

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA DA ADIÇÃO

Patricia Furtado Martins

Orientador: Felix Kessler

Coorientador: Anne Orgler Sordi

**DÉFICIT COGNITIVO E USO CRÔNICO DE ÁLCOOL:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica

2022

PATRICIA FURTADO MARTINS

Déficit Cognitivo e Uso Crônico de Álcool: Uma Revisão Narrativa

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência Médica de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do título de especialista em psiquiatria da adição.

Orientador: Prof. Félix Henrique Paim Kessler

Coorientadora: Anne Orgler Sordi

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Martins, Patricia Furtado
Déficit Cognitivo e Uso Crônico de Álcool /
Patricia Furtado Martins. -- 2022.
25 f.
Orientador: Felix Henrique Paim Kessler.

Coorientadora: Anne Orgler Sordi.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência de Psiquiatria da
Adição (Ano adicional), Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Déficit cognitivo. 2. Alcoolismo. 3. Demência.
4. Álcool. I. Kessler, Felix Henrique Paim, orient.
II. Sordi, Anne Orgler, coorient. III. Título.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O alcoolismo é um dos principais fatores de risco para morte e incapacitação, além de ser apontado como fator de risco modificável para demência. No entanto, as hipóteses que explicam os prejuízos cognitivos decorrentes do consumo crônico de álcool ainda são pouco debatidas na literatura. **OBJETIVO:** Avaliar e sumarizar as evidências e hipóteses de maior relevância quanto à etiopatogenia, prevalência, diagnóstico, prognóstico e tratamento do déficit cognitivo associado ao uso crônico de álcool. **MÉTODO:** Revisão narrativa a partir de estudos que abordam a relação do déficit cognitivo com o uso de álcool. Foram utilizados estudos publicados em inglês, nas bases de dados Pubmed, PsycInfo, Research Gate, Springerlinks e Semantic Scholar. Considerou-se como critério de inclusão o impacto na literatura e qualidade metodológica. Foram excluídos teses e casos clínicos. **RESULTADOS –** Foram avaliados na íntegra 165 artigos, 69 foram incluídos nesse estudo. A neurotoxicidade desencadeada pelo álcool e as hipovitaminoses são apontadas como principais etiologias da demência alcoólica. O prejuízo da memória anterógrada episódica, disfunção executiva, prejuízo na cognição social e no processamento de emoções são os principais comprometimentos cognitivos encontrados. Especificamente, a encefalopatia de Wernicke pode ser revertida com a reposição de tiamina endovenosa em até 72h, e a memantina apresentou boa resposta para a demência por uso de álcool. Não foram encontradas evidências quanto ao benefício do uso leve a moderado de álcool para a cognição. **CONCLUSÃO:** A associação do uso crônico de álcool com o déficit cognitivo está bem consolidada na literatura. Contudo, o papel da neurotoxicidade e das hipovitaminoses no desenvolvimento do transtorno vem sendo cada vez mais discutido. Novas tecnologias e intervenções neuropsicológicas vêm abrindo cenários futuros promissores na pesquisa e no tratamento do transtorno.

Palavras-chave Alcohol. Cognitive. Impairment. Dementia. Wernicke. Korsakoff.

1 INTRODUÇÃO

Os danos causados pelo uso crônico de álcool são bem conhecidos na literatura, tanto por seus efeitos diretos na saúde física e mental do usuário, como pelos prejuízos indiretos (uso durante a gestação, aumento de acidentes e violência). O uso de álcool está associado a 230 diagnósticos presentes no DSM, e seu uso abusivo resultou em 5,3% das mortes reportadas no mundo em 2016. (World Health Organization, 2018). Em 2019, no Brasil, o alcoolismo foi um dos principais fatores de risco para morte e incapacitação (Vos et al., 2020). De acordo com o último levantamento sobre o uso de substâncias pela população brasileira (LNUD III), 1,5% da população geral e 3,5% daqueles que fizeram uso de álcool no último ano preencheram critérios para dependência alcóolica (Bastos, 2017). Em um estudo análogo, no entanto, foi encontrada prevalência de dependência de até 10% na população (Laranjeira & et al, 2014). O uso abusivo crônico de álcool, portanto, possui importante impacto social, financeiro e legal na sociedade (Sachdeva et al., 2016; World Health Organization, 2015).

O comprometimento cognitivo leve e a demência, por sua vez, são as principais doenças crônicas causadoras de incapacidade e dependência de cuidados entre os idosos no mundo (World Health Organization, 2015), e o uso de álcool é apontado como um dos fatores de risco modificáveis para a demência. De fato, encontram-se na literatura diversos estudos acerca do impacto do uso crônico de álcool sobre a cognição. Nas análises epidemiológicas, a prevalência de demência por uso de álcool varia de 3 a 24% dentre os pacientes demenciados em hospitais e clínicas (Carlen et al., 1994; Ritchie & Villebrun, 2008), e configura 12% dos casos de demência precoce (McMurtray et al., 2006; Rehm et al., 2019). Ainda assim, muitas informações sobre o déficit cognitivo e a demência por uso de álcool mantêm-se controversas. Sobretudo, a etiologia, os critérios diagnósticos e o prognóstico do déficit cognitivo por uso de álcool não estão totalmente esclarecidos na literatura (Alekseenko, 2016; Bowden, 1990; Harper, 2009; Rao & Topiwala, 2020), e o papel do uso leve a moderado de álcool como fator protetor para demência vem sendo discutido (Anstey et al., 2009; Funk-White et al., 2020; Koch M et al., 2019; Xu et al., 2017). Soma-se a isso que a maior parte dos clínicos possui dificuldade em realizar o diagnóstico de doenças neurodegenerativas por não saber diferenciá-las, ainda que conhecer as características e etiologia de cada uma seja essencial para decidir o manejo mais adequado (Erkkinen et al., 2018; Hugo & Ganguli, 2014).

Considerando a gama de estudos existentes acerca do comprometimento cognitivo relacionado ao álcool, e as divergências encontradas dentre essas análises, a presente revisão pretende sumarizar e esclarecer as hipóteses e evidências existentes de maior relevância atual acerca da etiopatogenia, apresentação clínica, neuropatologia, relação dose-resposta, prognóstico e tratamentos disponíveis.

2 MÉTODO

Esse trabalho é uma revisão narrativa, de forma que uma ampla pesquisa foi realizada na literatura vigente, seguida pela sumarização dos dados encontrados, sem o uso de um método sistemático (Green et al., 2006). Foram utilizados estudos publicados na língua inglesa encontrados nas bases de dados Pubmed, PsycInfo, Research Gate, Springerlinks e Semantic Scholar através das palavras-chaves: Alcohol. Cognitive. Impairment. Dementia. Wernicke. Korsakoff. Os critérios de inclusão envolvidos foram: relevância, impacto na literatura, e delineamento metodológico de metanálise, revisão sistemática, estudo de coorte ou caso-controle. Foram excluídos relatos de caso e teses.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

As lesões neurológicas pelo uso crônico de álcool foram amplamente estudadas nos últimos séculos através de análises histopatológicas, exames de imagem e estudos em animais. Entretanto, a etiologia e patogenia da disfunção cognitiva e demência pelo uso de álcool mantém-se controversa. As hipóteses mais aceitas atualmente incluem os efeitos da neurotoxicidade própria do álcool e a consequência das hipovitaminoses sobre o sistema nervoso.

O metabólito do álcool, acetaldeído, mostrou ser diretamente neurotóxico. Teoriza-se que o uso crônico intenso resultaria no *upregulation* dos receptores NMDA, de forma a aumentar a liberação de glutamato e, conseqüentemente, do influxo de cálcio (Fadda & Rossetti, 1998). Esse processo, conhecido como “excitotoxicidade glutamatérgica” resultaria em lesão e apoptose das células neurais. A excitotoxicidade também poderia ocorrer por hiperhomocistoinemia em resposta à depleção de folato característica do abuso de álcool (Kamat et al., 2016). Por fim, o uso crônico de álcool mostrou induzir a liberação de citocinas

e ativação da micróglia, potencializando a neuroinflamação e morte neural (Rao & Topiwala, 2020; Wiegmann et al., 2020).

Estudos neuropatológicos evidenciam a redução do volume cerebral no uso crônico de álcool, o que é explicado, principalmente, pelo encolhimento da bainha de mielina e por deformações dendríticas (Harper, 2009). Supõe-se que as alterações na expressão e estrutura da mielina estariam associadas ao desenvolvimento da demência por uso de álcool, e seriam decorrentes da neurotoxicidade alcóolica, o que vem sendo corroborado por achados recentes. Em estudos genômicos, foram encontrados efeitos agudos e crônicos do uso de álcool na expressão de genes relacionados à bainha de mielina, assim como uma perturbação na sua estrutura foi observada em exames de imagem e histopatológicos de alcoolistas (Costin & Miles, 2014; Fadda & Rossetti, 1998; Pfefferbaum & Sullivan, 2005; Ridley et al., 2013). De forma complementar, investigando o papel da neurotoxicidade alcóolica, Kroenke e colegas encontraram redução do volume cortical em macacos rhesus livres de comorbidade, com dietas controladas e sob abuso crônico de álcool (Kroenke et al., 2014). No entanto, o impacto das hipovitaminoses nas alterações da bainha de mielina não deve ser descartado, considerando o importante papel das vitaminas do complexo B na regeneração neuronal. A cobalamina (vit B12), principalmente, está envolvida no ciclo da metionina, de modo que, quando seu nível sérico encontra-se insuficiente, proteínas que participam da regeneração e formação da mielina não são secretadas, e o acúmulo resultante de homocisteína provoca estresse oxidativo e lesão neuronal. Da mesma forma, em estudos com ratos, a reposição de vitamina B12 promoveu aumento do número e adensamento das fibras de mielina e axônio (Baltrusch, 2021).

A relação da deficiência de tiamina com a cognição e com o consumo de álcool já começava a ser esclarecida em 1952 (Phillips et al., 1952). Os alcoolistas são especialmente susceptíveis à deficiência da vitamina, o que pode ser explicado por alguns fatores: má alimentação pela diminuição do apetite, redução da absorção de tiamina no trato gastrointestinal pela toxicidade do álcool, e redução do armazenamento e fosforilação da tiamina em seu metabólito ativo (Perry, 2016; Sachdeva et al., 2016). Ainda que essa hipovitaminose não seja exclusivamente encontrada em usuários crônicos de álcool, a proporção de alcoolistas dentre os pacientes que apresentam as graves complicações da deficiência de tiamina chega a 90% em alguns estudos (Arts et al., 2017). A Encefalopatia de Wernicke (EW) e a Síndrome de Korsakoff (SK) são as complicações mais conhecidas e relacionadas ao déficit de tiamina. A

EW é classicamente caracterizada pela tríade: anormalidades oculomotoras, ataxia e confusão mental ou comprometimento de memória moderado, não sendo necessária a presença dos três sinais para o diagnóstico (Arts et al., 2017; Harper, 2009; Phillips et al., 1952; Pitel et al., 2011). A SK, por sua vez, não possui critérios diagnósticos amplamente aceitos na literatura. No entanto, a maioria dos autores descreve a síndrome como uma evolução da encefalopatia de wernicke não tratada adequadamente, caracterizada por acentuada amnésia episódica na presença ou não dos sinais clássicos de EW (Arts et al., 2017; Bowden, 1990; Fama et al., 2012; Homewood & Bond, 1999).

Observou-se que muitos dos efeitos neurológicos descritos na neurotoxicidade alcoólica também ocorrem na deficiência de tiamina. A respiração celular depende da presença de tiamina, e a neurodegeneração resultante de sua deficiência pode ser explicada pelo comprometimento no metabolismo da glicose, estresse oxidativo, excitotoxicidade glutamatérgica, e aumento dos fatores de inflamação (Brust, 2010; Savage et al., 2012). De fato, alterações em proteínas dependentes de tiamina foram encontradas em alcoolistas não complicados (Zahr et al., 2011). Ao mesmo tempo, o avanço dos exames de imagem nas pesquisas permitiu a análise das lesões *in vivo* conjuntamente aos sintomas apresentados. Dessa forma, foi possível constatar a existência de uma importante heterogeneidade de sintomas e áreas lesionadas no mesmo diagnóstico, assim como o compartilhamento, dentre os transtornos, de características antes atribuídas a um dos diagnósticos especificamente (Bowden, 1990; Harper, 2009; Harper et al., 2003; Pitel et al., 2011; Sachdeva et al., 2016; Savage et al., 2012; Wiegmann et al., 2020). A partir dessas evidências, levantou-se a hipótese de que a demência por uso de álcool, a EW e a KS seriam variações da apresentação de um mesmo transtorno. Inclusive, alguns autores descrevem a existência de um continuum de gravidade, com o comprometimento cognitivo leve no início e a síndrome de Korsakoff no final (Bowden, 1990; Brust, 2010; Fama et al., 2012; Pitel et al., 2011; Ridley et al., 2013; Sachdeva et al., 2016). Outros pesquisadores argumentam que a demência relacionada ao álcool, a EW e SK são transtornos distintos, mas, por coocorrerem frequentemente em alcoolistas, lesões e sintomas dos três diagnósticos podem ser encontrados no mesmo paciente (Arts et al., 2017; Parsons & Stevens, 1986). Essa hipótese baseia-se nas evidências do efeito da neurotoxicidade sobre a desmielinização e conseqüente atrofia da substância branca. A restauração da mielina e a integridade axonal mostraram-se reversíveis através da abstinência em poucas semanas, ao

contrário dos danos encontrados nos indivíduos com diagnóstico de SK (Arts et al., 2017; Bowden, 1990; Pitel et al., 2011). Esses autores explicam o achado de lesões cerebrais características de WE e SK nos pacientes não complicados através da hipótese de que esses indivíduos teriam sofrido episódios prévios de EW não diagnosticados.

Harper mostrou, através de análise histopatológica *post-mortem*, que a maioria dos pacientes que apresentavam lesões consistentes com WK não haviam sido diagnosticados em vida, e que 1/5 dos pacientes com WK são assintomáticos (Harper, 2009). A partir das evidências de subdiagnóstico, e dificuldade em diagnosticar WE in vivo, Caine e colegas propuseram novos critérios, levando em consideração a heterogeneidade da apresentação da síndrome: o paciente deve, portanto, apresentar no mínimo 2 dos seguintes sinais: (1) deficiência nutricional, (2) alterações oculomotoras, (3) disfunção cerebelar, (4) estado mental alterado ou moderado déficit cognitivo (Caine et al., 1997). Em estudo retrospectivo, Pitel e colegas avaliaram a presença dos critérios de Caine em alcoolistas abstinente de longa data sem diagnóstico de SK. Pitel encontrou que alcoolistas que não apresentavam nenhum dos sintomas dos critérios de Caine, não diferiam do grupo controle em nenhuma das escalas neuropsicológicas. Aqueles que preenchiam um critério apresentavam déficit leve a moderado em alguns domínios funcionais, e aqueles que preenchiam dois ou mais critérios apresentavam os déficits mais graves. Pitel e colegas concluem, através desses resultados, que a presença de déficits neuropsicológicos em alcoolistas abstinente, e sem diagnóstico de KS, está associado à presença de sinais de WE. Além disso, a relação da gravidade do déficit cognitivo com a quantidade de sinais de EW encontrados explicaria a heterogeneidade da apresentação dos transtornos (Pitel et al., 2011).

Esses achados não negam a neurotoxicidade do álcool, porém questionam a sua relação com o desenvolvimento de demência sem a presença de outras complicações. Na verdade, alguns autores apontam que o déficit cognitivo relacionado ao álcool apresenta lesões de caráter reversível, atribuídas à neurotoxicidade alcóolica, e as de caráter irreversível, resultantes de episódios de encefalopatia de Wernicke ao longo da vida. Ao mesmo tempo, avalia-se a existência de um efeito sinérgico entre a toxicidade alcóolica e a deficiência de tiamina. Em modelos animais, foram encontradas alterações cognitivas diferentes entre alcoolistas não complicados (sem comorbidades clínicas decorrentes do álcool) e aqueles com hipovitaminose. Da mesma forma, observou-se que o índice de desenvolvimento de KS entre indivíduos não

alcoolistas com deficiência de tiamina é significativamente menor, além de apresentarem diferenças na apresentação clínica (Ridley et al., 2013; Savage et al., 2012), incluindo ausência de amnésia (Homewood & Bond, 1999; Ridley et al., 2013).

3.1.1 Neuropatologia

O diagnóstico da síndrome de Wernicke e de Korsakoff é essencialmente histopatológico. Estudos recentes evidenciam que as regiões classicamente afetadas no EW e WK (núcleo talâmico anterior, núcleo talâmico dorsolateral, corpos mamilares, hipocampo, cerebelo e ponte) também podem aparecer alteradas na demência por uso de álcool. De fato, em sua pesquisa, Hata et al (1987) encontraram diminuição do fluxo cerebral no hipocampo, giro cingulado, diencéfalo e núcleo basal de Meynert em alcoolistas neurologicamente assintomáticos (Hata et al., 1987) . Esse achado foi reforçado em um estudo *post mortem* realizado pela equipe de Harper, demonstrando não haver diferenças, à nível do prosencéfalo, entre alcoolistas não complicados e aqueles com diagnóstico de WK (Harper et al., 2003; Zahr et al., 2011).

Redução de massa cortical, principalmente nos lobos frontais, foi encontrada apenas na demência por uso de álcool e em indivíduos mais velhos com EW (Bowden, 1990). Por sua vez, em alcoolistas com sinais de EW, foi evidenciada redução da concentração de células de purkinje e atrofia da camada molecular do cerebelo (Brust, 2010; Harper et al., 2003), enquanto alcoolistas não complicados não apresentaram perda neuronal no cerebelo em comparação ao grupo controle (Bowden, 1990).

As regiões que podem ser afetadas na EW são as mesmas que no SK, porém diferem em gravidade da lesão. Inclusive, durante análise das estruturas do diencéfalo, Harding et al conseguiram identificar que a amnésia característica da SK era causada pela interrupção dos circuitos do complexo diencéfalo-hipocampo, que inclui o núcleo talâmico e os corpos mamilares (Harding et al., 2000). Alcoolistas com EW sem amnésia também podem apresentar alterações nessa região, porém menos severas.

Estudos moleculares em alcoolistas não complicados mostraram desregulação de proteínas chaves envolvidas nas cascatas bioquímicas dependentes de tiamina na substância branca, vermis cerebelar, córtex pré-frontal e corpo caloso (Savage et al., 2012; Zahr et al., 2011). Através de análises *in vivo* com Ressonância Magnética, foi encontrada moderada

redução de volume nos corpos mamilares, hipocampo e tálamo na demência por uso de álcool, enquanto, na SK, essa redução também ocorria, porém de forma intensa. Harper (1982) encontrou em análises post-mortem que alcoolistas com diagnóstico de WK podem apresentar lesões crônicas e inativas (66% dos casos), lesões agudas (17%), e um acúmulo de lesões (17%). Essa incidência dos tipos de lesões também foi observada em alcoolistas sem diagnóstico de WK, o que levou Harper a conjecturar que os pacientes podem sofrer repetidos episódios subclínicos de encefalopatia de wernicke ao longo da vida, resultando em lesões, porém não necessitando de cuidados médicos (Harper, 2009; Harper et al., 2003).

3.1.2 Outras Neuropatias

Outras lesões cerebrais relacionadas ao uso de álcool também podem justificar o desenvolvimento de demência, ainda que sejam menos mencionadas na literatura e possuam menor prevalência. A encefalopatia por pelagra é caracterizada por confusão mental, turvamento da consciência, paratonia e mioclonia. Os sintomas demenciais podem ocorrer independente da apresentação de dermatite e diarreia e mostrou-se reversível com a reposição de ácido nicotínico. No entanto, dado à frequente co-ocorrência com WK e Pelagra, muitos pacientes não são submetidos ao tratamento devido por não receberem o diagnóstico. Somado à ausência do tratamento, esses pacientes recebem terapia de reposição de tiamina, o que revelou agravar o quadro de encefalopatia por pelagra (Serdaru et al., 1988; Stojković-Ivković & Stanković, 2020). A doença de Marchiafava-Bignami ocorre por uma progressiva desmielinização do corpo caloso, podendo ser encontrada em pacientes que realizam uso excessivo e crônico (mais de 20 anos) de álcool. Ela pode se apresentar em quadro agudo ou crônico. Quando aguda, a doença de Marchiafava-Bignami é caracterizada por alteração de consciência, convulsões, rigidez muscular possivelmente resultando em morte. Na sua forma crônica, apresenta-se por variados níveis de comprometimento cognitivo e apraxia de marcha (Alekseenko, 2016; Rao & Topiwala, 2020). Lesões no corpo caloso foram encontradas em exames de imagem e histopatológicos de pacientes com diagnóstico de KW, levantando a hipótese de subdiagnóstico de Marchiafava-Bignami (Harper, 2009). Atualmente, não há um tratamento específico para a doença, porém alguns casos são manejados com corticoterapia e reposição vitamínica (Rao & Topiwala, 2020).

3.1.3 Relação dose-efeito

A investigação da relação dose-efeito do consumo crônico de álcool com o déficit cognitivo é extensa na literatura (Almeida et al., 2014; Anstey et al., 2009; Connor, 2006; Koch et al., 2019; Rehm et al., 2019; Stavro et al., 2013; Wiegmann et al., 2020; Xu et al., 2017). Grande parte dessas pesquisas encontrou que a curva em formato de J (Connor, 2006), apresentada em estudos correlacionando uso de álcool com mortalidade e doença cardiovascular, também é encontrada na relação com déficit cognitivo e/ou demência. O uso leve a moderado de álcool (a área mais baixa da curva), portanto, estaria associado a menor risco de desenvolver comprometimento cognitivo do que a ausência de uso, enquanto o uso intenso estaria associado a um maior risco. Ou seja, o uso leve a moderado de álcool proporcionaria benefícios à saúde do indivíduo, incluindo à cognição. Esse achado, no entanto, é controverso, e vem sendo questionado em algumas análises, principalmente devido aos métodos de pesquisa utilizados. Aponta-se a ausência de uma padronização dos instrumentos de avaliação neuropsicológicos, assim como dos níveis de consumo de álcool para a categorização em leve, moderado e grave. Em todos os estudos, o uso foi auto-relatado, e, em sua maioria, avaliado apenas no ponto de partida. As variáveis de confusão e os riscos foram pouco controlados ou inconsistentes nos estudos de coorte. De fato, a escolaridade, a presença de tabagismo e depressão não foram analisados, apesar de serem fatores de risco para demência e apresentarem alta prevalência no uso intenso de álcool. Na grande maioria dos estudos, abstêmios que nunca fizeram uso e aqueles que cessaram em algum momento da vida foram inseridos conjuntamente no grupo controle. Por fim, a maioria dos estudos utilizou indivíduos mais velhos como amostra, excluindo aqueles com demência de base ou que morreram de outras causas (possivelmente relacionadas ao uso de álcool) ao longo do estudo, de forma que o viés de sobrevivência pode ter sido um limitador (Connor, 2006; Rehm et al., 2019).

No Reino Unido, um estudo de coorte em larga escala acompanhou 550 participantes por 30 anos (1985-2015). A cada 5 anos, os participantes eram avaliados quanto ao uso de álcool semanal e à performance cognitiva através de uma série de testes, e múltiplos exames de imagem do crânio por ressonância magnética foram realizados para a avaliação das alterações estruturais do cérebro. Esse estudo encontrou que o uso leve de álcool não apresenta efeito protetor sobre a cognição em relação à abstinência, e mesmo o uso moderado de álcool aumenta em três vezes o risco de diminuição do volume cerebral (Topiwala A et al., 2017).

3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de demência ou déficit cognitivo relacionados ao álcool também é controverso, dado a ausência de critérios que consigam abarcar a heterogeneidade da apresentação do quadro. Na literatura, o termo utilizado para se referir ao transtorno sofre variações, encontrando-se Demência Relativa ao Álcool, Demência Alcólica e Lesão Cerebral Relacionada ao Álcool. No DSM V, encontra-se o termo Transtorno Neurocognitivo Maior induzido por Álcool, com o especificador “tipo amnésico confabulatório”, englobando a SK, e “não amnésico confabulatório”. Os critérios para o transtorno pelo DSM-V, contudo, são pouco específicos ao orientar que o diagnóstico seja realizado caso a duração e o alcance do uso justifiquem o prejuízo cognitivo, porém sem expor os parâmetros para tal, de forma a contar com o julgamento do avaliador. Com o intuito de auxiliar a clarificação do diagnóstico e diminuir a heterogeneidade nas pesquisas, Oslin desenvolveu critérios sugerindo o provável diagnóstico de demência por uso de álcool caso seja constatada demência no mínimo 60 dias após o último uso de álcool, e o indivíduo apresente padrão de consumo intenso (35 doses para homens e 28 para mulheres) por um período maior do que 5 anos. Também sugere critérios que apoiem o diagnóstico, como lesão a outros órgãos, sintomas neurológicos não envolvendo cognição, alteração em exames de imagem, e melhora cognitiva com abstinência. (Oslin & Cary, 2003; Sachdeva et al., 2016; Savage et al., 2012).

Como já descrito anteriormente, os critérios de Caine aumentaram significativamente a especificidade para o diagnóstico de WE e a identificação de pacientes em risco para o desenvolvimento da síndrome (Arts et al., 2017; Caine et al., 1997; Pitel et al., 2011; Zahr et al., 2011). Por outro lado, os critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome de Korsakoff permanecem mais nebulosos. Apesar de ser de comum acordo que a síndrome decorre de uma WE não resolvida completamente, de forma que sua etiologia de base seria a deficiência de tiamina (Phillips et al., 1952), o tipo de disfunção cognitiva encontrada e a reversibilidade do quadro ainda são discutidas (Bowden, 1990; Victor et al., 1971). Estudos longitudinais apontam melhora significativa de memória em alcoolistas com diagnóstico de KS após anos de abstinência (Bowden, 1990; Zahr et al., 2011). Já alguns autores defendem que para o diagnóstico de KS, o comprometimento da memória deve ser irreversível ou com mínima melhora ao longo dos anos (Arts et al., 2017). Além do prejuízo de memória, pacientes com

diagnóstico de KS também podem apresentar, caracteristicamente, disfunção executiva, apatia, prejuízo na cognição social e processamento de emoções, apesar de não serem definidores do quadro. Na verdade, todos os sintomas cognitivos e comportamentais aqui descritos também são encontrados em indivíduos com diagnóstico de demência relacionada ao álcool, porém com apresentação heterogênea quanto ao tipo e intensidade do déficit. Ademais, na KS, a manifestação desses sintomas, quando presentes, é usualmente mais intensa (le Berre et al., 2017; Ridley et al., 2013; Zahr et al., 2011)

Atualmente, sabe-se que a memória pode ser dividida em diversos componentes e processos. Na demência relacionada ao álcool e na KS, a memória declarativa é a que se encontra mais afetada. Ela é composta pela memória episódica, que consiste na codificação, armazenamento e recuperação de eventos experimentados pessoalmente, e sua localização em tempo e espaço; e pela memória semântica, relacionada à informações e conceitos do mundo externo, independente da vivência pessoal (Fama et al., 2012; le Berre et al., 2017). Ambos componentes encontram-se afetados em alcoolistas crônicos, porém na KS é acentuado o comprometimento da memória episódica anterógrada em relação aos outros prejuízos cognitivos e comparado ao comprometimento encontrado na demência relacionada ao álcool (Fama et al., 2012). O prejuízo na memória episódica repercute no tratamento dos pacientes. Esses alcoolistas tendem a não possuir crítica sobre seus déficits cognitivos, pois predizem sua performance cognitiva a partir de eventos remotos, sem localizá-los no tempo. Ademais, comprometidos na capacidade de evocar eventos passados, encontram-se com dificuldades para desenvolver projeções futuras (Blume et al., 2005; Pitel et al., 2011; Sachdeva et al., 2016).

A função executiva se refere a diversos processos cognitivos que permitem ao indivíduo planejar, inibir, direcionar e adaptar comportamentos frente a estímulos não rotineiros. Alcoolistas crônicos possuem comprometimento em todas as funções executivas, incluindo inibição de respostas, geração de respostas, planejamento, pensamento abstrato, flexibilidade mental e atualização da memória de trabalho. A disfunção executiva também explica a falta de insight sobre a doença e compromete a adesão ao tratamento, assim como a manutenção da abstinência. (le Berre et al., 2017; Oscar-Berman & Marinković, 2007)

Alterações afetivas e na cognição social também vêm sendo avaliadas nessa população. Alguns autores sugerem que o comprometimento da capacidade de mentalização

dos alcoolistas é explicado pela disfunção executiva (Arts et al., 2017; Blume et al., 2005; Snitz et al., 2002). No entanto, estudos demonstram que alcoolistas crônicos apresentam grave incapacidade de percepção da prosódia afetiva (tom afetivo da fala), tendência a superestimar o conteúdo afetivo de estímulos, e prejuízo na interpretação de expressões faciais, principalmente de afetos negativos (Brion et al., 2016; Snitz et al., 2002). Esses achados contribuem para a desregulação afetiva ou emocional encontrada em grande parte dos alcoolistas, potencializando as dificuldades que essa população encontra em diversos setores da vida, especialmente nas relações interpessoais.

A confabulação, por sua vez, é um sintoma clássico de KS, e se caracteriza pelo surgimento de memórias falsas, porém involuntárias, em indivíduos com amnésia. Geralmente, uma distinção é feita entre duas apresentações de confabulação. A confabulação provocada se desenvolve quando o paciente é confrontado com uma pergunta, como em uma entrevista psiquiátrica. Por sua vez, a confabulação espontânea decorre de gatilhos internos, sendo espontaneamente declarada pelo indivíduo, seja através do discurso ou atuações a partir das falsas memórias (Schnider et al., 1996). Apesar de ter sido descrita por Korsakoff em 1891, o mecanismo por trás do transtorno ainda não foi completamente compreendido, porém algumas teorias foram desenvolvidas: tentativa de preencher lacunas na memória devido à amnésia; presença de déficit no reconhecimento da ordem temporal dos eventos; apresentar prejuízo no armazenamento de informações; e ser um resultado da disfunção executiva. Algumas teorias foram examinadas, principalmente através de testes neuropsicológicos, e, atualmente, a hipótese mais aceita é de que as confabulações provocadas e espontâneas constituem transtornos diferentes com mecanismos diversos, e não um continuum de acordo com a gravidade. Ainda, a confabulação espontânea seria justificada pela incapacidade do indivíduo em reconhecer a organização temporal das informações, e a confabulação provocada, uma tentativa do indivíduo amnésico de preencher lacunas de memória ao ser solicitado (Rensen et al., 2015; Schnider et al., 1996).

3.3 PROGNÓSTICO E MANEJO

A demência por uso de álcool costuma ser menos progressiva do que as outras demências, o que é um achado relevante para auxiliar no diagnóstico, mas também lança uma luz sobre o prognóstico. Alguns estudos foram realizados, clarificando-se a evolução da doença

e os fatores que afetam a gravidade da doença. O déficit cognitivo por uso de álcool parece estar mais relacionado à intensidade do uso recente e tempo de abstinência do que ao consumo ao longo da vida. O padrão de consumo em binge com frequentes abstinências, no entanto, parece exacerbar o comprometimento cognitivo, assim como a cronicidade do abuso (Bowden, 1990; Sachdeva et al., 2016; Stavro et al., 2013). Certas características demográficas também puderam ser associadas ao desenvolvimento de déficit cognitivo por uso de álcool. As mulheres, por exemplo, apresentaram maior risco de apresentar déficit cognitivo, independente da intensidade de uso, o que poderia ser explicado por uma maior sensibilidade ou vulnerabilidade aos efeitos neurotóxicos. Alcoolistas idosos possuem pior quadro de déficit cognitivo e menor perspectiva de recuperação. Escolaridade e déficit cognitivo de base também está relacionado à pior prognóstico. (Koch M et al., 2019; Sachdeva et al., 2016)

Em 1971, Victor et al registraram o acompanhamento de 104 alcoolistas com KS durante 10 anos. Ao final, 46% dos pacientes haviam apresentado recuperação completa ou significativa do comprometimento cognitivo, permitindo, a alguns, o desenvolvimento de autonomia e independência de cuidados (Victor et al., 1971). Este achado levantou questionamentos quanto à irreversibilidade da síndrome de korsakoff, além de corroborar as evidências de possibilidade de recuperação do comprometimento cognitivo por uso de álcool. Atualmente, diversas pesquisas foram conduzidas abordando a melhora do déficit cognitivo com a abstinência. (Anstey et al., 2009; Crowe et al., 2019; Koch M et al., 2019; Oscar-Berman & Marinković, 2007; Parsons & Nixon, 1998; Petit G et al., 2017; Ruitenberg A et al., 2002; Xu et al., 2017) . Destaca-se a meta-análise publicada por Stavro et al, em 2013, em que foi avaliado o comprometimento cognitivo pelo uso crônico de álcool e a resposta à abstinência em 12 domínios cognitivos, com a análise dividida em três grupos: abstinência curta (<1 mês), intermediária (2-12 meses) e longa (>1 ano). Neste estudo, foi encontrado um tamanho de efeito moderado para a presença de déficit cognitivo nos grupos de abstinência curta e moderada, e pequena magnitude no grupo de longa abstinência. Ou seja, alguns domínios apresentaram melhora ao longo do tempo (memória visual, velocidade de processamento, cognição espacial, aprendizado verbal e função executiva), porém o comprometimento cognitivo manteve-se significativo após um ano (Stavro et al., 2013). Essa análise foi replicada por Crowe, Cammisuli, e Stranks em 2012, com o incremento de incluir apenas estudos que fizeram uso de testes neuropsicológicos padronizados, e com os mesmos resultados encontrados (Crowe et al.,

2019). Ainda que poucos estudos tenham sido realizados com tempo de abstinência mais prolongado, resultados igualmente pouco promissores foram encontrados após 4 anos de acompanhamento (Parsons & Nixon, 1998; Parsons & Stevens, 1986). Com a perspectiva de melhorar o prognóstico, algumas intervenções vêm sendo propostas. A encefalopatia de Wernicke pode ser revertida com a reposição de tiamina endovenosa se tratada até 72h do início da apresentação. Em caso de falha do tratamento, 20% dos casos de wernicke resultam em falecimento do paciente ou progressão para síndrome de Korsakoff. A orientação quanto à dose de tiamina e tempo de reposição não foi formalmente consolidada pela insuficiência de evidências disponíveis. Mantém-se, portanto, a recomendação da EFNS (European Federation of Neurological Societies): realizar administração endovenosa pela incapacidade de absorção de grandes concentrações pela via oral (rever); em casos de alta suspeição ou risco de desenvolvimento de WE, realizar infusão profilática de 100-200mg, 3 vezes ao dia por 3-5 dias; quando diagnóstico confirmado, realizar infusão de 200-500mg/dia, 3 vezes ao dia, por 5 a 7 dias.(Galvin et al., 2010; Sachdeva et al., 2016).

Outros tratamentos medicamentosos foram propostos. Dois ensaios, com duração de 12 e 28 semanas, foram realizados com uso de memantina para o tratamento do déficit cognitivo pela síndrome de korsakoff, com melhora significativa da disfunção cognitiva global quando comparado ao placebo(Cheon et al., 2008). No entanto, apresentavam amostras pequenas, sugerindo a necessidade de mais estudos para corroborar o achado. Pesquisas também foram realizadas com a rivastigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, porém não apresentaram melhora significativa da cognição(Djokic & Zivkovic, 2009; Luykx et al., 2008). Um estudo com a donepezila associada ao reforço cognitivo mostrou boa resposta, porém trata-se de um ensaio aberto, com controles históricos e amostra pequena (Bell et al., 2020)

Intervenções neuropsicológicas começaram a ganhar espaço no tratamento do déficit cognitivo por uso de álcool há menos de duas décadas. Desde então, novas técnicas vêm sendo desenvolvidas, e estudos são realizados para avaliar a eficácia da reabilitação cognitiva (Kaur et al., 2020; Perry, 2016; Svanberg & Evans, 2013). Em 2020, Caballeria et al publicaram uma revisão sistemática abordando as intervenções para o tratamento do comprometimento cognitivo por uso de álcool, encontrando resultados pouco promissores. Ainda que alguns estudos apresentassem efeitos positivos no tratamento, a maior parte apresentava importantes déficits metodológicos e amostras pequenas. Entretanto, resultados otimistas foram encontrados

quando utilizadas intervenções que fazem uso de tecnologia. O uso de ferramentas tecnológicas mostrou melhora do déficit cognitivo mesmo em pacientes não abstinentes, de forma que esses pacientes conseguiam reduzir o consumo de álcool, os sintomas de fissura e o comportamento compulsivo (Caballeria et al., 2020; Khemiri et al., 2019). Observou-se que essas intervenções permitiam o treinamento de atividades similares às tarefas do dia-a-dia, possibilitando a aplicação das habilidades aprendidas na rotina. O uso de aparelhos móveis proporciona maior regularidade e facilidade na execução dos exercícios, e os programas utilizados possuem um caráter mais chamativo e interessante, aumentando a motivação dos pacientes. (Bates et al., 2006; Caballeria et al., 2020; Stavro et al., 2013)

O maior desafio no tratamento dos alcoolistas com déficit cognitivo ou demência, no entanto, é encontrado na manutenção da abstinência. Em função da disfunção cognitiva, esses pacientes são mais impulsivos, e possuem menor capacidade para a tomada de decisão, resultando em piora da auto-eficácia, motivação e na baixa aderência ao tratamento. (Bates et al., 2006; Stavro et al., 2013)

4 CONCLUSÃO

Ainda que amplamente estudados, o déficit cognitivo e a demência por uso de álcool apresentam diversas controvérsias na literatura científica. A heterogeneidade da apresentação do quadro, em nível estrutural e sintomatológico, abre espaço para dúvidas quanto à etiologia e ao diagnóstico. Com a evolução dos exames de imagem e o uso de modelos animais, a hipótese de que a demência relativa ao álcool, a encefalopatia de Wernicke e a síndrome de Korsakoff seriam variações de um único transtorno, ganhou espaço entre os principais pesquisadores do assunto.

A dificuldade de diagnosticar a demência por uso de álcool ainda é uma realidade na prática e nas pesquisas, principalmente pela diversidade do quadro, ausência de critérios diagnósticos claros e ausência de alterações neuropatológicas específicas da condição.

A maioria dos estudos, que avalia a relação do déficit cognitivo nos alcoolistas de longa data e a intensidade do consumo não conseguiu encontrar uma relação consistente entre consumo moderado e dano cognitivo. O uso intenso, por sua vez, está associado a um maior risco de demência do que as outras modalidades de uso. Deve-se considerar que muitos estudos apresentam vieses na metodologia, em função da difícil e complexa seleção mais homogênea

dos participantes. No entanto, espera-se que a presente revisão estimule a realização de novos estudos com rigor metodológico avaliando os efeitos benéficos do uso de álcool.

Opondo-se aos resultados prévios, novos estudos encontraram que a abstinência por mais de um ano resulta em melhora módica da cognição, porém impede a progressão do quadro (Anstey et al., 2009; Crowe et al., 2019; Stavro et al., 2013). A reposição vitamínica, especialmente da tiamina, possui um papel fundamental no tratamento da EW e na prevenção de SK, enquanto outros tratamentos medicamentosos não apresentaram impacto positivo significativo (Caballeria et al., 2020; Sachdeva et al., 2016). Os resultados encontrados com o uso da memantina foram positivos, mas novos ensaios são necessários dado a pouca evidência. As intervenções neuropsicológicas, por sua vez, não apresentaram resultados positivos na melhora do paciente. No entanto, o uso recente de intervenções neuropsicológicas que utilizam instrumentos tecnológicos no tratamento, resultou em melhora significativa, dado o maior estímulo à motivação, atenção e acesso dos usuários (Bates et al., 2006; Caballeria et al., 2020; Khemiri et al., 2019).

Novas evidências emergem de acordo com o avanço tecnológico. O uso da Ressonância Magnética expandiu o número de estudos sobre o assunto ao permitir acesso às alterações neuropatológicas sem depender da disposição de cadáveres para a pesquisa. A etiopatologia vem sendo mais esclarecida através de estudos moleculares (Bowden, 1990; Harper et al., 2003; Zahr et al., 2011), e intervenções neuropsicológicas que utilizam tecnologia eletrônica como base, apresentaram resultados mais otimistas na recuperação cognitiva desses pacientes. Ainda que alguns aspectos do déficit cognitivo por uso de álcool não estejam totalmente elucidados, o desenvolvimento de novas tecnologias vem abrindo cenários futuros promissores na pesquisa e no tratamento do transtorno.

BIBLIOGRAFIA

- Alekseenko, Y. (2016). Alcohol-related neurological disorders. In Lisak R, Truong D, Carroll W. M, & Bhidaysiri R (Eds.), *International Neurology* (Second, pp. 397–401). John Wiley & Sons.
- Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, & Flicker L. (2014). Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: A mendelian randomization study. In *Centre for Medical Research*.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., & Cherbuin, N. (2009). Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: Meta-analysis of prospective studies. In *American Journal of Geriatric Psychiatry* (Vol. 17, Issue 7, pp. 542–555). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181a2fd07>
- Arts, N. J. M., Walvoort, S. J. W., & Kessels, R. P. C. (2017). Korsakoff's syndrome: A critical review. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 13, pp. 2875–2890). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130078>
- Baltrusch, S. (2021). The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. In *BioMed Research International* (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/9968228>
- Bastos F, de Boni M, Reis R, Coutinho N, & Fausto de Souza C. (2017). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. *ICICT/FIOCRUZ*.
- Bates, M. E., Pawlak, A. P., Tonigan, J. S., & Buckman, J. F. (2006). Cognitive impairment influences drinking outcome by altering therapeutic mechanisms of change. *Psychology of Addictive Behaviors*, 20(3), 241–253. <https://doi.org/10.1037/0893-164X.20.3.241>
- Bell, M. D., Pittman, B., Petrakis, I., & Yoon, G. (2020). Donepezil and cognitive remediation therapy to augment treatment of alcohol use disorder related mild cognitive impairment (AUD-MCI): An open label pilot study with historical controls. *Substance Abuse*. <https://doi.org/10.1080/08897077.2020.1844847>
- Blume, A. W., Schmalings, K. B., & Marlatt, G. A. (2005). Memory, executive cognitive function, and readiness to change drinking behavior. *Addictive Behaviors*, 30(2), 301–314. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.05.019>
- Bowden, S. C. (1990). Separating Cognitive Impairment in Neurologically Asymptomatic Alcoholism From Wernicke-Korsakoff Syndrome: Is the Neuropsychological Distinction Justified? In *Psychological Bulletin* (Vol. 107, Issue 3).
- Brion, M., D'Hondt, F., Davidoff, D. A., & Maurage, P. (2016). Beyond Cognition: Understanding Affective Impairments in Korsakoff Syndrome. *Emotion Review*, 8(4), 376–384. <https://doi.org/10.1177/1754073915594433>
- Brust, J. C. M. (2010). Ethanol and cognition: Indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: A review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 7, Issue 4, pp. 1540–1557). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph7041540>
- Caballeria, E., Oliveras, C., Nunõ, L., Balcells-Oliveró, M., Gual, A., & López-Pelayo, H. (2020). A systematic review of treatments for alcohol-related cognitive impairment: Lessons from the past and gaps for future interventions. In *Psychological*

Medicine (Vol. 50, Issue 13, pp. 2113–2127). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002925>

Caine, D., Halliday, G. M., Kril, J. J., & Harper, C. G. (1997). Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. In *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (Vol. 62).

Carlen, P. L., McAndrews, M. P., Weiss, R. T., Dongier, M., Hill, J.-M., Menzano, E., Farcnik, K., Abarbanel, J., & Eastwood, M. R. (1994). *Alcohol-Related Dementia in the Institutionalized Elderly*. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1530-0277.1994.tb01432.x>.

Cheon, Y., Park, J., Joe, K. H., & Kim, D. J. (2008). The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(7), 971–983. <https://doi.org/10.1017/S1461145708008663>

Concato, J., Reid, M. C., O'Connor, P. G., Cadariu, A., Concato, J., Boutros, N. N., & Reid, M. C. (2002). The health-related effects of alcohol use in older persons: A systematic review. *Substance Abuse*, 23(3), 149–164. <https://doi.org/10.1080/08897070209511485>

Connor, J. (2006). The life and times of the J-shaped curve. In *Alcohol and Alcoholism* (Vol. 41, Issue 6, pp. 583–584). <https://doi.org/10.1093/alcalc/agl079>

Costin, B. N., & Miles, M. F. (2014). Molecular and neurologic responses to chronic alcohol use. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 125, pp. 157–171). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00010-0>

Crowe, S. F., Cammisuli, D. M., & Stranks, E. K. (2019). Widespread Cognitive Deficits in Alcoholism Persistent Following Prolonged Abstinence: An Updated Meta-analysis of Studies That Used Standardised Neuropsychological Assessment Tools. *Addiction Biology*, 18, 203–213. <https://doi.org/10.1111/j.1369>

Djokic, G., & Zivkovic, N. (2009). Rivastigmine in Treatment of Alcohol - Induced Persisting Dementia. *European Psychiatry*, 24(S1), 1–1. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(09\)70649-2](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(09)70649-2)

Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>

Fadda, F., & Rossetti, Z. L. (1998). Chronic Ethanol Consumption: From neuroadaptation to neurodegeneration. *Journal of Chiropractic Medicine*. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00032-x](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00032-x)

Fama, R., Pitel, A. L., & Sullivan, E. v. (2012). Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. In *Neuropsychology Review* (Vol. 22, Issue 2, pp. 93–104). <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9207-0>

Funk-White, M., Moore, A. A., McEvoy, L. K., Bondi, M. W., Bergstrom, J., Chen, Y., Chen, J., & Kaufmann, C. N. (2020). Alcohol use patterns and cognitive impairment: A cross-country comparison. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S10). <https://doi.org/10.1002/alz.046074>

Galvin, R., Bråthen, G., Ivashynka, A., Hillbom, M., Tanasescu, R., & Leone, M. A. (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*, 17(12), 1408–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>

Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6)

Harding, A., Halliday, G., Caine, D., & Kril, J. (2000). Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. In *Brain* (Vol. 123).

Harper, C. (2009). The neuropathology of alcohol-related brain damage. In *Alcohol and Alcoholism* (Vol. 44, Issue 2, pp. 136–140). <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn102>

Harper, C., Dixon, G., Sheedy, D., & Garrick, T. (2003). Neuropathological alterations in alcoholic brains. Studies arising from the New South Wales Tissue Resource Centre. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(6), 951–961. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00155-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00155-6)

Hata T, Meyer J, Tanahashi N, Ishikawa Y, Imai A, Shinohara T, Velez M, Fann W, Kandula T, & Sakai F. (1987). Three-Dimensional Mapping of Local Cerebral Perfusion in Alcoholic Encephalopathy With and Without Wernicke-Korsakoff Syndrome. *J Cereb Blood Flow Metab*.

Homewood, J., & Bond, N. W. (1999). Thiamin Deficiency and Korsakoff's Syndrome: Failure to Find Memory Impairments Following Nonalcoholic Wernicke's Encephalopathy. In *Alcohol* (Vol. 19, Issue 1).

Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and Cognitive Impairment. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 30, Issue 3, pp. 421–442). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>

Kamat, P. K., Mallonee, C. J., George, A. K., Tyagi, S. C., & Tyagi, N. (2016). Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. In *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* (Vol. 40, Issue 12, pp. 2474–2481). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/acer.13234>

Kaur, P., Sidana, A., Malhotra, N., & Gupta, A. (2020). Effects of abstinence of alcohol on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence syndrome. *Asian Journal of Psychiatry*, 50. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101997>

Khemiri, L., Brynte, C., Stunkel, A., Klingberg, T., & Jayaram-Lindström, N. (2019). Working Memory Training in Alcohol Use Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43(1), 135–146. <https://doi.org/10.1111/acer.13910>

Koch M, Fitzpatrick A. L., Rapp S, Nahin R, Williamson J, Lopez O, Dekosky S, Kuller L, Mackey R, Mukamal K, Jensen, M. K., & Sink, K. M. (2019). Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline among Older Adults with or Without Mild Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*, 2(9). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10319>

Kroenke, C. D., Rohlfing, T., Park, B., Sullivan, E. v., Pfefferbaum, A., & Grant, K. A. (2014). Monkeys that voluntarily and chronically drink alcohol damage their brains: A longitudinal MRI study. *Neuropsychopharmacology*, 39(4), 823–830. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.259>

Laranjeira, R., & et al. (2014). II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) –2012. *Instituto Nacional de Ciência E Tecnologia Para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD)/ UNIFESP*.

le Berre, A. P., Fama, R., & Sullivan, E. v. (2017). Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. In *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* (Vol. 41, Issue 8, pp. 1432–1443). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/acer.13431>

Luykx, H. J., Dorresteijn, L. D. A., Haffmans, P. M. J., Bonebakker, A., Kerkmeer, M., & Hendriks, V. M. (2008). Rivastigmine in Wernicke-Korsakoff's syndrome: Five patients with rivastigmine showed no more improvement than five patients without rivastigmine. *Alcohol and Alcoholism*, 43(1), 70–72. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm158>

McMurtray, A., Clark, D. G., Christine, D., & Mendez, M. F. (2006). Early-onset dementia: Frequency and causes compared to late-onset dementia. In *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (Vol. 21, Issue 2, pp. 59–64). <https://doi.org/10.1159/000089546>

Neafsey, E. J., & Collins, M. A. (2011). Moderate alcohol consumption and cognitive risk. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 7, Issue 1, pp. 465–484). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/ndt.s23159>

Oscar-Berman, M., & Marinković, K. (2007). Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain. In *Neuropsychology Review* (Vol. 17, Issue 3, pp. 239–257). <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9038-6>

Oslin, D. W., & Cary, M. S. (2003). Alcohol-related dementia: Validation of diagnostic criteria. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(4), 441–447. <https://doi.org/10.1097/00019442-200307000-00007>

Parsons, O. A., & Nixon, S. J. (1998). Cognitive Functioning in Sober Social Drinkers: A Review of the Research since 1986. *Journal of Studies on Alcohol*. <https://doi.org/10.15288/jsa.1998.59.180>.

Parsons, O. A., & Stevens, L. (1986). Previous Alcohol Intake and Residual Cognitive Deficits in Detoxified Alcoholics and Animals. *Alcohol & Alcoholism*, 21(2), 137–157.

Perry, C. J. (2016). Cognitive Decline and Recovery in Alcohol Abuse. *Journal of Molecular Neuroscience*, 60(3), 383–389. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0798-4>

Petit G, Luminet O, Cordovil de Souza Uva M, Zorbas A, Maurage P, & de Timary P. (2017). Differential spontaneous recovery across cognitive abilities during detoxification period in alcohol-dependence. *PLoS ONE*, 12(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176638>

Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. v. (2005). Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 30(2), 423–432. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300623>

Phillips, G. B., Victor, M., Adams, R. D., & Davidson, C. S. (1952). A study of the nutritional defect in Wernicke's syndrome; the effect of a purified diet, thiamine, and other vitamins on the clinical manifestations. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI102673>

Pitel, A. L., Zahr, N. M., Jackson, K., Sassoon, S. A., Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. v. (2011). Signs of preclinical wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without

korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology*, 36(3), 580–588. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.189>

Rao, R., & Topiwala, A. (2020). Alcohol use disorders and the brain. *Addiction*, 115(8), 1580–1589. <https://doi.org/10.1111/add.15023>

Rehm, J., Hasan, O. S. M., Black, S. E., Shield, K. D., & Schwarzingler, M. (2019). Alcohol use and dementia: A systematic scoping review 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. In *Alzheimer's Research and Therapy* (Vol. 11, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0453-0>

Rensen, Y. C. M., Oosterman, J. M., van Damme, J. E., Griekspoor, S. I. A., Wester, A. J., Kopelman, M. D., & Kessels, R. P. C. (2015). Assessment of confabulation in patients with alcohol-related cognitive disorders: The Nijmegen-Venray confabulation list (nvcl-20). *Clinical Neuropsychologist*, 29(6), 804–823. <https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1084377>

Ridley, N. J., Draper, B., & Withall, A. (2013). Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5. <https://doi.org/10.1186/alzrt157>

Ritchie, K., & Villebrun, D. (2008). Toxic diseases Epidemiology of alcohol-related dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (third, Vol. 89). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01273-0](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01273-0)

Ruitenbergh A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, & Breteler MM. (2002). Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07493-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07493-7)

Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P., & Anand, K. S. (2016). Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: A review study. In *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction* (Vol. 5, Issue 3). Kowsar Medical Publishing Company. <https://doi.org/10.5812/ijhrba.27976>

Savage, L. M., Hall, J. M., & Resende, L. S. (2012). Translational rodent models of Korsakoff syndrome reveal the critical neuroanatomical substrates of memory dysfunction and recovery. In *Neuropsychology Review* (Vol. 22, Issue 2, pp. 195–209). <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9194-1>

Schnider, A., von Daniken, C., & Gutbrod, K. (1996). The mechanisms of spontaneous and provoked confabulations. In *Brain* (Vol. 119).

Serdaru, M., Hausser-Hauw, C., Laplane, D., Buge, A., Castaigne, P., Goulon, M., Lhermitte, F., & Hauw, J.-J. (1988). The Clinical Spectrum of Alcoholic Pelagra Encephalopathy. A retrospective Analysis of 22 cases studied Pathologically. In *Brain* (Vol. 111). <http://brain.oxfordjournals.org/>

Snitz, B. E., Hellinger, A., & Daum, I. (2002). Impaired Processing of Affective Prosody in Korsakoff's Syndrome. *Cortex*. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70046-7](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70046-7).

Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: A meta-analysis. *Addiction Biology*, 18(2), 203–213. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>

Stojković-Ivković, M., & Stanković, A. (2020). Pellagra associated reversible dementia. *Opsta Medicina*, 26(3–4), 80–85. <https://doi.org/10.5937/opmed2004080s>

Svanberg, J., & Evans, J. J. (2013). Neuropsychological rehabilitation in alcohol-related brain damage: A systematic review. *Alcohol and Alcoholism*, 48(6), 704–711. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt131>

Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, & Sexton C, et al. (2017). Moderate Alcohol Consumption as Risk Factor for Adverse Brain Outcomes and Cognitive Decline: longitudinal cohort study. In *BMJ* (Vol. 142, Issue 16, pp. 1190–1192). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2353>

Victor, M., Adams, R. D., & Collins, G. H. (1971). Wernicke-Korsakoff Syndrome: A Clinical and Pathological Study of 245 Patients, 82 with Post-Mortem Examinations. *Contemporary Neurology Series*.

Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

Wiegmann, C., Mick, I., Brandl, E. J., Heinz, A., & Gutwinski, S. (2020). Alcohol and dementia – What is the link? A systematic review. In *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (Vol. 16, pp. 87–99). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198772>

World Health Organization. (2015). *The Epidemiology and Impact of Dementia: Current State and Future Trends*. http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/

World Health Organization. (2018). *Global status report on alcohol and health 2018*.

Xu, W., Wang, H., Wan, Y., Tan, C., Li, J., Tan, L., & Yu, J. T. (2017). Alcohol consumption and dementia risk: a dose–response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, 32(1), 31–42. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0225-3>

Zahr, N. M., Kaufman, K. L., & Harper, C. G. (2011). Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 7, Issue 5, pp. 284–294). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.42>