

MIOPATIA ALCOÓLICA: BREVE REVISÃO DA LITERATURA

ALCOHOLIC MYOPATHY: SHORT LITERATURE REVIEW

Autores

COIMBRA, Talita Junia¹
 ROZA, Guilherme Augusto²
 MARQUES, Tatiane³
 ABRAHÃO, Dayana Pousa Siqueira⁴
 OLEGARIO, Janaina Grazielle Pacheco⁵

Resumo

Introdução: O vício pelo álcool é conceituado como dependência física e emocional, acarretando aos custos em saúde de bilhões de dólares anualmente. O consumo crônico acarreta diversas alterações nos órgãos vitais como deterioração e atrofia cerebral, anemia, imunossupressão, alterações cardíacas e na musculatura esquelética, hepatopatia, cirrose hepática, gastrite, úlceras estomacais, pancreatite, transtornos na absorção de vitaminas, hidratos e gorduras que provocam sintomas de carência alimentar. **Metodologia:** Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre outubro e novembro de 2015, e posteriormente atualizada em maio de 2019. Os artigos foram identificados por busca bibliográfica nas seguintes bases de dados: Medline, consultada por meio do PubMed, Lilacs e Scielo. **Resultados e Discussão:** A miopatia é uma consequência subestimada de alcoolismo crônico. A miopatia alcoólica aguda é caracterizada por rabdomiólise com extensa necrose da fibra muscular, fagocitose, e a regeneração de células musculares. Já a miopatia crônica é caracterizada por fraqueza progressiva dos músculos proximais. **Conclusão:** A miopatia é uma consequência do alcoolismo crônico, sendo frequentemente encontrada em pacientes alcoolistas, porém é um assunto pouco estudado. Há vários fatores envolvidos com as miopatias alcoólicas agudas e crônicas, mas não há um consenso de qual desses fatores é mais preponderante.

Palavras Chaves: alcoolismo; síntese de proteína; miopatia, Fibras musculares tipo I e II.

Filiação

¹Biomédica, Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba (MG)
²Mestre em Medicina Tropical e Infectologia, Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba (MG)
³Doutora em Medicina Tropical e Infectologia, Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba (MG)
³Doutora em Ciências (Medicina e Morfologia Experimental), Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba (MG)
⁵Doutora em Patologia Geral, Faculdade de Talentos Humanos, Uberaba (MG)

Autor Correspondente

Janaina Grazielle Pacheco Olegário
 Cursos de Saúde – Faculdade de Talentos Humanos, Avenida tonico dos Santos, 333, Bairro Jardim Induberaba. CEP: 38100-000, Uberaba, MG.
 janaina.olegario@factus.edu.br

Abstract

Introduction: The addiction to alcohol is conceptualized as physical and emotional dependence, leading to costs on health of billions of dollars annually. The chronic use causes many changes in vital organs such as deterioration and brain atrophy, anemia, immunosuppression, cardiac abnormalities and skeletal muscle, hepatopatia, liver cirrhosis, gastritis, stomach ulcers, pancreatitis, disorders in absorption of vitamins, carbohydrates and fats which cause symptoms food shortage. **Methodology:** This study is a review of the specialized literature, conducted between October and November 2015, and subsequently updated in May 2019. The articles were identified by bibliographic search in the following databases: Medline, consulted through PubMed, Lilacs and Scielo. **Results and Discussion:** Myopathy is an underrated consequence of chronic alcoholism. The acute alcoholic myopathy is characterized by rhabdomyolysis with extensive necrosis of muscle fibers, phagocytosis, and regeneration of muscle cells. Have chronic myopathy is characterized by progressive weakness of the proximal muscles. **Conclusion:** Myopathy is a consequence of chronic alcoholism and is often found in alcoholic patients, however is a subject little studied. There are several factors involved in acute and chronic alcoholic myopathy, but there is no consensus on which of these factors is more prevalent.

KEY WORDS: alcoholism; protein synthesis; myopathy, Muscle fibers type I and II.

INTRODUÇÃO

O conceito de alcoolismo surgiu no século XVIII, após a crescente comercialização e produção de álcool destilado, consequente à revolução industrial. Nesta época, o alcoolismo era considerado doença apenas quando o usuário apresentava tolerância, abstinência e perda do controle. A tolerância se entende como a necessidade de doses cada vez maiores de álcool para que exerça o mesmo efeito, ou diminuição do efeito do álcool com as doses anteriormente tomadas. Síndrome de abstinência é considerada um quadro de desconforto físico e/ou psíquico quando da diminuição ou suspensão do consumo etílico (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

As bebidas alcoólicas possuem funções diferentes, de um lado elas são usadas como simbolismo religioso ou na sofisticação da culinária e do comércio internacional em que um produto alcoólico pode custar muito caro. Por outro lado, o exagero no uso é a causa de um transtorno de saúde pública mundial (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

Hoje a CID-8 conceitua o vício ao álcool como um estado de dependência física e emocional associado a períodos de consumo pesado e incontrolável, nos quais a pessoa apresenta uma compulsão para beber, e sintomas de abstinência quando o consumo é cessado. A Síndrome de Dependência do Álcool (SDA) é caracterizada como um transtorno que se constitui ao longo da vida e não como uma enfermidade estática (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

O Brasil é um dos maiores produtores de cachaça no mundo, ocupando a quarta colocação com algo em torno de 200 milhões de litros comercializados por ano, sendo 195 milhões consumidos no mercado interno (MELONI; LARANJEIRA, 2004). Porém, a cachaça não é a bebida de maior consumo no país. A cerveja aparece em primeiro lugar, com 54 litros per capita/ano; depois a cachaça, com 12 litros per capita/ano; seguida pelo vinho, com 1,8 litros per capita/ano. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre as décadas de 1970 a 1990, o Brasil apresentava um crescimento de 74,5% no consumo de bebidas alcoólicas (BABOR et al., 2003). A prevalência da dependência do álcool é de 11,2% na população brasileira, e a maior taxa de dependentes está na população cuja faixa etária é entre 18 a 24 anos (CAMPOS, 2004).

O abuso de álcool é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo e acrescenta bilhões aos custos anuais de cuidados à saúde. Os efeitos a longo prazo, ou seja, o consumo crônico, pode levar a alterações diversas em diferentes órgãos vitais como deterioração e atrofia cerebral, anemia, imunossupressão, alterações cardíacas e na musculatura esquelética (miocardite), hepatopatia, cirrose hepática, gastrite, úlceras estomacais, pancreatite, transtornos na absorção de vitaminas, hidratos e gorduras que provocam sintomas de sintomas de carência alimentar. Os sintomas psíquicos são irritabilidade, insônia, delírios por ciúmes, ideias de perseguição e, ainda mais graves, encefalopatias com deterioração psicorgânica (demência alcoólica) (NGUYEN et al, 2012).

Mulheres grávidas quando consomem em excesso e de uso habitual podem causar a síndrome alcoólico-fetal, levando ao nascimento de crianças com malformações e baixo coeficiente intelectual (JONES et al, 2003).

MÉTODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre outubro e novembro de 2015, e posteriormente atualizada em maio de 2019. A busca foi realizada utilizando-se as terminologias descritas em ciências da saúde e os artigos foram identificados por busca bibliográfica nas seguintes

bases de dados: Medline, consultada por meio do PubMed, Lilacs e Scielo. As palavras chave utilizadas foram: alcoolismo; síntese de proteína; miopatia alcoólica e Fibras musculares tipo I e II.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visão geral

Como já dito anteriormente, o abuso de álcool é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo e representa uma grande parcela dos custos em saúde em vários países. O abuso de álcool leva a distúrbios neuropsiquiátricos, acidente vascular cerebral, demência, doença cardiovascular, neuropatia periférica, doenças hepáticas e musculares (VILA et al., 2001; ADACHI et al., 2003; NGUYEN et al, 2012).

Os primeiros efeitos do consumo de álcool são a sensação inicial de euforia e de desinibição, seguido por um estado de sonolência, turvação da visão, descoordenação muscular, diminuição da capacidade de reação, da atenção e compreensão, e fadiga muscular, dentre outros (POHORECKY E BRICK, 1988; LARANJEIRA et al, 2000).

O álcool bloqueia o funcionamento do sistema nervoso central, que é o responsável pelo controle das ações. Quando este controle está diminuído, faz com que o indivíduo se sinta eufórico, alegre e com uma falsa segurança em si mesmo que o poderá levar a adotar comportamentos perigosos. O consumo excessivo de álcool produz acidez no estômago, vômito, diarreia, baixa da temperatura corporal, sede, dor de cabeça, desidratação, falta de coordenação, lentidão dos reflexos, vertigens, visão dupla e perda do equilíbrio. Se as doses ingeridas forem muito elevadas, pode ocorrer intoxicação etílica aguda levando a depressão respiratória, coma etílico e, eventualmente, a morte. (CARLINI et al., 2001)

Nos consumidores crônicos uma pequena dose pode fazê-los se embriagar, que é denominado de *tolerância inversa* (MIJARES; 2006). Quando se é retirado o álcool de um paciente dependente ele pode desencadear síndrome de abstinência, em que há necessidade de monitorização e atenção maior, pois entre doze e dezesseis horas seguintes à privação da bebida podem aparecer sintomas como: inquietação, nervosismo e ansiedade (HOOFMAN, 1994; ZALESKI et al, 2004). Várias horas depois, podem aparecer câibras musculares, tremores, náuseas, vômitos e grande irritabilidade. Já no segundo dia de abstinência, nos casos mais graves, surge o denominado “DELIRIUM TREMENS”, que se caracteriza por uma confusão mental, desorientação no tempo e no espaço, em relação a si e aos outros, uma clara desintegração dos conceitos, aparecimento de delírios, alucinações e fortes tremores. (LARANJEIRA et al, 2000; CARLINI et al, 2001; DEBELLIS et al, 2005)

A intoxicação alcoólica aguda ocorre após a ingestão de grandes quantidades, que chega rapidamente ao cérebro provocando sintomas da embriaguez nos seus mais diversos aspectos. As manifestações mais importantes são: comportamentos desadaptados, como por exemplo, os impulsos sexuais desinibidos ou agressivos, sensibilidade emocional, deterioração da capacidade de raciocínio e da atividade social, fala premente, descoordenação, instabilidade motora, rubor facial, mudanças no estado de ânimo, irritabilidade, loquacidade e falta de atenção, a conduta habitual do indivíduo pode se intensificar ou alterar-se levando ao surgimento de amnésia durante a intoxicação. Nos casos mais graves de intoxicação ocorre a perda de consciência, o coma e, potencialmente, a morte por depressão cardiorrespiratória. (GIGLIOTTI; BESSA, 2004).

Atualmente pesquisas clínicas e pré-clínicas na área da dependência química permitiram um grande avanço na compreensão dos seus mecanismos cerebrais subjacentes, sendo

caracterizado como um transtorno da plasticidade neural, responsável pela neuroadaptação à exposição crônica às drogas. A neuroadaptação e outras alterações químicas que foram causadas pelo consumo crônico de álcool geram déficit cognitivo, tolerância e dependência física que, por sua vez, contribuem para a manutenção do uso da droga (ZALESKI et al., 2004).

A cessação da ingestão crônica de álcool ou até mesmo uma queda súbita nos níveis plasmáticos de álcool, pode provocar sintomas de intensidade variadas diagnosticados pela CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão, da OMS) e pela DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), 4ª ed., da Associação Psiquiátrica Americana), como a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) (ZALESKI et al., 2004).

Miopatia alcoólica

A miopatia é uma consequência subestimada do alcoolismo crônico. A miopatia alcoólica aguda, que ocorre em cerca de 5% dos casos, é caracterizada por rabdomiólise com extensa necrose da fibra muscular, fagocitose, e regeneração de células musculares. A patogenia da miopatia alcoólica aguda é desconhecida, apesar de fatores, tais como a isquemia, ou depleção de fosfato de potássio, e os efeitos tóxicos diretos do álcool ou do acetaldeído foram considerados (SIMON L et al, 2017; NGUYEN et al, 2012; FERRAZ et al., 1989).

A Miopatia crônica, caracterizada por fraqueza progressiva dos músculos proximais, ocorre em 40 a 60% dos alcoólatras. Estes desenvolvem fadiga com dificuldade para subir escadas e ao caminhar, e podem apresentar perda de massa muscular crônica, sendo reduzida até 30% de sua força muscular. Um diagnóstico de miopatia primária em alcoólicos pode ser confirmado por eletromiografia. As principais características histopatológicas são atrofia seletiva de das fibras tipo II (anaeróbias) e hipertrofia compensatória das fibras tipo I (aeróbias) (REIMERS et al, 2010; WORRAL et al., 2001; VILA et al., 2001; ADACHI et al., 2003; SALEM et al, 2006; WANG et al, 2012; NGUYEN et al, 2012; THAPALIYA et al, 2014; NEMIROVSKAYA et al, 2015; SIMON L et al, 2017).

Vários mecanismos podem estar envolvidos na patogênese de miopatia alcoólica. O etanol penetra pela membrana celular devido a uma alteração no arranjo primário de sua estrutura lipídica, tornando-a mais fluida. Porém, tem sido bastante estudada a participação de diversos sistemas de neurotransmissão nas ações fisiológicas e farmacológicas do etanol, tais como monoaminas, acetilcolina e aminoácidos neurotransmissores, além de canais de cálcio, entre outros mecanismos de ação (ZALESKI et al., 2004).

O etanol é um potente inibidor da síntese de proteínas musculares, o que também ocorre em situações de desnutrição. As alterações provocadas pelo metabolismo das proteínas seria o que provoca a redução muscular e do diâmetro das fibras, nos etilistas crônicos (REIMERS et al, 2010; PREEDY et al 2001; SIMON L et al, 2017; KIMBALL SR, LANG CH, 2018).

A ingestão crônica de álcool exerce efeitos profundos sobre a homeostase do cálcio e o metabolismo da vitamina D. O álcool pode afetar a membrana muscular e provocar a redução do cálcio nos miotúbulos em humanos (OHLENDIECK et al., 2003). A deficiência de vitamina D e o aumento da peroxidação podem agir sinergicamente prejudicando a função da calmodulina, a estrutura e a contratilidade muscular. Há estudos que avaliaram o tratamento de miopatias com vitamina D e suplementação de cálcio, levando a um aumento da área de fibra tipo II em pacientes idosos. Esse efeito pode ser devido às ações da vitamina D que eleva a absorção de cálcio pelo músculo e o transporte de fosfato através da membrana celular, promovendo a proliferação e

diferenciação das células musculares (REIMERS et al, 2010, WIJNIA et al, 2013; SIMON L et al, 2017; GUIDI PINTO et al, 2018).

Após a ingestão de etanol, há a produção de ésteres etílicos de ácidos graxos e o acúmulo desses ésteres é tóxico para as células. Os ácidos graxos acumulados podem induzir apoptose em células hepáticas e causam desacoplamento da fosforilação oxidativa em mitocôndrias de músculo cardíaco. O músculo esquelético é um grande reservatório para o acúmulo dos ácidos graxos produzidos a partir do consumo de álcool, e este acúmulo poderia induzir a apoptose e causar danos nas mitocôndrias musculares levando a miopatia alcoólica. Há ainda a possibilidade de que ocorra a ativação de outras vias envolvidas na lesão muscular tais como sinalização pré-apoptótica ou onco-expressão de genes, tais como c-myc (SALEM et al, 2006).

A miopatia alcoólica ocorre independentemente de neuropatia periférica, da desnutrição e da doença hepática. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são uma família de endopeptidases dependentes de zinco que estão associados com a repartição dos constituintes da matriz extracelular. Padrões de expressão diferentes de MMPs pode refletir vários estágios de miopatias. As MMP-2, 3, 7 e 9, são encontradas no músculo esquelético, desempenhando um papel essencial no crescimento da fibra muscular e reparação através da regulação da composição e integridade da matriz extra-celular, e um aumento na produção de MMP está associado a danos do músculo esquelético. O álcool leva a ativação de MMP-9 o que pode ser atribuído ao maior stress oxidativo e maior geração de radicais livres. A MMP-9 causa dano na membrana basal podendo estar associada a miopatia alcoólica crônica (WANG et al, 2012; KIMBALL SR, LANG CH, 2018).

A miopatia alcoólica crônica apresenta anormalidades ultra-estruturais e bioquímicas que levam a alteração da função da insulina e a resistência ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) (SHENKMAN et al, 2019). Isto ocorre porque o etanol prejudica a absorção e a utilização de glicose, de glicogênio, diminui a sensibilidade à insulina, reduz os níveis circulantes do IGF-1, que é um importante fator trófico para o músculo esquelético, e sua toxicidade promove a disfunção mitocondrial, o stress oxidativo, e a sinalização pró-apoptose. O abuso crônico de álcool conduz a resistência à insulina e ao IGF em órgãos-alvo, incluindo o fígado, cérebro, placenta e, também, está associado à resistência periférica à insulina, com efeitos semelhantes ao diabetes mellitus tipo 2. O IGF-1 tem um papel importante na manutenção da estrutura do músculo esquelético, e a redução de sua função pode explicar a atrofia da fibra muscular na miopatia alcoólica crônica. A ação prejudicada da insulina e do IGF-1 levam ao aumento do estresse oxidativo, contribuindo para a perda progressiva de células e deficiências na função de órgãos e tecidos, incluindo o músculo esquelético, possibilitando a ocorrência da miopatia (NGUYEN et al, 2012).

A massa muscular esquelética e o teor de proteína são mantidos por um equilíbrio entre a síntese e a degradação proteica, porém há indícios de que o etanol atua sobre a síntese de proteínas. As vias proteolíticas, também, contribuem para a perda de massa muscular esquelética. Em pacientes etilistas crônicos, há um aumento da autofagia muscular, mediada pelo etanol e pelo acetaldeído através de vários mecanismos, incluindo a alteração em mitocôndrias e lipídios de membrana microssomal e a indução de estresse oxidativo (THAPALIYA et al, 2014).

A desnutrição é um fator adicional deletério envolvido na patogênese da lesão muscular estrutural induzida pelo consumo crônico de álcool. Os casos de desnutrição ocorrem em aproximadamente 25% dos etilistas crônicos e esta associada a diminuição da massa e fraqueza muscular. De modo geral, o efeito tóxico do etanol é independente da presença de desnutrição, mas,

se a desnutrição está presente, o efeito é aumentado. Desnutrição proteico-calórica tem sido responsável por aumentar ainda mais a fraqueza muscular e, também, a severidade da miopatia histológica (SIMON L et al, 2017; NICOLÁS et al, 2003).

CONCLUSÃO

Sabe-se que a miopatia é uma consequência subestimada do alcoolismo crônico, estando presente em até 60% dos pacientes. Apesar disto, ainda é, relativamente pouco estudada. Há varias linhas de pesquisas que visam explicar porque a miopatia é tão frequente nesses pacientes, bem como tentam elucidar as causas que levam a perda muscular nos etilistas crônicos.

Assim, podemos concluir que há vários fatores que podem estar envolvidos com os casos de miopatias alcoólicas, agudas e crônicas. Porém, não há um consenso sobre qual desses fatores é mais preponderante, ou de que forma eles podem estar associados e, portanto, contribuindo entre si.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, J.; ASANO, M.; UENO, Y.; NIEMELÄ, O.; OHLENDIECK, K.; PETERS, T. J.; PREEDY, V. R. Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbations (review). **J Nutr Biochem**, v. 14, n. 11, p. 616-625, 2003.
- BABOR T, ET AL. Alcohol: no ordinary, no commodity. **Alcohol and Public Policy Group**, v. 105, p. 769-779, 2003.
- CAMPOS, E. A. As representações sobre o alcoolismo em uma associação de ex-bebedores: Os Alcoólicos Anônimos. **Rev. Bras.Psiq.**, v. 22, n.1, p. 31-7, 2004.
- CARLINI, E. A.; NAPPO, S. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R. Drogas psicotrópicas- o que são e como agem . **Revista IMESC**, n. 3, p. 9-35, 2001.
- DEBELLIS, R.; SMITH, B.S.; CHOI, S.; MALLOY, M. Management of delirium tremens. **J Intensive Care Med**, v.20, n.3, p.73-164, 2005.
- FERRAZ, M. L.; GABBAI, A. A.; OLIVEIR, A. S. B.; FERRARI A, P. J.; MISZPUTEN, S. J.; NETO, A. F.; FILHO, A. C.; SCHMIDT, B. Estudo histoquímico do músculo esquelético no alcoolismo crônico. **Arq. Neuro-Psiquiat**, v. 47, n. 2, p.139-149,1989.
- GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos. **Rev Bras. Psiquiatr**, v.26, n.1, p. 11-13, 2014.
- GUIDI PINTO C, COLOMBO MARCHI K, AMARANTE ARIZZA A, SILVEIRA LEITE AP, TIRAPELLI CR, MICHELIN MATHEUS SM. Cholecalciferol in ethanol-preferring rats muscle fibers increases the number and area of type II fibers. **Acta Histochem**. Nov;120(8):789-796, 2018.
- HOFFMAN, P.L.; TABAKOFF, B. The role of the NMDA receptor in ethanol withdrawal. **Exs**, v.71, p.61-70, 1994.
- JONES, M. W.; BASS, W. T. Fetal alcohol syndrome. **Neonatal Netw**, v. 22, n. 3, p. 63-70, 2003.
- KIMBALL SR, LANG CH. Mechanisms Underlying Muscle Protein Imbalance Induced by Alcohol. **Annu Rev Nutr**. Aug 21;38:197-217, 2018.
- MELONI, J. N.; LARANJEIRA, R. Custo social e de saúde do consumo do álcool. **Rev Bras Psiq**, v. 26, n. 1, p. 7-10, 2004.
- MIJARES, M. G.; SILVA, M. T. A. S. Dependência De Drogas. **Psicologia USP**, v.17, n. 4, p. 213-240, 2006.
- NEMIROVSKAYA TL, SHENKMAN BS, ZINOVYEVA OE, KAZANTSEVA IU, SAMKHAIEVA ND. The Development of Clinical and Morphological Manifestations of Chronic Alcoholic Myopathy in Men with Prolonged Alcohol Intoxication. **Fiziol Cheloveka**. v. 41, n. 6, p. 65-9, Nov-Dec, 2015.
- NESTLER, E. J. Molecular mechanisms of drug addiction. **Neuropharmacology**, v.47, n. 1, p. 24-32, 2004
- NGUYEN, V. A.; LE, T.; TONG, M.; SILBERMANN, E.; GUNDOGAN, F.; MONTE, S. M. Impaired Insulin/IGF Signaling in Experimental Alcohol-Related Myopathy. **Nutrients**, v. 4, p. 1058-1075, 2012.
- NICOLÁS, J.M.; GARCÍA, G.; FATJÓ, F.; SACANELLA, E.; TOBIÁS, E.; BADÍA, E.; ESTRUCH, R.; FERNÁNDEZ-SOLÀ, J. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy. **American Society for Clinical Nutrition**, v.73, p. 326-33, 2003.
- OHLENDIECK, K.; HARMON, S.; KOLL, M.; PAICE, A. G.; PREEDY, V. R. Regulatory Muscle Proteins in the Alcohol-Fed Rat. **Metabolism**, v.52, p. 1102-1112, 2003.
- POHORECKY, L. A.; BRICK, J. Pharmacology of ethanol. **Pharmacol Ther**, v.36, n.2-3, p.335-427, 1988.
- PREEDY, V. R.; PAICE, A.; MANTLE, D.; DHILLON, A. S.; PALMER, T. N.; PETERS, T. J. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms. **Drugs and Alcohol Dependence**, v.63, p. 199-205, 2001.
- REIMERS E. G.; RODRÍGUEZ, C. M. F.; FERNÁNDEZ, F.S.; PRIETO, M. J. V.; GONZÁLEZ, C. M.; RODRÍGUEZ, M. Á.G.; VALLS, M. R. A.; GASPAR, M. R. PHARMACOLOGY AND CELL METABOLISM: Interleukin-15 and Other Myokines in Chronic Alcoholics. **Alcohol and Alcoholism**, v. 46, n. 5, p. 529-533, 2011.
- REIMERS, E. G.; CASTELLÓN, M. C. D. CASTELLÓN, A. L.; FERNÁNDEZ, F. S.; GONZÁLEZ, P. A.; NEGRÍN, J. A.; PÉREZ, M. J. S. Metabolic Effects: Alcoholic Myopathy: Vitamin D Deficiency is Related to Muscle Fibre Atrophy in a Murine Model. **Alcohol and Alcoholism**, v. 45, n. 3, p. 223-230, 2010.
- SALEM, R.O.; LAPOSATA, M.; RAJENDRAM, R.; CLUETTE-BROWN, J. E.; PREEDY, V. R. The Total Body Mass Of Fatty Acid Ethyl Esters In Skeletal Muscles Following Ethanol Exposure Greatly Exceeds That Found In The Liver And The Heart. **Alcohol and Alcoholism**, v. 41, n. 6, p. 598-603, 2006.
- SHENKMAN BS, ZINOVYEVA OE, BELOVA SP, MIRZOEV TM, VILCHINSKAYA NA, VIKHLYANTSEV IM, ULANOVA AD, TURTIKOVA OV, SAMKHAIEVA ND,

PARFENOV VA, BARINOV AN, NEMIROVSKAYA TL. Cellular and molecular signatures of alcohol-induced myopathy in women. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 316, n.5, p. E967-E976, May1, 2019.

SIMON L, JOLLEY SE, MOLINA PE. Alcoholic Myopathy: Pathophysiologic Mechanisms and Clinical Implications. **Alcohol Res.** V.38, n. 2, p207-217, 2017.

THAPALIYA,S.; RUNKANA, A.; MCMULLEN, M. R.; NAGY, L.; MCDONALD, C.; PRASAD, S. V. N.; DASARATHY, S. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass. **Translational Research Paper,** v.10, n.4, p. 677-690, 2014.

VILA, L.; FERRANDO, A.; VOCES, J.; CABRAL, DE O. C.; PRIETO. J. G.; ALVAREZ, A. I. Effect of chronic ethanol ingestion and exercise training on skeletal muscle in rat. **Drug Alcohol Depend,** v.1, n. 64, p 27-33, 2001.

WANG, J.; LIU, Y.; ZHANG, L.; JI, J.; WANG, B.; JIN, , W.; ZHANG, C.; CHU, H. Effects of increased matrix metalloproteinase-9 expression on skeletal muscle fibrosis in prolonged lcoholic myopathies of rats. **Molecular Medicine Reports,** v.5, p. 60-65, 2005.

WIJNIA JW1, WIELDERS JP, LIPS P, VAN DE WIEL A, MULDER CL, NIEUWENHUIS KG. Is vitamin D deficiency a confounder in alcoholic skeletal muscle myopathy? **Alcohol Clin Exp Res.** v. 37, Suppl 1, p. E209-15, Jan, 2013.

WORRAL, S.; NIEMELA, O.; PARKKILA, S.; PETERS, T.; PREEDY, V. R. Protein adducts in type I and type II fibre predominant muscle of ethanol-fed rat: preferential localization in the sarcolemmal and subsarcolemmal region. **European Journal Clinical Investigation,** v.31, p. 723-730, 2001.

ZALESKI, M.; MORATO,S.G.; SILVA, A.V.; LEMOS, T. Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da Síndrome de Abstinência do Álcool. **Rev. Bras.Psiq,** v.26, n.1, p.43-46, 2004