipamento utilizado foi o *MP100 WSW, Biopac Systems, Santa Bárbara, CA, USA*).

Na quarta e oitava semanas, foram realizados ensaios em gaiola metabólica (*Tecniplast, Itália*) durante um período de 24 horas verificando-se a quantidade de ingesta de alimento e quantidade de fezes (gramas), excreção de urina e ingesta de água (mililitros).

Durante a oitava semana, sob anestesia, foi realizado o estudo ecocardiográfico (utilizado Aparelho de Ultra-som *Philips En Visor C HD*, transdutor S12 tocando a região paraesternal esquerda gerando imagens bidimensionais, corte transversal e longitudinal, assim como Modo M). Finalizado o período de acompanhamento, os animais foram anestesiados com ketamina (90 mg/kg,) e xilasina (10 mg/kg, via IP), uma ampla incisão toraco-abdominal foi realizada e os órgãos foram coletados (coração, fígado e intestino). Primeiramente, os órgãos foram armazenados em nitrogênio líquido e posteriormente armazenados em ultrafreezer a – 80°C.

COLETA DE SANGUE

Semanalmente, o sangue total foi coletado e acondicionado em microtubo de 0,5 mililitros com 0,001 mililitros de heparina e centrifugado a 400g por dez minutos. O plasma foi transferido para outro *microtubo* e congelado a -80°C.

ANÁLISE DOS ÓRGÃOS

Os órgãos foram retirados do ultrafreezer (temperatura de -80°C) e descongelados. 0,05 gramas (coração, intestino ou fígado) foram triturados junto com 1 mililitro de água destilada em tubo de reação de 2,00 mililitros durante um minuto. Posteriormente, foram centrifugados e foi utilizado para as reações o volume necessário conforme cada protocolo.

Este mesmo procedimento foi utilizado para a preparação das fezes que também foram armazenadas em ultrafreezer.

DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Para determinar os níveis de cálcio, ferro, capacidade de ligação do ferro e as proteínas totais, foram utilizadas placas para microensaio (placas de 96 poços – *Nunc, USA*) seguindo todas as recomendações e proporções descritas nos manuais que acompanham os kits (*Labtest, Brasil*). As leituras foram feitas na modalidade “ponto final” no espectrofluorímetro *SpectraMax M2e* (*Molecular Device, USA*) a 37°C com auxílio do software *SoftMax Pro* que acompanha o espectrofluorímetro.

Tanto o "branco" quanto o "teste" e "padrão" foram lidos ao mesmo tempo e na mesma placa usando poços específicos para cada um desses. Para cada placa foram utilizados três poços como branco, três como padrão e os testes foram realizados em triplicata tornando o valor médio da triplicata o determinante da dosagem do elemento.

DOSAGEM DE CÁLCIO

A dosagem do cálcio foi realizada no plasma dos animais tratados e controle. O espectrofluorímetro foi ajustado para leitura de absorvância a 570 nm, determinadas as placa e as posições da triplicata para o "branco", dos "padrões" e dos "testes" e essas posições foram carregadas no software de aquisição e análise dos dados.

Primeiramente, foi preparada uma solução de trabalho misturando tampão e cromóforo numa relação de 3:1. Todos os poços foram carregados previamente com 295 µl da solução de trabalho. Aos poços determinados como "Branco" foram adicionados 6 µl de água ultrapura, aos poços determinados como "Padrão" foram adicionados 6 µl do padrão fornecido no kit (Cálcio 10mg/dl) e nos testes foram adicionados 6 µl de amostra.

No caso dos padrões e dos testes, as amostras foram misturadas bem antes de determinar a absorvância. Isto é extremamente importante para evitar variações entre as leituras. A placa foi colocada no espectrofluorímetro e deixada a 37°C durante 5 minutos para permitir a estabilização da reação e a absorvância foi medida a 570nm.

A concentração de cálcio foi obtida utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Cálcio (mg/dL)} = \frac{\text{Absorvância do teste}}{\text{Absorvância do padrão}} \times 10$$

DOSAGEM DE FERRO

O espectrofluorímetro foi ajustado para absorvância a 560nm com temperatura de 37°C e foram realizadas as triplicatas para o “branco”, “padrão” e do “teste” carregando o software de aquisição e analisando os dados. Todos os poços obtiveram volume final de 250µl, na seguinte distribuição: branco – 225 µl + 20 µl água deionizada; teste - 225µl + 20µl de soro; calibrador - 225 µl + 20µl de padrão (ferro 245µg/dl).

Após, as amostras foram misturadas na placa e colocadas no espectrofluorímetro a 37°C por cinco minutos a fim de permitir a estabilização da reação chegando ao valor determinado “Leitura 1”. Posteriormente, a placa foi retirada e, em cada reação, foi adicionado 5µl de ferrozine.

As amostras foram misturadas novamente e a placa foi recolocada no espectrofluorímetro a 37°C por dez minutos. Após a estabilização da reação, chegamos ao valor denominado “Leitura 2”. O valor do ferro foi obtido pela seguinte reação:

$$\text{Ferro (}\mu\text{g/dL)} = \frac{\text{Teste (}A_2 - A_{1\text{cor}})}{\text{Calibrador (}A_2 - A_{1\text{cor}})} \times \text{concentração calibrador}$$

DOSAGEM DA CAPACIDADE DE LIGAÇÃO AO FERRO

A absorvância para a leitura foi determinada em 560 nm a 37°C. Todos os poços foram carregados com um volume final de 150µl com as seguintes misturas: branco – 90µl tampão + 60µl água deionizada; padrão – 30µl padrão ferro + 120µl água deionizada; teste - 90µl tampão + 30µl padrão ferro + 30µl soro).

As placas foram colocadas no espectrofluorímetro durante cinco minutos a 37°C para a estabilização da reação e determinado o valor denominado “Leitura 1”. Posteriormente, cada reação recebeu 5µl de ferrozine. Novamente, as amostras foram misturadas e incubadas por dez minutos obtendo o valor denominado “Leitura 2”. A concentração da Capacidade de ligação ao ferro (CLLF) foi obtida utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{CLLF } (\mu\text{g/dL}) = 500 - \frac{A_2 - A_1}{\text{Absorvância do padrão}} \times 500$$

DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS

Para verificação dos valores das proteínas totais, foram utilizados os mesmos valores de absorvância e temperatura assim como as triplicatas da capacidade de ligação do ferro. Porém, todos os poços das triplicatas atingiram valor de 300ul com a seguinte mistura: Branco - 7ul água ultrapura + 293ul biureto; Padrão - 7ul padrão n^o2 + 293ul biureto; Teste – 7ul soro + 293ul biureto.

A concentração de proteínas totais foi obtida utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Proteínas (g/dL)} = \frac{\text{Absorvância do teste}}{\text{Absorvância do padrão}} \times 4$$

ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas com o auxílio do programa estatístico SPSS versão 17.0

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de médias e erro padrão ou mediana e intervalo interquartil. Para verificar se as variáveis possuíam ou não distribuição normal, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação dos dados paramétricos, utilizamos teste t de Student e não paramétricos, foi utilizado Teste de Mann-Whitney.

Para avaliar as diferenças entre o comportamento (peso, PAS, PAD e FC) ao longo das oito semanas entre os dois grupos, foi utilizada a ANOVA (análise de variâncias) para medidas repetidas.

Em todas as comparações, foi considerado um nível de significância de 5%.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Fundo de Apoio à Pesquisa do Instituto de Cardiologia do RS (FAPPIC).

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Adriana M^a Cirolini, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universitária de Cardiologia.

RESULTADOS

O peso corporal médio (EPM) dos dois grupos de animais acompanhados durante as oito semanas apresentou valores estatisticamente semelhantes ($p=0,808$) (gráfico 1).

Para estudar o comportamento dos ratos durante as oito semanas de tratamento, quanto à ingestão de alimento e água e quanto à excreção destes na forma de fezes e urina, respectivamente, os animais foram mantidos durante 24 horas em gaiola metabólica em grupo de quatro animais por gaiola na 4ª e 8ª semana de tratamento.

Na tabela 1 apresentam-se os valores do experimento de gaiola metabólica sendo demonstrado que não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados. A ingestão de comida foi de (média±EPM): $23,4 \pm 2,1$ gramas; para o GA e $25,5 \pm 2,0$ gramas para o GC ($p=0,484$). Na ingestão hídrica, observa-se uma diminuição na quantidade de água ingerida pelo GA quando comparado ao GC $35,2 \pm 2,5$ ml e $38 \pm 2,3$ ml, respectivamente. Entretanto, não é estatisticamente significativa ($p=0,44$).

A quantidade de fezes eliminada durante o período em que os animais ficaram na gaiola metabólica foi de $15,2 \pm 1,24$ gramas (GA) e $15,2 \pm 1,16$ gramas (GC) ($p=0,972$). Para a eliminação de urina, os valores de excreção foram $15,6 \pm 2,2$ ml (GA) e $14,4 \pm 2,0$ (GC), $p=0,7$.

Entre as doenças causadas pela ingestão crônica de álcool encontra-se a cardiopatia alcoólica e por esse motivo decidimos avaliar parâmetros hemodinâmicos como batimento cardíaco, PAS e PAD de forma semanal. Além disso, no final da oitava semana foi realizada uma avaliação ecocardiográfica dos animais para verificar diferentes valores cardíacos.

Os valores de PAS, em mm de Hg, para o período de acompanhamento em relação ao GA e controle foram semelhantes (média±EPM): GA: 145,5 ± 1,4; GC: 146 ± 1,4; p=0,785. A PAD manteve o mesmo comportamento: GA: 74 ± 1,4; GC: 73 ± 1,4; p=0,648 (gráficos 2 e 3).

Referente à FC (gráfico 4), os valores expressos entre GA e GC mantiveram-se semelhantes estatisticamente (média±EPM): GA:365,4 ± 8,5 batimentos/min; GC: 351 ± 8,5 batimentos/min; p=0,257.

Os parâmetros ecocardiográficos foram analisados diretamente no ecocardiógrafo e em estação de trabalho externo com auxílio do Programa *Echo Offline*. Os profissionais avaliaram os valores de forma duplo-cego e os dados obtidos não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre o grupo controle e o grupo tratado. Também não ocorreu variabilidade significativa na análise intra e interobservadores. Entretanto, pode ser observada uma leve tendência para o GA de diminuição dos valores de MVE (Massa do Ventrículo Esquerdo) e MVEc (Massa do Ventrículo Esquerdo Corrigido) nos animais tratados quando comparados com o animais do grupo controle (tabela 2).

Além das análises anteriormente citadas, também foram analisados alguns parâmetros bioquímicos que se encontram controversos na literatura como a capacidade de ligação ao ferro e o cálcio. Entretanto, nesse estudo analisamos o ferro em órgãos diretamente relacionados com a sua absorção e estocagem como o intestino e fígado, além do seu nível no coração, intestino e fígado.

Os dados das variáveis bioquímicas analisadas estão apresentados na tabela 3. O estudo dos níveis de ferro nos órgãos (coração, intestino e fígado) demonstrou que os níveis de ferro no coração são significativamente maiores

no grupo tratado em relação ao grupo controle ($p=0,03$), sendo estes verificados em mediana (P25; P75) para o GA: 201,9 (180,2; 242,9) e para o GC: 171,1 (153,4; 200,2). Verifica-se o inverso em relação aos níveis de ferro no intestino, sendo os valores maiores referentes ao grupo controle ($p=0,020$). Entretanto, os níveis de ferro no fígado não apresentaram diferenças significativas ($p=0,788$).

Da mesma forma, foram analisados os valores das proteínas totais nos referidos órgãos. No intestino, os valores das proteínas totais no GA ($0,717 \pm 0,124$) apresentaram um valor estatisticamente superior em relação aos valores obtidos do GC ($0,634 \pm 0,063$) ($p=0,007$). No que se refere ao coração e fígado, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre grupos controles e tratados ($p=0,774$; $p=0,607$ em referência aos órgãos, respectivamente).

Seguindo as análises bioquímicas no plasma dos animais, foram verificados os níveis de cálcio (Ca^{++}) e a CLLF. Quanto aos valores do Ca^{++} , constatou-se uma tendência ao aumento da concentração deste íon no GA ($7,6 \pm 1,4$) em relação à sua concentração no soro do GC ($6,6 \pm 1,1$) ($p=0,106$). Já a CLLF apresentou uma tendência contrária com maior valor no GC do que no GA ($p=0,09$) sendo as medianas (P25; P75): GC: 483,8 (459,4; 492,8); GA: 467,7 (445,9; 486,6). Finalizando as variáveis bioquímicas, foram analisados os níveis de ferro nas fezes e urina dos animais. Nas fezes, constataram-se níveis de ferro estatisticamente elevados no GC em relação ao GA ($p=0,005$), sendo tais valores expressos em mediana (P25; P75): GC: 34,12 (28,0; 46,6); GA: 26,6 (24,1; 36,8). Já para o segundo item, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,809$), sendo os valores: GA: $41 \pm 25,2$; GC: $39,4 \pm 20,2$.

DISCUSSÃO

Em seres humanos, o consumo de álcool modifica o comportamento como também vários parâmetros fisiológicos e bioquímicos ao ponto de ser uma causa importante de várias doenças. No presente trabalho avaliamos o peso corporal, consumo de alimentos e líquidos, a excreção destes últimos na forma de fezes e urina, parâmetros hemodinâmicos como batimento cardíaco, PAD e PAS, dados ecocardiográficos e bioquímicos. Entre os últimos dados, foram analisadas a capacidade de ligação do ferro, as concentrações de ferro e de cálcio em soro, fezes, urina e órgãos afetados pelo álcool como fígado, intestino e coração. A maioria das medidas foi obtida semanalmente. Aquelas que despendiam mais tempo para análise foram efetuadas duas vezes ao longo das oito semanas de tratamento como as análises metabólicas e ecocardiográficas.

Os dados apresentados referentes ao peso dos animais do GA e GC, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Em contraste, Tirapelli e cols., em 2008, ⁷ constataram redução de peso nos animais que recebiam álcool adicionado na água (*ad libitum*) em concentrações que evoluíam semanalmente (5%, 10% e 20%, a partir da terceira semana). Em outro estudo realizado por Tirapelli e cols., em 2006, ⁶ apresentando o mesmo seguimento referente à dose e ingestão do álcool e acompanhando por seis e dez semanas, o GA reduziu seu peso em relação ao GC.

Em relação à manutenção do peso, Jurczuk e cols., em 2003, ⁸ verificaram que em doze semanas de acompanhamento, ratos machos *Wistar* que recebiam solução hidroalcolica a 10% *ad libitum*, quando comparados com o grupo controle, não apresentavam mudanças significativas do peso.

Vargas e Lang, em 2008, ⁹ utilizaram ratos machos *Sprague-Dawley*, acompanhados por três dias e recebendo solução hidroalcolica através de gavagem (50mmol/kg = 2,30 gramas de etanol/Kg) duas vezes ao dia e não observaram diferença significativa do peso corporal em relação ao controle.

Quanto ao consumo de gramas de etanol administrado através de gavagem, utilizamos um valor menor que o administrado por Vargas e Lang ⁹ (2,3 g etanol/Kg, 2xdia), sendo no nosso trabalho administrado 0,4 gramas de álcool/Kg/dia. Referente à outra forma de administração de álcool, *ad libitum*, Lima, em 2007, ¹⁰ observou elevado consumo de gramas de álcool com média para o grupo que recebia solução hidroalcolica 20% de 14,3±1,3 gramas/kg/dia.

A FC nesta pesquisa apresentou maior valor nos animais tratados porém, sem diferença estatística. Tirapelli e cols., em 2008, ⁷ utilizando cateter na carótida direita e agente farmacológico (endotelina) observaram não haver mudanças na FC entre os grupos álcool e controle. Porém, na verificação da PAS e PAD, os referidos autores, com uso de fenilefrina e acetilcolina administrados em cateter, constataram valores basais elevados de PAS e PAD no grupo tratado em relação ao controle ($p < 0,05$). Entretanto, verificamos que os valores das pressões encontrados no presente estudo mantiveram-se semelhantes em relação aos grupos avaliados.

Macieira e cols., em 1997, ¹¹ verificaram que os valores da pressão arterial média nos animais que recebiam álcool (solução hidroalcolica 5%) foram significativamente diminuídos em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Quanto ao consumo alimentar, nossos dados demonstram que o grupo tratado ingeriu menor quantidade de comida que o GC. Piano e cols., em 2001, ¹² ratos machos *Sprague-Dawley* com 16 dias de acompanhamento recebendo

alimentação *Lieber-DeCarli*, solução hidroalcolica a 9% (v/v), observaram diminuição do consumo alimentar no GA no 10º dia de acompanhamento em relação ao controle.

Da mesma maneira, Jurczuk e cols.,⁸ verificaram tendência diminuída para o consumo alimentar no grupo tratado com solução hidroalcolica 10%. No trabalho de Lima¹⁰, cujos grupos foram tratados com 10% e 20% por nove semanas, *ad libitum*, os animais tratados também apresentaram redução significativa do consumo alimentar ($p < 0,05$) em relação ao controle.

Para o valor de excreção urinária desse trabalho, destaca-se semelhança estatística entre grupo tratado e controle. Piano e cols.¹² verificaram valores diminuídos de urina para o GA em relação ao GC. Outros trabalhos indicam que o álcool inibe o hormônio antidiurético promovendo constrição volumétrica e alterando o estado de ativação dos receptores de volume¹¹.

No presente estudo, a partir das análises dos órgãos realizados após eutanásia dos animais, foram verificadas diferenças significativas dos níveis de ferro no coração (aumento, $p = 0,03$) e intestino (diminuição, $p = 0,02$) nos animais tratados. Porém, a análise do fígado não apresentou diferenças estatisticamente significativas.

Jurczuk e cols.⁸, verificaram a diminuição da concentração de ferro no baço ($p < 0,001$) no grupo tratado (10%) sendo que, nos outros órgãos analisados (fígado, rim, cérebro, músculo), não houve mudanças significativas em relação ao controle. Porém, verificando valores referentes ao coração, percebe-se uma tendência de aumento do grupo tratado ($67,4 \pm 1,6$) em relação ao controle ($63,2 \pm 1,8$) assemelhando-se com as mudanças encontradas nesta pesquisa.

Acrescentando, o autor descreve que a taxa de oxidação do etanol em ratos é três vezes mais rápido que nos humanos (0,3g/kg/h). Assim, tais animais precisam de altas doses de etanol para produzir comparado efeito tóxico.

Com respeito aos níveis de ferro elevados encontrados no grupo tratado do nosso trabalho ($p=0,03$), a literatura salienta os danos que esse elemento pode causar ao coração, quando em excesso. Primeiramente, a sobrecarga de ferro produz espécies reativas de oxigênio e consequente dano nas organelas e morte celular, fazendo com que o coração reduza a sua contratilidade e condução elétrica levando, assim, a mudanças estruturais como hipertrofia das câmaras cardíacas e rigidez muscular ¹³.

O estudo prospectivo de Whitfield e cols., em 2001, ¹⁴ utilizou entrevista semiestruturada para avaliar o diagnóstico genético para alcoolismo de acordo com o critério da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-III-R), a qual incluía o consumo de álcool (tipo) e sua frequência no período de sete dias. Os autores verificaram níveis elevados de ferro e ferritina em ambos os sexos relacionando com o número de *drinks* por semana (zero; 1-7; 8-14; 15-21; 22-28; mais de 28 *drinks*). Assim, concluíram que o consumo crônico de bebida alcóolica aumenta os marcadores séricos de ferro mesmo quando esta ingestão não está na faixa de prejuízo podendo levar ao dano no fígado.

Harrison-Findik, em 2007, ⁴ relata que o consumo brando a moderado de bebida alcóolica demonstrou aumento da prevalência de sobrecarga de ferro. Seguindo a discussão do autor, em 2009, ¹⁵ o álcool induz ao estresse oxidativo que leva a supressão da atividade e transcrição do peptídeo hepcidina no fígado.

Esse peptídeo é produzido pelos hepatócitos em resposta aos estímulos inflamatórios ou na sobrecarga de ferro de acordo com Grotto,¹⁶. Segundo Couto, em 2007,¹⁷ a hepcidina inibe a saída do ferro (Fe+2) do intestino e dos macrófagos pela interação com a ferroportina (em mamíferos). Assim, leva à redução da expressão da ferroportina e saída de ferro do interior das células (enterócitos e macrófagos) ocorrendo nos momentos em que os níveis de hepcidina estão elevados (inflamação e sobrecarga de ferro).

Quanto aos níveis da capacidade de ligação do ferro, no presente estudo, o grupo controle apresenta uma tendência ao aumento quando comparado com o grupo tratado ($p=0,09$). No estudo de Gentry-Nielsen, em 2001,¹⁸ tais níveis estão elevados no grupo tratado com solução hidroalcoólica 36% com dieta *Lieber-DeCarli* acompanhados por oito semanas ($p<0,01$). Observa-se que ambos os estudos apresentam o mesmo tempo de seguimento, porém com diferença nos valores de consumo de álcool, possivelmente sendo motivo pela diferença entre os valores da capacidade de ligação do ferro.

Seguindo a discussão sobre os níveis de absorção de ferro no estudo de Jurczuk, em 2003,⁸ a dieta dos animais continha ferro na concentração de 253mg/kg. Verificaram que o controle absorvia 11% do ferro da dieta e o grupo tratado absorvia 33% do ferro advindo da sua dieta. Em nosso estudo, o valor de ferro na dieta foi 50 mg/kg e sendo analisado o valor deste nas fezes, constatamos que no grupo tratado (26,6 μ g/dl - P25: 24 μ g/dl; P75: 36,8 μ g/dl) possuía menor concentração de ferro em relação ao controle (34,12 μ g/dl - P25:28 μ g/dl; P75:46,6 μ g/dl) $p=0,005$. Portanto, verifica-se uma aparente absorção do ferro maior no grupo tratado pelo menor valor de ferro excretado,

já que não houve diferenças estatisticamente significantes no consumo de alimentos.

Em nosso estudo, avaliamos o cálcio no soro dos animais (cátion Ca^{++}) verificando-se tendência em relação ao grupo tratado comparando com o controle ($7,6 \pm 1,4\text{mg/dL}$; $6,6 \pm 1,1\text{mg/dL}$ respectivamente), $p=0,106$. Referente ao estudo de Piano e cols., em 2001, ¹² já citado anteriormente, foi avaliado o valor de outro cátion, o sódio (Na^{++}) no soro nos animais e, verificaram que mesmo no décimo - sexto dia não havia diferença significativa entre os grupos tratados e os controles.

Acrescentando, verifica-se que o consumo crônico de álcool causa dano cardíaco prejudicando a função do ventrículo esquerdo. Porém, a relação entre a quantidade de consumo de bebida alcóolica e risco cardiovascular é complexo. Para Liu e cols., em 2007, ⁵ em seu estudo experimental, constataram que no grupo 5% (5g/dl, dieta *Lieber-DeCarli*), acompanhados por 42 dias, apresentavam ventrículo esquerdo dilatado e conseqüente diminuição da fração de encurtamento ($\Delta d\%$) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p<0,05$) em relação ao controle.

Em nosso estudo, nas imagens ecocardiográficas não constataram alterações no ventrículo esquerdo, permanecendo valores semelhantes na fração de ejeção e de encurtamento ($\Delta d\%$) entre grupo tratado e controle. Porém, é importante salientar a farmacocinética do álcool em animais assim como a quantidade de bebida consumida.

Levando em consideração os dados obtidos neste trabalho e a correlação com os dados publicados por outros autores, podemos concluir que o estudo do consumo de álcool deve ser continuado para melhor entender o seu efeito dose-dependente como também o efeito de doses iguais

administrados de formas diferentes. Em nosso trabalho mostramos que baixas doses, abaixo das já testadas por outros autores, são capazes de provocar mudanças bioquímicas porém, sem prejuízo nos parâmetros hemodinâmicos, ao menos durante as duas semanas de duração do nosso trabalho.

CONCLUSÃO

Nesta pesquisa experimental, foi verificado que o consumo crônico do álcool traz prejuízo ao coração devido aos níveis elevados de ferro nos animais tratados sem alterar os parâmetros hemodinâmicos. Portanto, esse é um tema que se deve seguir explorando a fim de aprofundar estudos e acrescentar aos dados da presente investigação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlini EA. Epidemiologia do Uso do Álcool no Brasil. Arq. Méd. ABC 2006; Supl.2: 4-7.
2. Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the Cardiovascular System: research challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol. 2005; 45(12):1916-23.
3. Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, et al. The Effect of Controlled Drinking in Alcoholic Cardiomyopathy. Ann. Intern. Med. 2002;136(3):192-200.
4. Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. World J Gastroenterol. 2007; 13(37):4925-4930.
5. Liu J, Yano M, Shimamoto A, Noma T, Matsuzaki M, Fujimiya T. Chronic Effects of Ethanol on Pharmacokinetics and Left Ventricular Systolic Function in Rats. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31(3):493-499.
6. Tirapelli CR, Al-Khoury J, Bkaily G, et al. Chronic ethanol consumption enhances phenylephrine-induced contraction in the isolated rat aorta. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 316(1):233-241.
7. Tirapelli CR, Legros E, Brochu I, et al. Chronic ethanol intake modulates vascular levels of endothelin-1 receptor and enhances the pressor response to endothelin-1 in anaesthetized rats. Br J Pharmacol. 2008; 154(5):971-981.
8. Jurczuc M, Brzóška J, Rogalska J, Moniuszko-Jakoniuk L. Iron body status of rats chronically exposed to Cadmium and Ethanol. Alcohol & Alcoholism 2003; 38(3):202-207.

9. Vargas R, Lang CH. Alcohol accelerates loss of muscle and impairs recovery of muscle mass resulting from disuse atrophy. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32(1):128-137.
10. Lima CR. Álcool: Efeitos Nutricionais e Metabólicos em Ratos Adolescentes. Recife. [Dissertação]. Recife (PE): Universidade de Pernambuco; 2007.
11. Macieira MS, Silva EA, Almeida WG, Nakamura-Palacios EM, Vasquez EC. Efeitos da administração crônica do álcool sobre os mecanismos neurais de regulação da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68(3):149-154.
12. Piano MR, Artowohl J, Kim SD, Gass G. The Effects of a Liquid Ethanol Diet on Nutritional Status na Fluid Balance in the rat. *Alcohol and Alcoholism* 2001; 36(4):298-303.
13. Isma'eel H, Cappellini MD, Taher A. Chronic transfusion, iron overload and cardiac dysfunction: a multi-dimensional perspective. *Br J Cardiol* 2008; 15(1):40-45.
14. Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, Powell LW, Martin NG. Effects of Alcohol Consumption on Indices of Iron Stores and of Iron Stores on Alcohol Intake Markers. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(7):1037-1045.
15. Harrison-Findik DD. Is the iron regulatory hormone hepcidin a risk factor for alcoholic liver disease? *World J Gastroenterol* 2009; 15(10):1186-1193.
16. Grotto HZW. Metabolismo do Ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos na homeostase. *Rev. Bras. Hematol.* 2008; 30(5):390-397.

17. Couto CA. Doenças Hepáticas Metabólicas: Hemocromatose. *Prática Hospitalar* 2007; 54:107-112.
18. Gentry-Nielson MJ, Preheim LC, Lyman KN, McDonough KH, Potter BJ. Use of rats models to mimic alterations in iron homeostasis during human alcohol abuse and cirrhosis. *Alcohol* 2001; 23(2):71-81.

APÊNDICES

GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1 – Acompanhamento do peso corporal do grupo tratado e controle ao longo das oito semanas de tratamento. Valores das médias e desvio padrão expressos em gramas

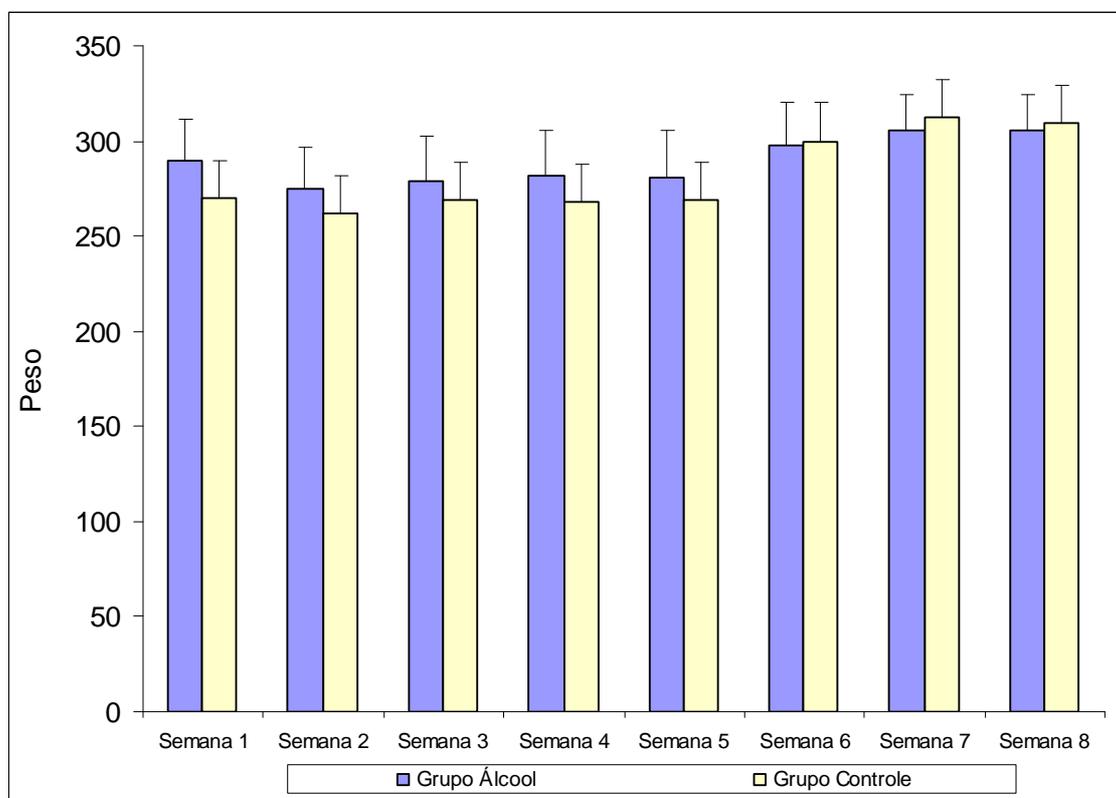


Gráfico 2 – Dados semanais da avaliação da pressão sistólica de ratos dos grupos controle e tratado durante as oito semanas de tratamento. Valores das médias e desvio padrão expressos em mm de Hg

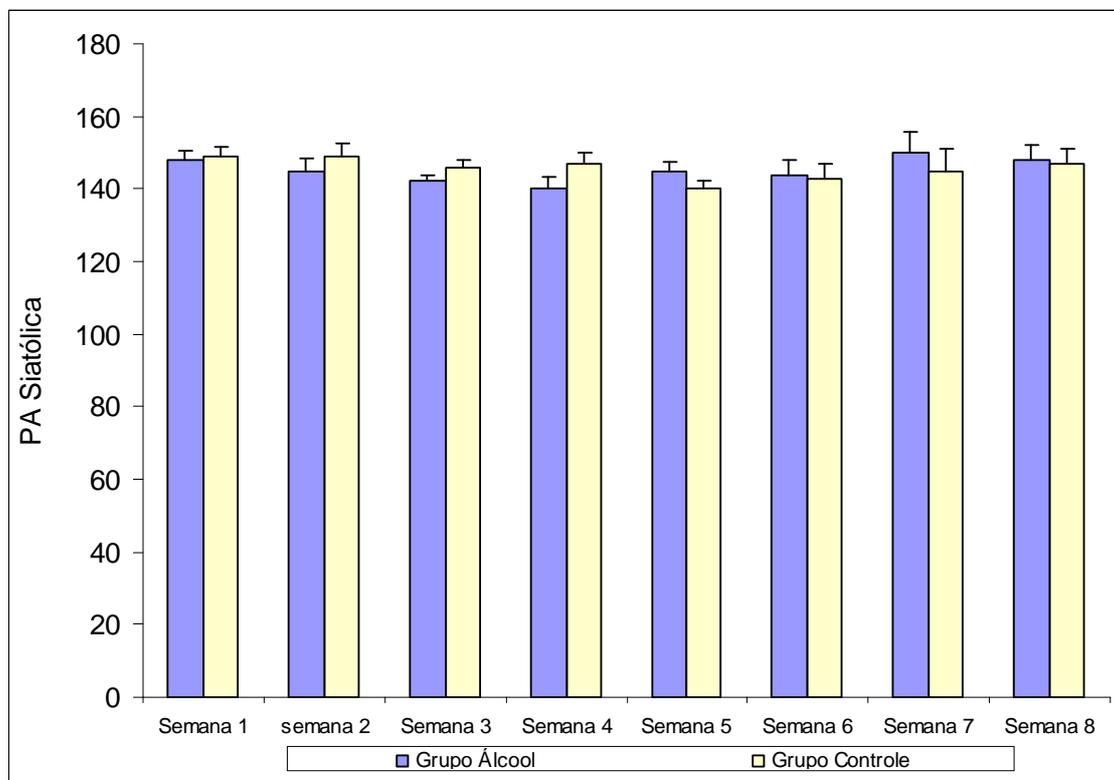


Gráfico 3 – Dados semanais da avaliação da pressão diastólica de ratos do grupo controle e tratado durante as oito semanas de tratamento. Valores das médias e desvio padrão expressos em mm de Hg.

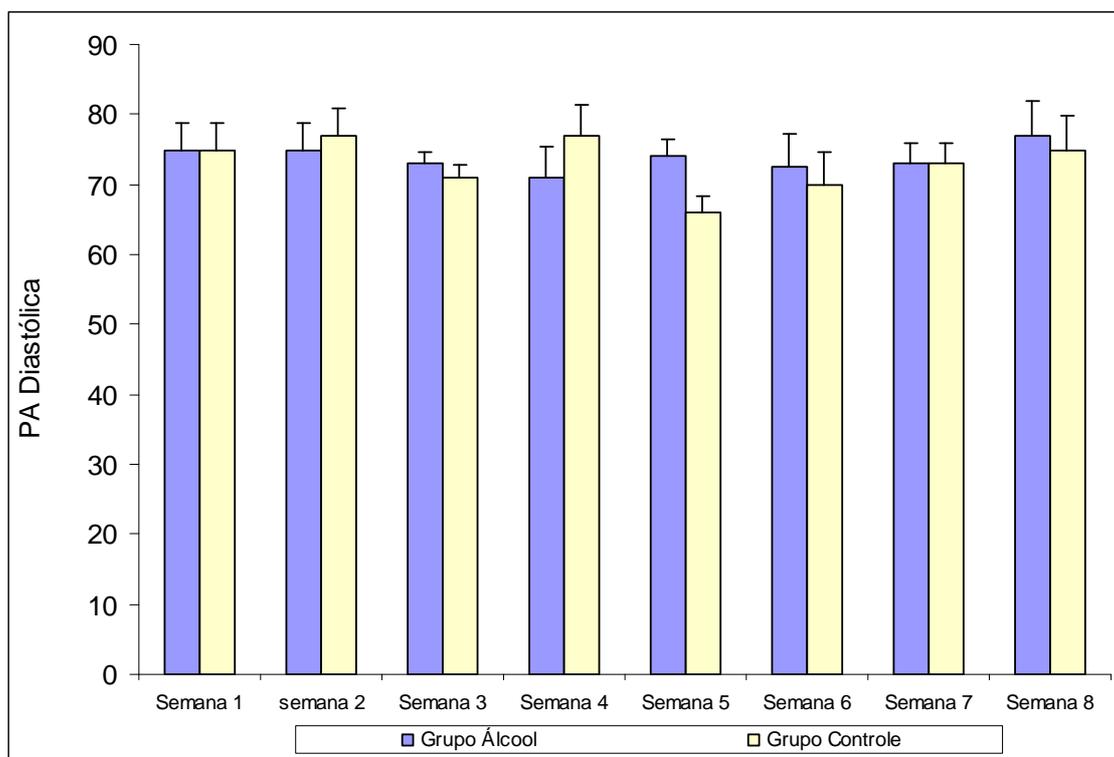


Gráfico 4 – Dados semanais da avaliação da frequência cardíaca de ratos do grupo controle e tratado durante as oito semanas de tratamento. Valores das médias e desvio padrão expressos em batimentos por minuto.

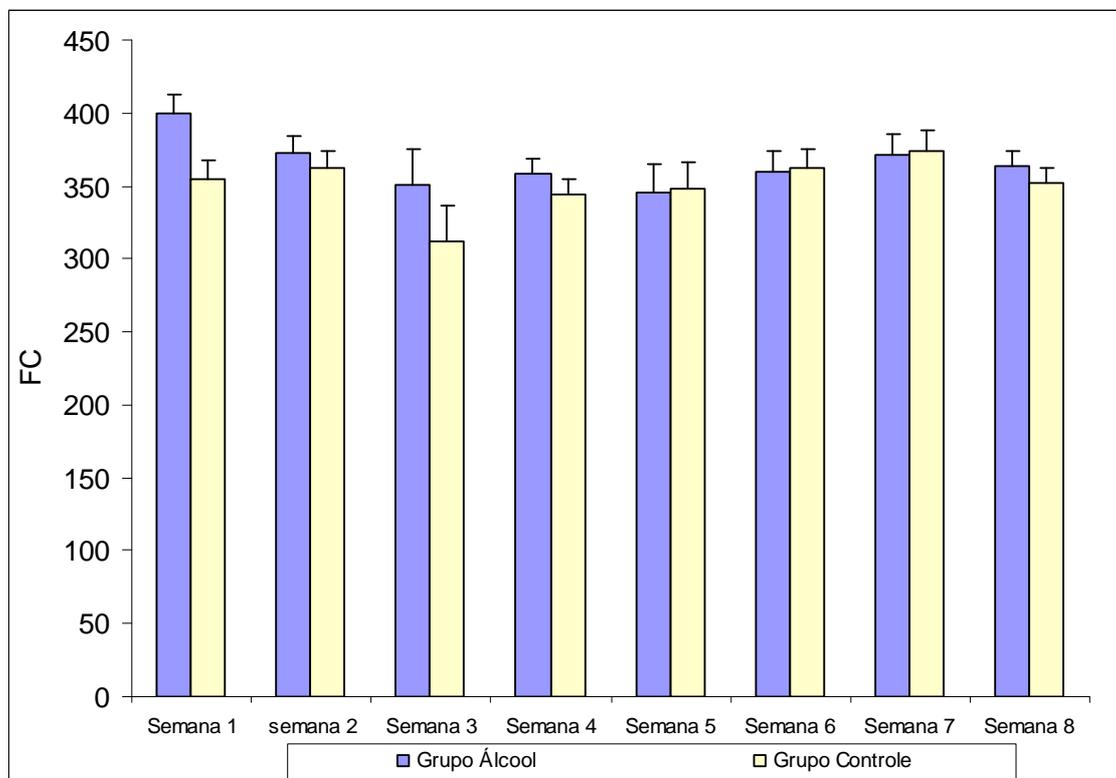


Tabela 1 – Dados de consumo de comida e bebida e excreção de fezes e urina de experimento realizado em Gaiola Metabólica na quarta e oitava semanas do tratamento.

GRUPO	ÁLCOOL		CONTROLE	
	4 ^a	8 ^a	4 ^a	8 ^a
Semana				
IC (g)	25,5 ± 1,9	21,2 ± 2,6	27,4 ± 1,8	23,6 ± 2,5
QF (g)	14,8 ± 1,5	15,5 ± 1,8	12,7 ± 1,4	17,7 ± 1,7
IA (ml)	42,2 ± 3,7	28,2 ± 2,4	40,6 ± 3,5	35,5 ± 2,3
VU (ml)	16,7 ± 2,7	14,5 ± 2	14,3 ± 2,5	14,5 ± 1,8

IC (ingesta de comida); QF (quantidade de fezes); IA (ingesta de água); VU (volume de urina).
Valores expressos em média±EP comparados com Anova;

Tabela 2 - Avaliação de diferentes parâmetros ecocardiográficos realizados durante o experimento, nos animais do grupo controle e do grupo tratado com álcool.

DADOS	ÁLCOOL	CONTROLE	P
AE (mm)	0,338 ± 0,01	0,33 ± 0,01	0,757
VED (mm)	0,61 ± 0,03	0,66 ± 0,01	0,235
VES (mm)	0,241 ± 0,02	0,263 ± 0,02	0,475
PpD (mm)	0,172 ± 0,01	0,193 ± 0,01	0,414
SpD (mm)	0,153 ± 0,005	0,161 ± 0,01	0,657
Δd%	60,02 ± 3,45	60,16 ± 2,65	0,973
FE (%)	91,84 ± 1,56	92,19 ± 1,56	0,879
VD (mm)	0,557 ± 0,07	0,668 ± 0,05	0,254
VS (mm)	0,042 ± 0,009	0,053 ± 0,01	0,515
VE (mm)	0,513 ± 0,074	0,614 ± 0,04	0,273
MVE (mm)	0,627 ± 0,07	0,808 ± 0,09	0,165
MVEc (mm)	1,102 ± 0,05	1,246 ± 0,07	0,166

AE (átrio esquerdo); VED (diástole VE); VES (sístole VE); PpD (parede posterior em diástole); SpD (septo em diástole); Δd% (delta D); FE (fração de ejeção); VD (volume diastólico); VS (volume sistólico); VE (volume ejeção); MVE (massa do VE); MVEc (massa do VE corrigido).
Valores em média±EP, comparados com Teste T Student.

Tabela 3 – Dados das diferentes análises bioquímicas realizadas: soro, coração, fígado, intestino, fezes e urina.

VARIÁVEL	CONTROLE	ÁLCOOL	P
Ferro no fígado (µg/dl)	482,3 ± 19,6	470,8 ± 37,2	0,788
Ferro no intestino (µg/dl)	131,6 ± 21,4	72,7 ± 9,2	0,020 [†]
Ferro no coração (µg/dl)	171,1 (153,4;200,2)	201,9 (180,2;242,9)	0,03* [†]
Capacidade de ligação do ferro (µg/dl)	483,8 (459,4;492,8)	467,7 (445,9;486,6)	0,09*
Ferro nas fezes (µg/dl)	34,12 (28;46,6)	26,6 (24,1;36,8)	0,005* [†]
Ferro na urina (µg/dl)	39,4 ± 3,5	41 ± 5,1	0,809
Cálcio (mg/dl)	6,6 ± 0,39	7,64 ± 0,45	0,106
Proteína total no intestino (g/dl)	0,634 ± 0,016	0,717 ± 0,034	0,007 [†]
Proteína total no Coração (g/dl)	0,569 ± 0,025	0,565 ± 0,024	0,774
Proteína total no Fígado (g/dl)	1,432 ± 0,038	1,398 ± 0,035	0,607

Demais valores expressos em Média±EP comparados com Teste T Student;

*Valores em mediana (Percentil 25; Percentil 75) comparado com Mann Whitney (p<0,05);

[†]P0<05;

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista de abreviaturas por ordem de aparição

DSM-I	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
OMS	Organização Mundial de Saúde
CISA	Centro de Informações sobre Saúde e Álcool
WHO	<i>World Health Organization</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
<i>DALYs</i>	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
FC	Frequência cardíaca
PAS	Pressão arterial sistólica
ADH	Enzima álcool desidrogenase
DAC	Doença arterial coronariana
IC	Insuficiência cardíaca
PAD	Pressão arterial diastólica
Ca ⁺⁺	Cálcio
<i>Cd</i>	<i>Cádmio</i>
<i>ROS</i>	<i>Reactive oxygen species</i>
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
GA	Grupo álcool
GC	Grupo controle
FEPPS	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde
IC/FUC	Fundação Universitária de Cardiologia/Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul

UP	Unidade de Pesquisa
MVE	Massa do Ventrículo Esquerdo
MVEc	Massa do Ventrículo Esquerdo Corrigido

Lista de abreviaturas em ordem alfabética

ADH	Enzima álcool desidrogenase
Ca ⁺⁺	Cálcio
Cd	Cádmio
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
CID	Classificação Internacional de Doenças
CISA	Centro de Informações sobre Saúde e Álcool
DAC	Doença arterial coronariana
<i>DALYs</i>	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DSM-I	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
FC	Frequência cardíaca
FEPPS	Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde
GA	Grupo álcool
GC	Grupo controle
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IC	Insuficiência cardíaca
IC/FUC	Fundação Universitária de Cardiologia/Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul
MVE	Massa do Ventrículo Esquerdo
MVEc	Massa do Ventrículo Esquerdo Corrigido
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>

UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UP	Unidade de Pesquisa
WHO	<i>World Health Organization</i>

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)