



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

GLÁUCIA BATISTA DE BARROS

FATORES ASSOCIADOS À DEMÊNCIA ALCOÓLICA:

Uma revisão narrativa de literatura

Rio de Janeiro

2024

GLÁUCIA BATISTA DE BARROS

FATORES ASSOCIADOS À DEMÊNCIA ALCOÓLICA:

Uma revisão narrativa de literatura

Monografia apresentada ao Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Marcos Lovisi

Rio de Janeiro

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

GLÁUCIA BATISTA DE BARROS

FATORES ASSOCIADOS À DEMÊNCIA ALCOÓLICA:

Uma revisão narrativa de literatura

Monografia apresentada ao Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

Aprovada em: 06 de novembro de 2024.

Prof. Dr. Giovanni Marcos Lovisi (Orientador)

IESC/UFRJ

Prof^a. Dra. Amanda de Moura Souza

IESC/UFRJ

Prof^a. Dra. Márcia Aparecida Ribeiro de Carvalho

IESC/UFRJ

Dedico este trabalho a minha família.

AGRADECIMENTOS

A caminhada pela graduação é linda, porém às vezes muito complicada por fatores sócio-econômicos, e se não fosse por Deus, minha família, minha desumana força de vontade e pelas pessoas incríveis que tive ao meu redor, eu não teria chegado à fase em que finalmente apresentaria o presente trabalho. Quando olho para trás até me impressiono com o quanto eu mudei durante a graduação, e sou muito grata aos esforços dos meus avós maternos, João Batista e Pedrita da Silva Batista, e da minha mãe, Cláudia da Silva Batista, em me auxiliar a cursar uma faculdade.

Tenho imenso orgulho de ser neta de uma mulher forte e decidida que trabalhou desde muito joventinha, e de um homem intrépido, igualmente trabalhador, cuja bondade sempre o fez ser um exemplo de pai para mim, de modo que ele é muito mais que avô. Orgulho-me ainda de ser filha de uma mulher inteligentíssima que sempre me ensinou sobre o poder transformador da educação e trabalhou duro para que eu e minha irmã tivéssemos acesso às melhores oportunidades educacionais viáveis, independentemente das distâncias que precisassem ser percorridas.

Tratando-se de família, registro aqui meu profundo agradecimento a Gabriel Vieira de Mello, meu parceiro em tantas áreas da vida, e que tanto me ajudou a suportar o peso das dificuldades que apareceram no caminho até o presente momento, de forma que sem ele ao meu lado eu provavelmente não teria conseguido destruir inúmeros obstáculos. Aliás, agradeço imensamente ao Professor Giovanni Lovisi por ter me orientado com tanta dedicação no processo de produção desta monografia. Dito isso, eu não poderia deixar de agradecer também aos professores, funcionários e à direção do IESC pelo aconchegante ambiente educacional proporcionado e pela incrível formação para a qual tanto contribuem diligentemente com seus trabalhos.

Todos nós temos a ideia pervertida de que o cérebro humano é um órgão para pensar. Nada está mais longe da verdade.

Lin Yutang

RESUMO

BARROS, Gláucia Batista de. **Fatores associados à demência alcoólica**: uma revisão narrativa de literatura. Monografia (Graduação em Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A demência alcoólica (DA) é uma condição decorrente do acúmulo de danos neurológicos advindos do consumo abusivo de álcool, mas não representa um diagnóstico bem estabelecido e/ou reconhecido, em grande parte porque, talvez, como se pode argumentar, a ciência ainda não tenha elucidado detalhadamente a toxicodinâmica do etanol no organismo humano e, em especial, no cérebro. No entanto, sabe-se que várias doenças podem levar a um quadro de demência associada ao álcool (DAA), com destaque para a Síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK). Ressalta-se ainda que há dúvidas sobre supostos benefícios do consumo de bebidas alcoólicas, já que muitos pesquisadores argumentam que os malefícios do etanol excedem e/ou anulam quaisquer vantagens que ele confira à saúde, e que não há dose segura para um ser vivo. Outro ponto é que o processo neurodegenerativo influenciado pela ingestão etílica crônica e excessiva costuma ser acompanhado de um grande risco ao desenvolvimento de hipovitaminoses e outras condições. Logo, o presente trabalho visou identificar os fatores de risco da DA por meio de uma revisão bibliográfica narrativa realizada entre maio e junho do ano de 2024, em busca de artigos brasileiros, realizados em território nacional, publicados dentro do período 1980-2023, e que estivessem disponíveis também em português ou inglês, nos bancos da Biblioteca Eletrônica Científica Online (Scientific Electronic Library Online) e Biblioteca Virtual em Saúde. A partir desse processo, foram selecionados 10 estudos, não se encontrando a prevalência da síndrome demencial em questão, mas, apesar disso, foi possível chegar à prevalência de demência entre etilistas e ex-etilistas, bem como a dados que mostram a relevância da relação entre o etilismo e fatores associados à causalidade da referida doença degenerativa. Outros achados foram: a hipovitaminose D é um fator de risco à demência; a anemia está associada a comprometimento cognitivo; e a deficiência de vitamina B12 está mais presente entre demenciados. Tais resultados, quando comparados aos de várias pesquisas, demonstram o quanto o álcool por si só pode fazer surgir cada um dos fatores relacionados a declínios mnemônicos e intelectuais, porém há que se ter mais pesquisas para determinar, por exemplo, se existe relação significativa entre hipovitaminose e demência, especialmente entre etilistas. Ademais, separadamente à revisão, encontrou-se um artigo que informava uma prevalência de 1,4% para a DA, e frente aos dados que fundamentaram a discussão, notou-se a necessidade de políticas públicas em saúde que abordassem os problemas mencionados, com foco em pessoas de baixa ou nenhuma renda (idosas e/ou próximas à terceira idade), com histórico de alcoolismo e em situação de insegurança alimentar.

Palavras-chave: alcoolismo; síndrome alcóolica de Korsakoff; delírio por abstinência alcoólica; neuropatia alcoólica; transtorno amnésico alcóolico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Bases biológicas dos sintomas da SAA	56
Figura 2 - Relação entre a interrupção do uso de bebida alcoólica e o aparecimento de sintomas como tremores, alucinações e delirium tremens	57
Figura 3 - Fluxograma da busca bibliográfica.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados	80
Tabela 2 - Características dos estudos selecionados	82
Tabela 3 - Detalhes dos estudos selecionados	84
Tabela 4 - Detalhes dos estudos selecionados	86
Tabela 5 - Contribuições marcantes dos estudos selecionados	88
Tabela 6 - Contribuições marcantes dos estudos selecionados	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADL-IS	Activities for Daily Living-International Scale
AMA	American Psychiatric Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
B-ADL	Bayer Activities for Daily Living
BZD	Benzodiazepínicos
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CAMDEX	Cambridge Examination
CAPSad	Centro de Atenção Psicossocial de álcool e drogas
CC	Comprometimento cognitivo
CCF	Comprometimento cognitivo funcional
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CCSD	Comprometimento cognitivo sem demência
CDR	Clinical Dementia Rating
CH	Concentração de hemoglobina
CID	Classificação Internacional de Doenças
CISA	Centro de Informações sobre Saúde e Álcool
DA	Demência alcoólica
DAA	Demência Associada ao Álcool
DC	Déficit cognitivo
DDTs	Distúrbios por deficiência de tiamina
DETRAN	Departamento Estadual de Trânsito
DHA	Degeneração hepatocerebral adquirida
DM	Demência
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT	Delirium Tremens
DW	Degeneração walleriana
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
EH	Encefalopatia hepática
EPO	Eritropoetina

ESF	Estratégia da Saúde da Família
EW	Encefalopatia de Wernicke
FLC	Fator Liberador de Corticotrofina
FOME	Fuld Object Memory Evaluation
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GBD	Global Burden of Disease Study
HA	Hipertensão arterial
HM	Hemograma
HPA	Hipotalâmico-pituitário-adrenal
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
MAC-Q	Memory Complaint Questionnaire
MAV	Malformação Arteriovenosa
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MMSE	Mini Mental State Examination
MG	Minas Gerais
MONISA	Estudo de Monitoramento dos Indicadores de Saúde e Qualidade de Vida de Acadêmicos
NMDA	N-Metil-D'Aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	Odds Ratio
PASW	Predictive Analytics SoftWare
PK	Psicose de Korsakoff
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RM	Ressonância magnética
RN	Rio Grande do Norte
SAA	Síndrome de Abstinência Alcoólica
SAF	Síndrome alcoólica fetal
SCA	Sangue da concentração de álcool
SDM	Síndrome demencial

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISAN	Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional
SK	Síndrome de Korsakoff
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPCD	Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência
SWK	Síndrome de Wernicke-Korsakoff
TC	Tomografia Computadorizada
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
WK	Wernicke-Korsakoff
UBSFs	Unidades Básicas de Saúde da Família
UBSs	Unidades Básicas de Saúde
UEE	Uso episódico (ou esporádico) excessivo
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

APRESENTAÇÃO

Eu sempre fui muito fascinada pelas neurociências e, inicialmente, a ideia que tive para o meu trabalho de conclusão de curso foi abordar neurodegeneração. Eu não decidi um tópico na época, e só fui escrevendo sobre o assunto para ver até onde eu chegava. O texto chegou a mais de 100 páginas ao final de 2022, e quando conheci meu orientador, ele me perguntou sobre o que eu mais gostaria de estudar dentro deste tema. Eu então me lembrei que a bióloga que eu havia tentado convidar para ser minha co-orientadora estudava alcoolismo associado à neurologia, e assim que comentei isso, ele me perguntou o que eu achava da demência alcoólica, algo sobre o qual eu jamais havia ouvido antes.

Então comecei a pesquisar sobre o assunto, e fiquei profundamente interessada na potencialidade do álcool no que tange à degeneração do sistema nervoso central, embora esse fosse talvez um tema bastante incomum dentro do que geralmente escolhem os concluintes do curso de graduação em Saúde Coletiva. De todo modo, comecei a empregar um grande esforço em produzir o presente trabalho no início de 2023, já tendo uma noção básica de que se tratava de uma doença pouco discutida e estudada, em razão, por exemplo, deste termo (demência alcoólica) não ser tão utilizado em pesquisas para se referir à patologia em questão.

Tal conjuntura dificulta uma análise epidemiológica pois pode parecer que a existência dessa enfermidade não é nem mesmo consensual nos meios clínico, científico e acadêmico. Isso não pode ser ignorado, pois os reflexos deste fato podem ser percebidos em todo o decorrer do texto aqui a ser apresentado. Aliás, por se tratar de uma neuropatia com tal característica (carência de informações a respeito), quaisquer indícios de uma associação entre um fator e o referente desfecho precisam ser levados em consideração, especialmente quando, nesse caso, todos descritores utilizados levam o termo “álcool” ou “alcoólico” de alguma forma.

Logo, é plausível hipotetizar que as associações possíveis, observadas na revisão bibliográfica aqui executada, podem representar um novo rumo para a elucidação do funcionamento da doença em níveis individual e social, possibilitando o planejamento e a execução de políticas públicas em saúde mais assertivas, isto é, com melhor desempenho em reduzir a ocorrência daquela enfermidade. Portanto, estudar uma doença dita rara por muitos pesquisadores pode ser como procurar, no completo escuro, uma agulha em um porão empoeirado com suas mãos atadas.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 TOLERÂNCIA E AMNÉSIA ALCOÓLICA	17
3 ÁLCOOL: EXPLORANDO VULNERABILIDADES NA CATEGORIA SEXO	21
4 NEUROPATOLOGIAS RELACIONADAS AO ÁLCOOL	28
4.1 DEMÊNCIA ALCOÓLICA: ANÁLISES PRELIMINARES	28
4.2 ENCEFALOPATIA DE WERNICKE	29
4.3 DOENÇA DE KORSAKOFF	35
4.4 SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF	39
4.5 DEMÊNCIA PELÁGICA	41
4.6 MARCHIAFAVA-BIGNAMI OU DEGENERAÇÃO PRIMÁRIA DO CORPO CALOSO	44
4.7 DEGENERAÇÃO HEPATOCEREBRAL ADQUIRIDA CRÔNICA (NÃO- WILSONIANA)	45
4.8 DEMÊNCIA ALCOÓLICA PRIMÁRIA	47
4.9 DEMÊNCIA POR BERIBÉRI	48
5 DIFICULDADES NO ESTUDO DE AGRAVOS ÁLCOOL-RELACIONADOS	51
6 ETILISMO	53
6.1 SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA	53
6.2 UM VENENO SAUDÁVEL: HÁ DOSE SEGURA DE ÁLCOOL?	60
6.3 O ALCOOLISMO CAUSA NEURODEGENERAÇÃO REVERSÍVEL?	63
7 NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO ADITIVO AO ÁLCOOL.....	67
8 JUSTIFICATIVA	72
9 OBJETIVO GERAL	74
10 MÉTODOS.....	75
11 RESULTADOS	77
11.1 ANÁLISE GERAL DO FLUXOGRAMA.....	77
11.2 RELAÇÃO ENTRE DEMÊNCIA E DESNUTRIÇÃO, ANEMIA E HIPOVITAMINOSE	92
11.3 RELAÇÃO ENTRE DEMÊNCIA E DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA.....	94
11.4 PADRÕES NO ETILISMO	98
12 DISCUSSÃO	99

12.1 DESNUTRIÇÃO	99
12.2 TRATAMENTO DE DELIRIUM POR ANTIPSICÓTICOS E SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA	101
12.3 TIAMINA E COBALAMINA	104
12.4 ANEMIA	108
12.5 CONSUMO ABUSIVO DE ÁLCOOL.....	112
13 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
REFERÊNCIAS	117

1 INTRODUÇÃO

O cérebro humano dá a capacidade de processar múltiplas emoções, sentidos, e estímulos; de forma que sua função excede o biológico. A memória é um exemplo de habilidade cerebral que integra aquilo que se conhece como mente, um conceito abstrato de grande importância no campo do estudo das subjetividades psicológicas. Aliás, a importância da memória é tamanha que é possível encontrar atividade semelhante a ela em um sistema imunológico, onde vários tipos de células de defesa, através de complexos mecanismos químicos, muitos dos quais envolvem a membrana plasmática, conseguem “sentir” o meio ao seu redor e “guardar informações sobre ele”. Isso é chamado de memória celular, e ela tem implicações variadas, inclusive na epigenética¹.

Ademais, a memória é um dos principais alvos das demências, inclusive a alcoólica, e quando se analisa seus impactos se pode encontrar evidências de déficit cognitivo intenso e progressivo, o que torna a enfermidade ainda mais degradante, especialmente quando se considera o que escrevem autores como Jaffard (2006), Teixeira (1998) e Laroche (2006)², os quais defendem a tese de que a inteligência está altamente pautada em nossa capacidade de memorizar, por sua vez, muito associada ao hipocampo, embora se relacione com várias outras áreas do cérebro, todas vulneráveis à neurotoxicidade, estresse oxidativo e anomalias proteicas: algumas das maiores causas biológicas das demências.

No caso daquelas induzidas por álcool (Dunlison, 1856, p. 56), esses fatores causais podem se tornar ainda mais explícitos, porém há como hipotetizar que o diagnóstico diferencial de doenças neurodegenerativas demenciais desse tipo fique complicado, considerando que indivíduos alcoólatras tendem a morrer de cirrose, agravos renais, acidente de trânsito por direção automobilística em período de embriaguez, e várias outras causas. Alinhado a isso, pode haver também subnotificações, possivelmente em razão de muitos médicos não investigarem a história prévia aos sintomas que aparecem ou são relatados no momento da consulta.

No entanto, embora possa ser difícil estudar o assunto, dadas as inúmeras variáveis e potenciais vieses, é preciso investigar os danos do álcool ao corpo, especificamente ao cérebro, porque é possível encontrar evidências sociais, econômicas e culturais de que o uso

¹ A memória reúne vários fenômenos da vida e molda o indivíduo em caráter de sua personalidade, de forma que se não fosse essa força unificadora a consciência seria completamente instável (Hering, 1920).

² Este autor vai além e escreve que "não há conhecimento nem inteligência sem memória" (Laroche, 2006, p. 36).

dessa substância é não só aceito na sociedade como também incentivado e iniciado precocemente em várias populações. Ademais, “o consumo excessivo de álcool é considerado um problema de saúde pública de ordem mundial, classificado entre os cinco principais fatores de risco para doenças, incapacidades e mortalidade.” (Teza, 2017, p. 29).

Na literatura científica há evidências de que o abuso do consumo de álcool, episódico e crônico, pode estar intimamente associado a condições neuropsiquiátricas, tais como ansiedade e depressão, o que não necessariamente acontece em todos os casos de demência por alcoolismo, mas quando acontece, pode haver uma confusão diagnóstica que leve profissionais médicos, especialmente aqueles que não buscam entender o histórico do paciente, a finalizar o caso, após consulta e/ou exames, como sendo uma esquizofrenia paranoica, por exemplo, quando, na verdade, o indivíduo pode estar apresentando *delirium*, um sintoma comum entre o último transtorno citado e a demência alcoólica.

Portanto, considerando todos os aspectos do alcoolismo e fatores (biológicos, metabólicos e psicológicos) por trás das doenças neurodegenerativas demenciais por consumo abusivo e crônico de álcool, pode ser de extrema relevância trabalhos que abordem detalhadamente esse assunto. Estes podem ajudar a promover conhecimento sobre a necessidade de maior fomento aos estudos que escolham o álcool como tema; na formulação de melhores políticas públicas para que se possa lidar responsavelmente com a venda e compra de produtos alcoólicos; bem como no estabelecimento de medidas diagnóstico-assistenciais mais aprimoradas aos pacientes que sofrem com demências.

2 TOLERÂNCIA E AMNÉSIA ALCOÓLICA

Muitas pessoas descrevem a amnésia temporária ou duradoura como um blecaute alcoólico, um quadro pouco abordado pela ciência e cujos sintomas crescentemente fomentam relatos entre os consumidores de bebidas alcoólicas, inclusive aqueles que só bebem socialmente (Rfi, 2018). O fenômeno pode ser categorizado em anterógrado e retrógrado, ambos se diferindo do coma alcoólico em gravidade, porque blecaute não leva à inconsciência, o que já gerou várias discussões em audiências judiciais, porque alguns se utilizam do “fato” de estarem alcoolizados no momento de um crime, por exemplo, passando-se por vítimas de uma situação em que não estavam no controle de seu corpo.

Durante um blecaute alcoólico, o cérebro não consegue formar memórias apropriadamente, mas ainda é possível observar, em um indivíduo alcoolizado, alguma atividade de fala e coordenação motora, mesmo que também prejudicadas em algum nível. Alguns cientistas afirmam então que o fenômeno está mais ligado com a rapidez em que se consome bebidas em uma ocasião, e não com a quantidade consumida, o que remete ao conceito da hormese. À situação em que se consome álcool em demasia e em um curto espaço de tempo se confere a expressão estrangeira “*binge drinking*”, e como mostram várias pesquisas³, ela é muito praticada por jovens estudantes⁴.

O grande problema talvez seja o fato de que o consumo desenfreado de álcool em, por exemplo, uma noite de festa, a qual pode se repetir várias vezes em um mês, já é cultural e, por sê-lo, o elemento em questão passa a ser menos visto como uma droga e mais como uma recompensa ou um item comemorativo que ajuda a unir pessoas; haja vista o que se usa como tática propagandista em comerciais de bebidas alcoólicas. Apesar desse contexto, na contramão de que o álcool traria prejuízos apenas quando consumido a longo prazo e em

³ O declínio mnemônico associado ao consumo de álcool começou a ser um tópico de análise científica recentemente, há pouco mais de duas décadas. No ano de 1995, Donald W. Goodwin estudou o uso de etanol em uma amostra composta por seus próprios estudantes, todos alunos do primeiro semestre de Medicina, e 33% deste grupo disseram ter passado por no mínimo um episódio de blecaute. Em 2016, outra pesquisa, de origem britânica, apontou que 20% de mais de 2.100 jovens interrogados relataram amnésia de algum tipo depois de consumir álcool (Rfi, 2018).

⁴ “O campus universitário é uma subcultura onde o consumo excessivo de álcool é tolerado, se não encorajado. Em uma pesquisa com 772 estudantes de graduação, aproximadamente metade das pessoas que já consumiram álcool relataram ter experimentado pelo menos um apagão ou blecaute durante suas vidas, e 40% experimentaram um no ano anterior à pesquisa. No entanto, em um estudo de quatro anos com jovens consumidores de álcool, apenas 32% dos entrevistados que experimentaram apagões na pesquisa inicial continuaram a experimentá-los quatro anos depois. Os apagões neste grupo pareciam ter se resolvido espontaneamente quando os sujeitos se formaram na faculdade, casaram-se ou ingressaram com sucesso no mercado de trabalho.” (Lee *et al.*, 2009, p. 2.786).

exageradas doses, alguns pesquisadores demonstram que um ou dois episódios de “bebedeira” podem acarretar graves danos à memória e à aprendizagem (Rfi, 2018).

Para rebater tais afirmações e criticar os achados que as fundamentam, é comum ouvir que tudo pode ser uma droga quando se consome desenfreadamente, tal como Paracelsus já dizia, e por mais verdadeira que essa linha de pensamento possa ser, a intenção no uso dela, nesse caso, geralmente é a de amenizar a gravidade dos riscos do consumo do álcool. É sabido que ele não causa um dano similar ao cério 137, mas também não se pode afirmar que ele seja tão pouco danoso quanto a ingestão demasiada de café ou açúcar⁵. Em uma comparação assim, é preciso considerar inclusive que certos tecidos e órgãos são mais vulneráveis a um composto tóxico, e surpreendentemente mais resistentes a outros.

Entre a maconha e o álcool, por exemplo, há certa dificuldade de mensurar toxicidade porque o alcoolismo pode facilmente levar a sérios danos no fígado antes que o indivíduo adicto desenvolva uma demência em razão de sua adicção⁶, mas a maconha pode facilmente prejudicar de forma debilitante o tecido cerebral a mais curto prazo, provocando uma letargia que talvez evolua para um declínio cognitivo, entre várias outras consequências. No entanto, quando se trata de alcoolismo, alguns outros fatores precisam ser levados em consideração e que acabam por dificultar o estudo da demência alcoólica.⁷

A princípio, é preciso entender que a amnésia alcoólica apresenta duas formas além da classificação mais comum. São elas: total (ou *en-bloc*), aquela em que a memória sobre o momento não se formou, e a parcial (fragmentária ou *grayout*), aquela em que as memórias são pobres de detalhes - flashes. Além disso, aqueles que bebem sem ter se alimentado são mais sensíveis aos efeitos etílicos (Unica, 2023), porém, de forma geral, cada indivíduo tolera uma certa dose do elemento químico em questão sem apresentar fala arrastada, confusão mental, tartamudez, andar desequilibrado, e outras características da embriaguez.

⁵ “O álcool é uma ameaça à saúde global, sendo responsável por 4% do fardo global para a saúde, uma proporção que é comparável ao tabaco e à hipertensão.” (Lee *et al.*, 2009, p. 2.784).

⁶ O uso de álcool já é a segunda causa de morte evitável na França, onde, em razão de um lobby relacionado ao comércio de vinho, várias autoridades têm dificuldade de impor vigor em políticas públicas que combatam o problema. De acordo com o Instituto Nacional de Vigilância Sanitária Francês, 49 mil mortes são registradas ao ano por causa do etilismo, dentro do território (Rfi, 2018).

⁷ Vários cientistas lançam atenção quanto ao limites de consumo etílico, de forma que alguns chegam a apontar que uma ingestão mais ou menos segura seria em torno de 100 gramas de álcool puro a cada semana, o que pode ser quantificada como 10 copos de cerveja (250 ml), de vinho (100 ml), ou de bebidas destiladas (3 ml). Dos 40 anos adiante, entretanto, o uso de álcool reduz a expectativa de vida em até seis meses. Naassila, um dos estudiosos citados no texto, foi taxativo ao dizer que independente da quantidade, o risco zero, nesse caso, é inexistente (Rfi, 2018).

Entretanto, há também diferenças de tolerância alcoólica entre sexos. Ela acontece por distinções genético-biológicas em quesitos como metabolismo⁸; peso; altura etc, de forma que, embora homens sejam geralmente maiores (em estatura), uma mulher mais alta que a média pode tolerar mais o etanol em relação a alguém do sexo oposto com altura inferior, por exemplo, mas isso será melhor explicado em outra seção. Outro ponto é que alcoólatras crônicos podem não vir a sofrer de amnésia alcoólica ou sofrer cada vez menos, justamente por forçarem, em seus organismos, um aumento da tolerância⁹ aos efeitos do álcool¹⁰.

Além disso, para além das questões por trás do embate “efeito direto do álcool vs efeitos mediados pela substância e que são danosos à memória”, há também dúvidas sobre o papel da neurotoxicidade etílica nos processos mnemônicos de aquisição, armazenamento e recuperação. “A hipótese de que haveria sim um papel desse item em tais funcionalidades é frequentemente referida como “aprendizagem estado-dependente”.” (Wickelgren, 1975, p. 385). No entanto, dada a presença de *flashes* em certas amnésias, há quem prefira “recuperação estado-dependente”. No passado, blecautes alcoólicos eram vistos como sinal de alcoolismo, mas pesquisas mostram que não dependentes podem sofrer desses fenômenos.

Isso será melhor explicado em partes futuras do presente trabalho, mas, de todo modo, focando-se no tópico referente a blecautes, é preciso mencionar que, em caráter de teste, um pesquisador de nome Goodwin forneceu altas doses de álcool a 10 alcoólatras, a partir das quais 5 apagões ocorreram imprevisivelmente. A amnésia se mostrou ser anterógrada e o cientista acabou por demonstrar que às vezes, em pessoas vulneráveis ao fenômeno, por motivos ainda a serem elucidados, grandes quantidades de etanol podem bloquear a formação de memórias (Sweeney, 1990).

Dito isso, para que se possa progredir na análise da amnésia alcoólica, é preciso entender os progressos na elucidação do mecanismo de vários sistemas de memória e como

⁸ “Após a revisão e discussão dos poucos estudos existentes, o presente artigo verificou que homens apresentam potência pico absoluta superior a das mulheres, ao passo que as mulheres são mais eficientes na manutenção da potência. [...] Adicionalmente, as mulheres apresentam maior manutenção do desempenho como consequência do menor acúmulo de metabólitos, menor atenuação da capacidade de recrutamento das fibras musculares, e melhor capacidade de recuperação.” (Panissa; Miarka; Ferreira, 2013, p. 69).

⁹ “Entende-se, já aí, tolerância como a necessidade de doses cada vez maiores de álcool para que ele exerça o mesmo efeito, ou diminuição do efeito do álcool com as doses anteriormente tomadas; e por síndrome de abstinência um quadro de desconforto físico e/ou psíquico quando da diminuição ou suspensão do consumo etílico.” (Gigliotti; Bessa, 2004, p. 12).

¹⁰ “Uma rápida taxa de aumento no sangue da concentração de álcool (SCA) está mais consistentemente associada à ocorrência de um blecaute. Portanto, engolir bebidas, beber com o estômago vazio ou beber bebidas alcoólicas (em oposição à cerveja) são fatores de risco de um apagão alcoólico. No entanto, nem todos os indivíduos que bebem sofrem desmaios rápida e excessivamente, sugerindo que existem indivíduos que são geneticamente mais vulneráveis ao comprometimento da memória induzido pelo álcool.” (Lee *et al.*, 2009, p. 2.786).

eles são afetados pelo álcool. Primeiramente, “há evidências crescentes de que repetidos apagões alcoólicos na verdade servem como um mecanismo que facilita o alcoolismo” (Lee *et al.*, 2009, p. 2784), mas como uma memória se forma no cérebro? Bem, o processo envolve as seguintes etapas: codificação, registro, interpretação, armazenamento, consolidação, manutenção, e, em alguns casos, recuperação.

Dentre todos esses, a antepenúltima seria a mais afetada (Lee *et al.*, 2009). Já o tipo de memória mais afetado seria aquele denominado episódico, fundamentado em percepções temporais, geográficas e sócio-contextuais. Considerando então o blecaute total, pode-se pensar que, danificada a codificação, todos os demais estágios de formação mnemônica ficam quase integralmente impossibilitados¹¹. Neste ponto, pode ser relevante estudar os tipos de amnésia de maneira mais aprofundada.

Transtornos amnésicos são clinicamente reconhecidos há muito tempo, bem como sua forte relação com o consumo de álcool, o que não pode ser dito em relação a outras patologias. Ademais, diagnosticamente, o DSM-IV dispõe duas formas de amnésia: a orgânica e a psicogênica. A partir destas, existem dois diagnósticos - transtorno amnésico devido a uma condição médica geral (294,0) e transtorno amnésico¹² persistente induzido por substância (292,83) (Granacher, 2004)¹³.

¹¹ “Como o episódio foi codificado com um contexto de embriaguez, a recordação livre desta memória pode ser particularmente difícil ou, dependendo do grau de comprometimento da codificação, até impossível, como no caso de apagões em bloco. Num apagão fragmentário, uma característica marcante é que a sinalização ajuda a recordar. Lembrar um sujeito de eventos durante o apagão muitas vezes traz mais memórias esquecidas. Tais lembretes, ou dicas, podem fornecer informações contextuais durante as quais uma memória foi formada, dando acesso à memória que foi codificada deficientemente.” (Lee *et al.*, 2009, p. 2.787). O blecaute em bloco ou “*en bloc blackouts*”, difere-se do fragmentário na extensão do fenômeno, pois o primeiro é completo e o segundo é parcial.

¹² “Um transtorno amnésico que não atende aos critérios para as duas primeiras condições é listado como transtorno amnésico, sem outra especificação (294,8). A disfunção da memória devido a uma condição médica geral é subdividida em transitória ou crônica, enquanto o distúrbio induzido por substância não o é. No entanto, o transtorno amnésico persistente induzido por substância é específico da substância ou substâncias em questão. Foi relatado um elevado grau de amnésia numa população psiquiátrica forense (Bradford; Harris, 2003). Deixando de lado os desmaios alcoólicos, a amnésia foi relatada até certo ponto em 40 a 70 por cento dos homicídios (Hopwood; Snell, 1931; O’Connell 1960; Bradford; Smith, 1979; Lipian; Mills, 2000)” (Granacher, 2004, p. 373).

¹³ “Finalmente, deve-se notar que a síndrome amnésica também incorpora certas anormalidades comportamentais. Normalmente, o paciente é apático e inerte, desinteressado e indiferente ao que o rodeia, com pouca ou nenhuma compreensão da sua doença.” (Victor, 1994, p. 92).

3 ÁLCOOL: EXPLORANDO VULNERABILIDADES NA CATEGORIA SEXO

Embora se trate de uma droga, o álcool parece não ser tão considerado como tal em razão de sua extensa aceitação social, podendo ser inclusive comum encontrar pessoas que o consomem apenas junto a outras pessoas; jamais sozinhas. Parte desses aspectos sócio-culturais podem ser observados em algumas obras gregas, como nos mitos a respeito da própria criação do vinho, destacando-se aqui figuras como Dioniso, Icário e o Rei Anfictião. Ademais, hoje em dia, uma prática frequente é a “iniciação” de adolescentes e até crianças no consumo alcoólico (Unifesp/EPM, 2022).

Dado esse contexto, seja como um ritual, parte de uma cultura¹⁴, base de negociações, ou qualquer outro símbolo/cerimônia, o álcool está frequentemente no centro de eventos e grandes mazelas sociais, e este último item, embora não configure um problema novo à modernidade (Ciulla, 2019; Rosa, 2017; Sales, 2010), manifesta-se de forma diferente, dependendo do sexo, como já se começou aqui a explicar. Conjunturas sócio-culturais podem afetar negativamente os corpos feminino e masculino, mas a biologia também tem papel importante na diferença do efeito do álcool em mulheres e homens.

Primeiramente, “dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2004), estimam que, em torno de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo são consumidoras de álcool, sendo 76,3 milhões as que apresentam problemas com o uso do álcool [...]” (Santos, 2013, p. 21), o que seria preocupante. Sendo o álcool uma droga lícita de baixo custo e de alta aceitação social, o cenário ao redor deste elemento contribui fortemente para que ele seja consumido por grande parte da população mundial, inclusive pelos mais jovens¹⁵.

Tempos atrás, esse contexto levava cerca de 5% das mulheres e 15% dos homens brasileiros acima de 15 anos a se encontrarem na condição de alcoólatras, o que era similar ao

¹⁴ Algumas pesquisas indicam que a cerveja derivou da fabricação de pães em tempos já muito pretéritos. O pesquisador Martin Zarnkow faz parte de um grupo de investigadores que, ultimamente, têm contestado tal linha de pensamento. Junto com outros investigadores, ele demonstrou que o álcool remonta à pré-história, e que vários povos consumiam álcool antes mesmo de inventarem uma escrita. Estudos químicos revelaram que antigas civilizações chinesas já fabricavam um tipo de vinho baseado em arroz, mel e frutas, nove mil anos atrás. Em montanhas do Cáucaso, atual Geórgia, e nas de Zagros do Irão, uvas foram o primeiro tipo de fruto cujo plantio foi dominado o suficiente para produção de bebida alcoólica há 7.400 anos (Curry, 2020).

¹⁵ Uma das razões pelas quais países como os EUA permitem consumo de bebidas alcoólicas somente a pessoas acima de 21 anos é o fato de o desenvolvimento neurológico, a níveis anatômicos e histológicos, ocorrer até os 20 e poucos anos, podendo se estender até os 25 anos. É importante entender esse fato porque, as legislações por trás do consumo desse elemento é bastante distinto entre países. No território da Eritreia, não é permitido beber álcool sendo menor de 25 anos (CNN Portugal, 2023). Em outros lugares, como Austrália; Itália; Filipinas; África do Sul; Espanha; México; França; Gana; Irlanda; Bahamas; República Checa; Argentina e Brasil, é preciso ter ao menos 18 anos para consumir legalmente o álcool. No Japão e na Tailândia é preciso ter 20 anos ou mais (Brown, 2023). Já na Índia cada estado tem regras próprias, taxas, e idade a partir da qual seria legal começar a consumir álcool. Ela varia de 18 anos em Goa a 25 em Maharashtra (Meio & Mensagem, 2012).

observado na maior parte dos países ocidentais, e isso não deve ser coincidência. Ademais, embora os estudos se concentrem muito mais no alcoolismo masculino, várias pesquisas vêm mostrando o outro lado (Simão, 1999, p. 147). Em geral, homens começam a beber mais cedo que mulheres¹⁶, e o porquê disso pode estar em certas repressões sociais que ocorrem exclusivamente com a população feminina, desincentivando-as a beber em excesso.

De forma oposta, homens podem ser massivamente incentivados a beber, o que por si só já contribui para o etilismo precoce, mas, voltando-se às mulheres, é preciso considerar também que aquelas que bebem abusivamente, por vezes podem vir a tentar esconder tal fato. Essa é uma pressão do tipo sócio-cultural, mas entre as de natureza orgânica estariam: peso; massa muscular; altura; sexo; quantitativo adiposo; genética; montante de enzimas que metabolizam o álcool; desregulações hormonais (tanto naturais quanto artificiais) etc.

No entanto, apesar do etilismo poder ser apenas um pouco menos frequente entre mulheres, tem-se, já em larga escala, que “a literatura discute o efeito de atitudes culturais tolerantes, que fazem do “beber” ou consumir drogas uma conduta ligada ao sexo masculino¹⁷.” (Simão, 1999, p. 147). “De qualquer forma, dados demográficos brasileiros revelam que o consumo do álcool determina mais de 10% de toda a morbidade e mortalidade ocorrida no país sendo, desta forma, o problema público mais grave.” (Meloni; Laranjeira, 2004, p. 10).

Além de um preconizador do uso de outras drogas (lícitas ou ilícitas), o álcool também pode provocar situações de violência física e verbal. Atentando-se à neurobiologia por trás desse fenômeno, a contribuição do álcool à ocorrência de agressões de vários tipos pode estar altamente relacionada com a distorção da percepção (Lopes; Abib, 2002), redução do foco, diminuição da capacidade interpretativa etc. Quando em associação com transtornos já desenvolvidos, a situação pode se agravar extraordinariamente.

Embora possa haver de fato uma predominância de estudos focados na relação entre o sexo masculino e o uso de álcool com o efeito de agressividade, ultimamente houve aumento no número de pesquisas voltadas para o sexo feminino e que enfatizam sua “[...] maior

¹⁶ “Em relação ao uso de álcool, as mulheres iniciaram a ingestão mais tarde que os homens, em geral com seus cônjuges, enquanto estes o fizeram mais cedo sozinhos (79,8%). Não houve diferença de evolução ao tratamento entre os gêneros. O principal fator determinante da melhor resposta ao tratamento foi o nível de gravidade de dependência: dependentes leves e moderados apresentaram mais chances de melhorar do que quem o iniciou com dependência grave.” (Simão, 1999, p. 148).

¹⁷ Segunda a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), de 2013 a 2019 o consumo de álcool dobrou entre a porção masculina brasileira, e quadruplicou na feminina, a mais vulnerável aos efeitos do etanol. Esse estudo apontou ainda que o Estado do Rio Grande do Sul tem a maior frequência de uso, e que cerca de 40% dos cidadãos de lá fazem consumo de bebidas alcoólicas ao menos uma vez ao mês, enquanto um a cada três gaúchos bebe toda semana. Bem, ao ser perguntado sobre planejamentos do governo federal em prol da diminuição da frequência de ingestão etílica, o Ministério da Saúde não forneceu resposta (Nakamura, 2023).

vulnerabilidade à dependência¹⁸ química e outras patologias, bem como, histórico de violência doméstica e grave risco de suicídio, associados ao uso da substância.” (Almeida *et al.*, 2009, p. 253).

Aqui pode ser importante ressaltar que a metabolização do álcool no organismo de mulheres, de forma geral, é muito mais lenta. Isso se deve ao fato de que geralmente essa população tem menos água e mais gordura no corpo, o que também gera estatísticas favoráveis à interpretação de que a obesidade no Brasil e em vários outros países, é um problema majoritariamente feminino. Portanto, a tolerância¹⁹ feminina ao álcool costuma ser menor que a masculina.

Em alguns casos, tal diferença chega a ser demasiado significativa, mesmo quando a bebida é menos excessivamente consumida e a ingestão se deu por doses pequenas. Dentre as principais consequências para a mulher estão: miocardiopatia; miopatia; lesão cerebral; hepatite alcoólica; cirrose hepática; inibição da ovulação, redução da fertilidade etc (Nobrega; Oliveira, 2005). Aliás, da mesma forma que o álcool é metabolizado em ritmos diferentes, seus efeitos nas habilidades ligadas à socialização também variam entre os sexos.

“No sexo masculino, a violência associada ao uso do álcool é comumente identificada através de comportamentos agressivos direcionados ao próprio indivíduo ou a outros, o que acarreta prejuízos, muitas vezes, irreparáveis (Zilberman; Blume, 2005)” (Almeida *et al.*, 2009, p. 253). Entre mulheres, a ingestão etílica relacionada à violência se mostra presente, porém de forma mais predominante através de comportamentos auto-depreciativos e/ou agressivos, a exemplo de, nos piores casos, suicídio (Conner *et al.*, 2001; Pillay; Van der

¹⁸ “O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) define a dependência como um conjunto de sintomas que indicam que uma pessoa usa compulsivamente uma ou mais substâncias apesar dos problemas que esse comportamento possa estar lhe causando. Ou seja, é um comportamento que escapa ao controle do indivíduo. Porém, os comportamentos de procura e de auto-administração de drogas não são automáticos nem inatos, porém aprendidos, e requerem planejamento. Dessa forma, pareceria paradoxal afirmar que um comportamento que escapa do controle do indivíduo possa ser aprendido e planejado. Esse aparente paradoxo resulta da suposição, implícita na definição de dependência, de que as pessoas, quando saudáveis, são livres para escolher seus comportamentos, ou seja, que o controle do comportamento encontra-se dentro do indivíduo. Esse pressuposto marcou as primeiras definições de dependência.” (Garcia-Mijares; Silva, 2006, p. 213-214).

¹⁹ Referente aos Transtornos Relacionados a Substâncias e Transtornos Aditivos, expõe-se os critérios farmacológicos utilizados para diagnósticos: Critérios 10 e 11. “A tolerância (Critério 10) é sinalizada quando uma dose acentuadamente maior da substância é necessária para obter o efeito desejado ou quando um efeito acentuadamente reduzido é obtido após o consumo da dose habitual. O grau em que a tolerância se desenvolve apresenta grande variação de um indivíduo para outro, assim como de uma substância para outra, e pode envolver uma variedade de efeitos sobre o sistema nervoso central. [...] Por exemplo, algumas pessoas que consomem álcool pela primeira vez apresentam pouquíssimas evidências de intoxicação com três ou quatro doses, enquanto outras com o mesmo peso e história de consumo de álcool apresentam fala arrastada e incoordenação.” (American Psychiatric Association, 2013, p. 484).

Veen; Wassenaar, 2001). Outro ponto é que a relação do álcool com riscos à saúde reprodutiva, segurança pública, e violência doméstica são estudadas há várias décadas.

A título de exemplo, uma pesquisa europeia com amostra composta por 415 prisioneiros, contendo indivíduos de ambos os sexos (todos com histórico de homicídio, agressão ou roubo), verificou uma alta prevalência de uso abusivo de álcool, especialmente entre os homens (Watzke; Ullrich; Marneros, 2006). Como muitas pessoas iniciam o uso nocivo de álcool ainda na adolescência, fase onde a neuroquímica e a estrutura cerebral ainda se encontram em desenvolvimento, esses indivíduos correm o risco de sofrerem de sérios problemas nos quesitos: empatia, juízo, cognição etc. Tais danos neurológicos podem acarretar também problemas de ordem psicológica.

Dado que prejuízos assim, em fase de desenvolvimento estrutural neurológico, seriam como rachaduras em colunas estruturais de um prédio, justamente por ocorrerem em um período de importantes modificações na anatomia cerebral, pessoas que consomem álcool durante a adolescência em doses abusivas podem vir a sofrer de condições irreparáveis e que durarão por toda a vida²⁰ (Chavez; O'Brien; Pillon, 2005; Marques; Cruz, 2000; Pechansky *et al.*, 2004). Aliás, “estimativas indicam que dentre os usuários crônicos do álcool, 50 a 85% exibem sinais de prejuízos cognitivos.” (Oscar-Berman *et al.*, 1997, p. 70).

Independentemente do sexo, quaisquer desses prejuízos ou riscos podem se agravar com o envelhecimento, ou persistir intactos mesmo após décadas de abstinência²¹, sendo uma das consequências mais graves o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas demenciais. Isso inclui a Demência Persistente Induzida pelo Álcool e o Transtorno Amnésico Persistente induzido pelo Álcool, também conhecido como Síndrome de

²⁰ “De acordo com isso, constatou-se em um estudo prévio, que adolescentes com uso nocivo de álcool têm sete vezes mais chance de desenvolver Transtorno de Conduta, duas vezes mais Transtorno Opositivo Desafiante, duas vezes mais Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e três vezes mais Transtornos Depressivos comparados aos jovens não usuários (Clark, Lynch, Donovan, & Block, 2001).” (Almeida; Pasa; Scheffer, 2009, p. 254-255).

²¹ “Em uma amostra constituída por 50 homens e 10 mulheres em tratamento para o uso do álcool constatou-se que 60% apresentaram alterações cerebrais mesmo depois de 28 dias de abstinência. As áreas mais afetadas foram: os lobos pré-frontal, temporal e parietal, de uma maneira geral, constataram-se alterações focais em 58,3%, difusas em 41,7% e bilateral em 95%, comprovando que o uso crônico acarreta prejuízos importantes em ambos os sexos, mesmo após período de abstinência.” (Pallavicini *et al.*, 2002). Ainda que o álcool não provoque diretamente uma demência, as alterações neuroquímicas que ele ocasiona a partir de um consumo crônico, certamente acarretariam tal quadro em ambos os sexos, ou no mínimo prejuízos nas funções cognitivas e executivas (Almeida *et al.*, 2009).

Korsakoff²² (Cunha; Novaes, 2004). Antes da demência ou juntamente com ela, há outras patologias que podem surgir, como a Beribéri²³.

Outros exemplos incluem: neoplasias (labiais, orais, laríngeas, esôfagas, e/ou hepáticas); gastrite; varizes esofagianas; pancreatite (aguda-crônica); diabetes mellitus; tuberculose; hepatite C; pneumonia; convulsões; e várias outras (Marín-León *et al.*, 2007). Entendendo isso, e retomando as discussões ao redor do sexo, é importante elucidar alguns aspectos por trás do álcool ser mais lentamente metabolizado no organismo feminino, porque essa questão metabólica não deve levar à conclusão de que mulheres não lidam com o álcool tão bem quanto os homens.

Apesar de mulheres tolerarem menos o álcool (em termos metabólicos) e desenvolverem problemas da ingestão crônico-abusiva mais graves²⁴ e mais rapidamente²⁵ (Epstein *et al.*, 2007; Schweinsburg *et al.*, 2003; Mann *et al.*, 2005), várias pesquisas com roedores indicam que, uma vez retirado o álcool das possibilidades de consumo desses animais, em ambiente laboratorial, as fêmeas respondiam melhor às adversidades da abstinência em comparação com os machos (Devaud *et al.*, 2003).

Portanto, apesar de se ter tratado aqui de roedores (isto é, não-humanos) e de se poder detectar perdas neuronais e atrofia mais cedo em mulheres, há possivelmente algum mecanismo de recuperação tecidual que as auxilia mais na superação do comportamento aditivo (Hommer, 2003; Prendergast, 2004). Como isso ocorre e porque um estudo com roedores poderia indicar um padrão em humanos?

Bem, cientistas já apontam há certo tempo diferenças significativas na atuação do receptor GABA entre roedores fêmeas e machos, mais especificamente na sensibilidade dele no SNC durante a ingestão de bebidas alcoólicas (Cha *et al.*, 2006). Essa funcionalidade distinta, de alguma forma, leva a resultados como os encontrados por Satre, Blow, Chi e Weisner, os quais constataram que 76% do grupo feminino estudado se tornou abstêmio

²² Há uma estimativa de que a prevalência por 100 mil habitantes seria de 25 a 50 casos, porém pesquisas em cadáveres apontam que essa se trata de uma doença subdiagnosticada (Corral, 2023).

²³ Tem-se que o consumo excessivo de álcool confere fator de risco ao aparecimento do Beribéri. O diagnóstico é clínico e pode ser baseado no resultado de testagem sérica de vitamina B1 no organismo (Santos, 2018; Minicucci *et al.*, 2004; McGregor; Pollock; Anton, 1975). Atualmente não há muitas pesquisas a respeito desta doença, e no desenvolvimento do presente trabalho, encontrou-se uma dificuldade maior em conseguir informações de artigos científicos sobre a patologia em questão do que quando se tentou fazer o mesmo a respeito de outras doenças abordadas aqui.

²⁴ Um estudo desenvolvido por Schweinsburg *et al.* (2003), constatou que mulheres apresentam perdas mais significativas na substância cinzenta em comparação com homens (Almeida *et al.*, 2009).

²⁵ Mulheres costumam ser internadas pela primeira vez, para fins de tratamento psiquiátrico, em até quatro anos. Já homens em até oito anos após o início do consumo excessivo de álcool (Elbreder *et al.*, 2008).

dentro do primeiro mês de tratamento, enquanto apenas 54,2 % do grupo masculino atingiu tal estado (Satre *et al.*, 2007). Pergunta-se então o que é o ácido gama-aminobutírico?

Este se caracteriza como um neurotransmissor inibitório conhecido por seus efeitos calmantes no cérebro, e aqui se pode pensar que talvez haja receptores mais sensíveis no cérebro feminino a tal agente vesículo-neuronal. Há como se conjecturar ainda que, uma vez longe do consumo de álcool por um tempo, os receptores de GABA femininos estariam trabalhando mais arduamente para acalmar o organismo em processo de abstinência, cujos sintomas incluem tremores; suor excessivo; agitação; aumento da pressão arterial; insônia; confusão mental; alucinações; vômito; diarreia etc.

No entanto, as diferenças entre os sexos não param por aqui. Em mulheres, as áreas mais danificadas pelo etilismo são as subcorticais, que incluem sistema límbico; hipocampo, e amígdala; todos envolvidos com funções mnemônicas e/ou emocionais (Devaud *et al.*, 2003). Já no masculino, as áreas corticais, principalmente as pré-frontais²⁶, são as mais prejudicadas (Rosenbloom *et al.*, 2005). Logo, em razão dessas distinções, os prejuízos comportamentais também variam, sendo possível hipotetizar que, enquanto mulheres sofreriam mais com autodepreciação²⁷, os homens, talvez até por influências hormonais conjuntas, poderiam sofrer a mais curto prazo de labilidade emocional e agressividade.

Tais consequências podem levar homens alcoólatras a desvios de conduta (ex: delitos), e por isso estudar os prejuízos neurológicos da ingestão crônica de álcool deve ser um assunto de interesse à segurança pública. No entanto, justamente por não haver tanta pesquisa nessa área, é difícil determinar até mesmo, se as mulheres teriam mais chance de desenvolver demência alcoólica por sofrerem mais prejuízos associados à parte subcortical do cérebro. Aliás, o quanto será que esse localizacionismo neurodegenerativo realmente interfere no desenvolvimento da patologia? Bem, de todo modo, lesões em quaisquer seções cerebrais podem levar à síndrome demencial.

Outra pergunta é: Será que os homens poderiam apresentar uma demência alcoólica com mais prejuízos à fala que à memória, já que os danos do consumo excessivo costumam, nesse sexo, estar concentrados em porções corticais, especialmente as pré-frontais? Encontram-se, portanto, várias limitações em estudar o assunto, porém é importante compreender ao máximo as diferenças nos prejuízos álcool-relacionados em cada sexo, da mesma forma que é crucial que as reflexões de gênero, isto é, os estigmas que eles carregam, não venham a definir o planejamento de programas de prevenção ao alcoolismo, pois a forma

²⁶ Essas áreas são muito ligadas com o desenvolvimento da empatia e do juízo.

²⁷ Podendo haver ainda declínios mnemônicos, depressão, e risco de suicídio.

como um tema assim, tão visceralmente cultural (Buarque, 2022), será transmitido, pode implicar em agravamentos dos preconceitos já tão engendrados na sociedade.

4 NEUROPATOLOGIAS RELACIONADAS AO ÁLCOOL

4.1 DEMÊNCIA ALCOÓLICA: ANÁLISES PRELIMINARES

Na mitologia grega, a memória recebeu o nome Mnemosyne, uma titã e irmã de duas outras figuras: Chronos e Oceanos, também um grande titã²⁸. Pode ser inclusive poético pensar que a memória é irmã de um oceano temporal em que a vida se desenvolve até perder força, submergindo-se. De todo modo, os gregos diziam que “esposa de Zeus, Mnemosyne foi possuída por este durante nove noites consecutivas, dando origem às nove Musas, cujo coro ela conduz.” (Silva, 2014, p. 72). Dado que a poesia era vista como uma forma de delírio divino, os poetas seriam intérpretes mnemônicos²⁹, mesmo que de memórias que não tiveram.

Uma forma de entender isso é que interpretar memórias talvez seja um pouco mais importante que detê-las mentalmente. Parte desse estudo é o que se preocupa em fazer a própria psicanálise, ou ao menos o processo da anamnese, cuja etimologia já explicita seu intuito: ação de trazer novamente à memória³⁰. Trazer o que? Possivelmente o “eu” e suas três colunas estruturais³¹: Id, ego e superego (Lima, 2010), mas o que importa quando já não se tem plenas estruturas de si, tal como em uma mente dementada?³²

Na demência, a memória parece submergir lentamente a um abismo, como um objeto de peso médio em areia movediça, então essa pergunta se torna muito interessante (Dunlison, 1856, p. 550). Afinal, não deve ser atoa que milhões de dólares³³ são investidos³⁴

²⁸ Interessante explicar que os filhos de Gaia (referente à Terra) e Urano (referente ao céu) são muitos, mas em resumo, foram seis titãs e irmãs, chamadas Titânidas. O primeiro titã se chamou Okeanós, e ele se refere a uma espécie de cinturão líquido que cerceia o mundo e flui em círculo, fazendo com que o fim do oceano seja também o seu começo... um longo rio cósmico que corre em ciclo fechado sobre si próprio (Vernant, 2003).

²⁹ Vernant (1990) sublinha que, entre os gregos, a poesia constituía uma das formas de possessão e do delírio divino (Silva, 2014, p. 72).

³⁰ “Com efeito, se, por um lado, Mnemosyne aparece em Hesíodo como aquela deusa que faz recordar, por outro lado, ela também aparece como aquela que faz esquecer os males da existência, porquanto produz o ‘esquecimento’ do tempo presente. Como se sabe, Lethe, Esquecimento, é associada à Mnemosyne [...]” (Silva, 2014, p. 73).

³¹ “Freud empregou a palavra “aparelho” para definir uma organização psíquica dividida em sistemas, ou instâncias psíquicas, com funções específicas, que estão interligadas entre si, ocupando certo lugar na mente. Assim, o modelo tópico designa um “modelo de lugares”; Freud formulou primeiramente a primeira tópica, conhecida como Teoria Topográfica, e posteriormente apresentou a segunda tópica, conhecida como Teoria Estrutural ou Dinâmica.” (Lima, 2010, p. 280).

³² “A perda da memória leva à perda do Eu e da consciência de si, e do mundo como um todo, a partir do momento em que os lastros identificatórios são progressivamente desfeitos. A demência, portanto, atinge o sujeito com demência no que ele tem de mais singular: sua consciência de si como si mesmo.” (Nascimento; Figueiredo, 2019, p. 1.383).

³³ O aumento no número de pessoas que convivem com demência será mais gritante em países de baixa e média renda, sendo responsáveis por mais de dois terços dos casos até 2050. As Américas – especificamente a América Latina – são uma região que sofrerá mais com os impactos da mudança, sendo que os casos aumentarão de mais de 7,8 milhões de pessoas nos dias de hoje para mais de 27 milhões até 2050 (Alzheimer’s Disease International;

todos os anos em estudos sobre demências (Vieira, 2024). Viver sem recordar o passado, ou recordá-lo pouquíssimo, pode parecer visceralmente assustador a qualquer ser pensante (Cesário; Chariglione, 2018; Dadalto; Cavalcante, 2021; Santos *et al.*, 2020).

Havendo carência de estudos sobre certos tipos de demência, como pode ser o caso para a demência alcoólica, é possível hipotetizar que pouco se avançará em termos de tratamento em relação a eles. Esta forma demencial citada como exemplo pode inclusive se parecer com neurodegenerações demenciais mais comuns e até transtornos mentais. A partir disto, pode-se pensar que sub-diagnósticos a fariam parecer mais rara, e assim sendo, menos atenção seria empregada a ela, negligenciando-na.

Tal confusão diagnóstica é, em parte, comentada por Maudsley H. (1879), em seu livro "*The Pathology of Mind*", onde ele afirma que, entre os alcoólatras, nota-se uma fraca força de vontade, embotamento do senso moral e intelecto infantil, comparando o estado mental dos adictos com aquele observado em estágios finais da demência senil. Já Lawson R., em 1878, no primeiro volume de *Brain*, argumentou que o alcoolismo promovia decadência geral da cognição, mas as reviravoltas nas análises dos prejuízos do álcool ao cérebro se intensificaram consideravelmente em 1881, com o trabalho de um dos nomes mais importantes na neurociência.

4.2 ENCEFALOPATIA DE WERNICKE

Embora discussões sobre os prejuízos do álcool no cérebro já se estendam por séculos, não parece haver ainda consenso de que o alcoolismo, tal como o envelhecimento e a arteriosclerose cerebral, configure uma das principais causas de demência. A ciência, no entanto, vem estudando o cérebro de alcoólatras e avaliando a atributividade do que se observa nos exames de imagem. Já em 1881, houve um importante avanço na área a partir da descoberta de um cientista alemão chamado Karl Wernicke, o mesmo por trás da “Área de Wernicke”³⁵, bem como de uma encefalopatia e de uma afasia que também levam seu nome.

Bupa, 2013, p. 3). Neste estudo, calculou-se que o custo da demência nas Américas foi de 235,8 bilhões de dólares em 2010, incluindo cuidados informais, acompanhamentos médicos, medicamentos, e assistência social.

³⁴ Atualmente, os gastos relacionados à enfermagem em território estadunidense chegam a 20 bilhões de dólares por ano com cuidados aos dementados, e 50 milhões de dólares são fornecidos anualmente para pesquisas a respeito de demência só nos EUA (Costa, 1988). Ademais, a neurodegeneração demencial tem um custo anual maior que o do câncer e de doenças cardiovasculares na nação em questão, chegando a atingir valores que variam de US\$ 157 bilhões a US\$ 215 bilhões por ano (Agência France-Presse, 2013).

³⁵ A área de Wernicke está localizada no hemisfério esquerdo do órgão cerebral e suas funções são ligadas ao controle da linguagem e comunicação.

A Encefalopatia de Wernicke (EW) é uma patologia que muito decorre da deficiência de tiamina, “uma vitamina hidrossolúvel e termolábil, que atua no metabolismo dos aminoácidos, gorduras e carboidratos, sendo essencial nas células para converter carboidrato em energia (adenosina trifosfato) [...]” (Assunção *et al.*, 2023, p. 1994), havendo alto envolvimento deste componente vitamínico na saúde de células musculares e neurais, pois ela atua na transmissão do impulso nervoso, bem como na produção de neurotransmissores. Bem, prosseguindo-se com a análise histórica da enfermidade em questão aqui, tem-se que ela foi descrita pela primeira vez justamente no ano citado anteriormente.

Na época, Wernicke não a relacionou com a carência da referida vitamina, muito menos com a ingestão crônica de álcool. Isso porque o caso que ele apresentou não envolvia uma pessoa alcoólatra, e sim um indivíduo que optou por ingestão suicida de ácido sulfúrico³⁶, da qual surgiu um quadro de estenose esofágica, com vômitos recorrentes e consequente falecimento. Antes, porém, de se chamar Encefalopatia de Wernicke, a doença foi nomeada Polioencefalite Hemorrágica Superior Aguda, e suas manifestações clínicas mais comuns estão compreendidas em uma tríade: “distúrbios oculomotores, ataxia cerebelar e estado confusional” (Oliveira; Leopoldino, 1995, p. 489).

Já quanto à afasia³⁷, abordando-na brevemente, vale a pena mencionar que esta é outra patologia onde o nome do pesquisador está envolvido, mas sua ocorrência independe da presença da EW, e o contrário também é correto de se afirmar. Ela é um distúrbio neurológico que prejudica a fala, de forma que sua linguagem verbal perde sentido, ainda que permaneça fluente, como quem responde “onde fica o ponto de ônibus?” falando algo parecido com “trânsito do gafanhoto pelo vento”. Isso ocorre porque o indivíduo afásio não compreende coerência no que os outros lhe dizem, e por tal motivo não consegue discursar coerentemente.

Esses prejuízos estão altamente relacionados com danos na própria Área de Wernicke, localizada no hemisfério cerebral esquerdo, e cujas funções são complementadas pela Área de Broca, nomeada assim em homenagem ao seu pioneiro e principal estudioso (Vieira *et al.*,

³⁶ Embora isso não tenha relação com o assunto, pode ser interessante checar a seguinte fonte: Dunglison, (1856, p. 518), especialmente a parte onde se fala sobre “Liquor, Anodyne, Hoffmann's”.

³⁷ A origem da semiologia das afasias é marcada pela preocupação localizacionista que caracterizou os estudos do cérebro no século XIX. Broca (1861/1969) foi o primeiro a postular uma localização para a linguagem e a mostrar que ela é, de certa forma, independente de outros processos cognitivos. Ele descreveu um caso de afasia motora, correlacionando alterações linguísticas de um sujeito a uma lesão na terceira circunvolução frontal do hemisfério esquerdo - até hoje conhecida como “área de Broca” - e usou o termo “afemia” para designar o que julgava ser a perda da faculdade da linguagem articulada, responsável por traduzir as imagens mentais em imagens motoras ou, em outras palavras, em movimentos (Broca, 1861/1969). As etapas da produção da linguagem estariam “truncadas”, gerando uma linguagem não-fluente. Apenas em 1887 foi que Trousseau, discordando do termo utilizado por Broca, propôs o termo “afasia”, significando *a perda da memória da palavra* (Pinto, 2009, p. 414).

2011; Pinto, 2009). Em suma, enquanto esta última seção do cérebro se responsabiliza pela parte motora da fala, isto é, articulação da linguagem verbal, a Área de Wernicke se incumbem da compreensão e interpretação de tudo aquilo que é ouvido durante uma conversa.

Faz-se importante destacar que, embora todas as porções cerebrais possam estar envolvidas de alguma forma com determinada habilidade, algumas costumam estar mais associadas. Aliás, um fato curioso é que Mansur e Radanovic (2004) afirmam, que os pacientes autopsiados dos quais Broca derivou sua descrição apresentavam, respectivamente, infartos múltiplos e demência (Pinto, 2009). Uma outra curiosidade é que Pierre Paul Broca argumentou a descoberta do distúrbio afásico que levou seu nome com base em um paciente chamado Louis Victor Leborgne, cuja trajetória é muito interessante.

Esse era um homem que perdeu a habilidade de falar por volta dos 30 anos de idade e passou mais de 21 anos internado em um hospital chamado Bicêtre, no subúrbio de Paris, onde Broca trabalhava. Leborgne era capaz de pronunciar apenas uma sílaba, repetida durante toda a duração restante de sua vida: “Tan”. Isso lhe rendeu um apelido e sua história provocou uma revolução na neurociência, mas é importante destacar que, segundo Morato (2001, p. 150), tal termo é reconhecido na literatura como estereotípiia ou automatismo.

Isso é algo surpreendente quando se considera que *stims*, outro termo para o fenômeno, são geralmente associados apenas com autismo. Ademais, pouco tempo depois da publicação do trabalho de Broca (1861-1969), Wernicke (1874-1994) encontrou a área responsável pelo armazenamento da imagem sonora, especificamente na primeira circunvolução temporal do hemisfério esquerdo. Seus colegas logo a batizaram de “área de Wernicke” em sua homenagem, e é dado que danos nessa porção cerebral representam risco à compreensão da linguagem verbal, principalmente se as fibras nervosas foram rompidas, mas a produção de linguagem conseguiria se manter parcialmente estável contanto que porções motoras desta área não fossem lesionadas (Pinto, 2009).

Tal como Broca, Wernicke também recebeu críticas pelas associações que teceu mediante o estudo de poucos casos clínicos. Um exemplo é que “Mansur e Radanovic (2004) relatam que ele realizou autópsia apenas em um dos sujeitos e que o outro paciente também apresentaria demência.” (Pinto, 2009, p. 415). Outro ponto que se faz importante destacar é que existem diferentes tipos de afasia, e além das que envolvem as porções cerebrais já analisadas até aqui, são catalogadas também: global, anômica e progressiva primária, com esta última sendo subdivida em logopênica, semântica e agramática.

Dito isso, e retomando-se, pela última vez nesta seção, a explicação sobre a Encefalopatia de Wernicke, constata-se que oftalmoplegia, ataxia, confusão mental, além de

lesões hemorrágicas nas paredes do terceiro e quarto ventrículo, bem como no aqueduto de Sylvius, coexistiam com frequência na sintomatologia da doença. Ademais, enfoca-se aqui a raridade em que tal enfermidade é corretamente diagnosticada enquanto o paciente ainda é vivo, o que já contribui para uma abordagem praticamente nula, em termos de saúde pública.

Uma prova da baixíssima frequência diagnóstica é que houve um estudo piloto, alguns anos atrás, que analisou 31 mortes provocadas por alcoolismo. Dentro de apenas 8 meses todos os exames post-mortem foram realizados, e foi revelado que havia 17 casos de Encefalopatia de Wernicke, e que os sinais neurológicos só estavam presentes em 2 desses indivíduos, o que mostra que a EW pode ser muito difícil de diagnosticar, além de subestimada como causa primária de qualquer processo neurodegenerativo detectado (Zubaran *et al.*, 1996).

Dito isso, faz-se necessário explicitar, já não quanto à afasia e sim a EW, que Carl Wernicke recebeu inúmeras críticas por ter trazido uma nova doença em face de pouquíssimos casos clínicos, sendo dois alcoólatras e uma suicida com nenhum histórico evidente de alcoolismo. Aliás, porque não aprofundar esta seção nas análises dos três quadros? Bem, começando pelo possivelmente mais absurdo (referente ao suicídio), tem-se que a paciente em questão era uma noiva que trabalhava como costureira e tinha apenas 20 anos de idade. Ela foi internada no Hospital Universitário Charité, em Berlim, no dia 5 de dezembro de 1876.

Embora algumas fontes argumentem que se tratava na verdade de uma intoxicação acidental por ácido sulfúrico, outros afirmam ter sido uma tentativa de suicídio, mas, deixando essa discussão de lado, o fato é que ela recebeu alta em 6 de janeiro de 1877 e se manteve bem até 3 de fevereiro do mesmo ano, período após o qual ficou acamada, cambaleante ao caminhar, sonolenta, e bocejante. Sua visão foi se deteriorando e ela desenvolveu uma intensa aversão à luz, sintomas que vieram acompanhados de tontura e fortes dores de cabeça (Thomson *et al.*, 2008).

Além disso, exames de urina revelaram consistência estranhamente oleosa, sem presença de peptona, proteínas, ou açúcares. Com o passar do tempo, as chorosas queixas da paciente (a qual, diga-se de passagem, só conseguia andar com suporte) incluíram também dores no torcicolo, presentes conjuntamente a um aparente estado de desorientação, o que levou Wernicke a constatar que o quadro havia evoluído com neurite óptica, uma inflamação do nervo óptico que pode levar à cegueira total. Com tais circunstâncias, não demorou muito até a jovem vir a falecer, e uma análise anatômico-histológica levar a alguns diagnósticos.

Foram eles: Encefalite hemorrágica³⁸ na matéria cinzenta do terceiro ventrículo; hemorragia retiniana; estenose pilórica ventricular; e gastrectasia por intoxicação sulfúrica crônico-ulcerosa. Já o segundo caso analisado por Carl Wernicke envolveu um homem escocês de 36 anos, cuja profissão era a de professor de piano. Ele bebia com muita frequência e em excessivas quantidades, especialmente conhaque, o que provavelmente o levou a ser internado na Charité, em 18 de junho de 1877, apresentando algum estado de delírio³⁹, embora falasse em voz baixa, ou seja, de forma não agitada.

No entanto, após sua primeira noite no hospital, na qual não dormiu nem um pouco, seu quadro no dia 19 de junho já era diferente. Apesar de bem nutrido⁴⁰, ele passou a expressar inquietação locomotora com fortes tremores (*delirium tremens*), além de sudorese intensa. Quando fora da cama, ele só conseguia caminhar com suporte, dado que seus movimentos eram um tanto espasmódicos (bruscos e sem propósito), com pernas bem afastadas e tronco rígido. Outro sintoma evidente era a fala trêmula, a qual dificultou ainda mais o acesso ao paciente, dado que ele falava escocês e murmurava para si sons completamente desconexos.

Isso lembra algum tipo de afasia, não é? Independentemente de sua presença na sintomatologia que esse segundo caso analisado apresentava até então, afirma-se que, embora não houvesse ptose, o homem tinha as pupilas bastante contraídas a maior parte do tempo, praticamente do tamanho de cabeças de alfinete⁴¹ (Thomson *et al.*, 2008), sendo difícil também chamar sua atenção para algo, e ainda mais complicado mantê-la. Destaca-se também um aparente prejuízo à mobilidade ocular. Na verdade, ele mal movia os olhos, o que pode ter contribuído para a crescente sonolência e fraqueza que apareceram pouquíssimo tempo depois, ao ponto em que ele faleceu adormecido no dia 26 de junho.

Mediante autópsia, especificou-se que, de maneira quase microscopicamente idêntica ao primeiro caso, as hemorragias se concentravam no terceiro e quarto ventrículos, estendendo-se até o aqueduto. Por último, o terceiro caso se tratou de um homem internado na Charité em 10 de março de 1878 após apresentar *delirium tremens* por toda a manhã. Tem-se que ele era, em resumo, um alcoólatra (especificamente adicto a *schnapps*) que já havia sofrido de tifo (quando jovem), e que se queixava, em época anterior à internação, de intensas dores nas

³⁸ Destaca-se que as hemorragias observadas eram pontilhadas no tecido.

³⁹ Duglison (1856, p. 273-274), trata delírio como um estado onde toda a moral de um indivíduo se encontra alterada.

⁴⁰ Descrito inclusive como corpulento em texto traduzido para inglês por Thomson *et al.* (2008).

⁴¹ Tal como no primeiro caso apresentado por Carl Wernicke, a atropina foi utilizada para lidar com esse problema das pupilas demasiadamente contraídas.

pernas, além de dificuldade de caminhar e urinar, fraqueza, tonturas, dores de cabeça, vômitos, visão dupla (possivelmente diplopia), e icterícia.

Dado esse panorama, no dia 11 de março, o paciente se encontrava aparentemente bem nutrido e com coloração dérmica um tanto ictérica. A partir de sua admissão no hospital, o delírio só foi se agravando com desorientação, inquietação locomotora, e possível estado confabulatório ou alucinatorio, parecendo focar em pessoas que não estavam presentes com ele e chamando nomes de conhecidos. Quando gesticulava, eram evidentes seus fortes tremores, e quando falava, comunicava-se apressado e trêmulo, com voz rouca, porém sem anartria. Havia sudorese intensa, urina isenta de proteínas e açúcar, tez um tanto cianótica, paresia facial do lado direito, e até mesmo sua língua apresentava tremor.

Além disso, nenhum de seus olhos podiam ser por ele movidos para além da linha média, mas outros movimentos oculares pareciam intactos. Ele já sofria de tosse quando admitido, mas passou a ter crises de expectoração (catarro) pouco tempo depois, bem como de hiperestesia na mesma época em que suas pupilas tiveram que ser dilatadas por atropina. Após alguns dias, a tosse diminuiu, mas o delírio e a desorientação se mantiveram estáveis durante toda a estadia do paciente no ambiente hospitalar, e a hiperestesia cessou. Sua capacidade de locomoção se resumia a alguns passos instáveis, dados com as pernas rígidas e afastadas.

Faz-se necessário destacar que, desde o início, era presente rigidez no pescoço, assim como lábios ressecados e sede intensa. Além disso, em um dado momento, notou-se que o comprometimento da fala pareceu estar desaparecendo, bem como a expectoração, mas se constatou evidente uma neurite óptica, diagnóstico que precedeu a morte do paciente e sua consequente autópsia. Mediante tal procedimento, observou-se pequenas hemorragias pontilhadas no terceiro ventrículo cerebral, o que ficou claro após remoção do cerebelo. Seus pulmões se encontravam edematosos com muito sangue, e ambos os rins hiperêmicos.

Frente a esses casos, Wernicke constatou a existência de uma doença inflamatória, independente de prejuízos aos nervos oculares, e que levava à morte em até duas semanas, uma vez grave. A ataxia vista no quadro é tal como a observada em alcoólatras, e uma dúvida foi se a presença de *delirium potatorum*⁴² era uma complicação ou um sintoma à parte. De todo modo, era certo para o estudioso que o que ele observou não era um caso de *delirium*

⁴² Em um dicionário de 1856, focado em medicina, é possível encontrar vários sinônimos de *delirium tremens*, e *potatorum*, *paraphora*, *paraphrosyne*, *paraphrotis* e *paracope* provavelmente são alguns deles. As outras vezes em que a palavra aparece nessa fonte estão dispostas a seguir: *délire*, *delirium crapuleux* ou encefalopatia *crapuleuse*, *delirium tremblant*, *delirium ebriositatis*, *delirium epileptic*, *delirium maniacum*, *delirium furiosum*, *delirium vigilans*, e *delirium tremifaciens* (Dunglison, 1856, p. 273-274, p. 326, e p. 640).

tremens comum, de forma que ele fez questão de relatar que desorientação também fazia parte da sintomatologia do primeiro caso, embora não caracterizasse DT⁴³.

“Apenas um caso análogo pode ser encontrado na literatura, e só tomei conhecimento dele mais tarde.” (Thomson *et al.*, 2008, p. 178). Qual seria esse outro caso ao qual o neuropsiquiatra se referiu? Bem, é difícil saber ao certo, principalmente porque não foi encontrada, até a conclusão do presente trabalho, uma única fonte que contivesse esses relatórios médicos traduzidos para o português⁴⁴, mas é preciso dizer que Wernicke certamente tinha uma capacidade descritiva impressionante.

Apesar disso, restou uma dúvida: Notara-se deficiência nutricional de algum tipo? Quando se lê seus relatos, não parece que fora observada tal circunstância. Aliás, talvez o uso de expressões como “bem nutrido” em seus textos não tenha nenhuma relação com exames médicos. Talvez ele tenha se contentado em observar uma aparente “saúde nutricional” de alguém que pode não ter sofrido de significativa perda de peso. Afinal, como será mostrado futuramente, algumas bebidas alcoólicas são demasiado calóricas.

Isso pode mascarar deficiências vitamínicas severas que estiverem ocorrendo no organismo do alcoólatra. De qualquer forma, o referido médico alemão deixou uma marca importante na neurociência, pavimentando um terreno posteriormente protagonizado por outro nome cuja relevância ainda estava por vir à época, pois em 1887, um pesquisador de origem russa, Sergei Sergeevich Korsakov, descreveu pela primeira vez um distúrbio quase exclusivo de alcoólatras (Victor; Yakovlev, 1955).

4.3 DOENÇA DE KORSAKOFF

Os sintomas dessa doença, como descritos pelo psiquiatra russo, eram muito parecidos com os da encefalopatia elucidada por Wernicke, com a novidade de que essa nova doença

⁴³ Em Dunlison (1856, p. 274), descreve-se o *delirium* como um desvio das regras da razão ou divagação da mente, e além disso, Hipócrates usou a palavra *mania* para *delirium sine febre* e outras para se referir ao *delirium cum febre*, mas outros autores usam vocábulos mais variados, inclusive para outros tipos de *delirium* (ex: d. senil), tais como os termos: *paraphora*, *paraphrotes*, *paraphrenesis*, *paraphrenia*, *phrenesis*, *phrenetiasis*. Ademais, *delirium tremens* aparece descrito como um estado de delírio ou agitação, acompanhado por sonolência, específico àqueles adictos a licores, e precedido por indisposição, lassitude, vigilância, dor de cabeça, anorexia, com delírios e tremores mais recorrentes em paroxismos (*paroxysms*). A causa é consumo de água ardente, ópio ou tabaco de forma habitual e intemperada, mas a abstinência também pode provocar o aparecimento deste quadro, sendo o tratamento bastante variável, ao menos de acordo com essa fonte antiga.

⁴⁴ Foi encontrada apenas uma fonte que continha a tradução para inglês do documento originalmente escrito em alemão pelo próprio Wernicke, e tal recurso foi justamente o de Thomson *et al.* (2008). Portanto, embora a presente seção tenha sido um tanto extensa, faz-se necessário apreciar o fato de que se encontra aqui algo que pode facilitar muito a compreensão do que o psiquiatra alemão havia escrito muitos anos atrás.

era caracterizada por polineuropatia. Enquanto Wernicke não teria atribuído a patologia que levou seu nome ao consumo crônico de álcool, Korsakoff apenas não conseguiu explicar como exatamente a substância em questão levava ao aparecimento do quadro clínico que ele havia reportado. Mas quem foi ele? Bem, Sergei Sergeyevich Korsakov nasceu no ano de 1854 em gélidas terras russas.

Após uma vida passível de ser considerada breve, dado que faleceu antes dos 50 anos, o cientista deixou uma marca tão grande na área da saúde mental que é há muito tempo considerado pai da psiquiatria forense na Rússia. Outro apelido-aposto conferido a ele é o de “*Russian Pinel*” ou “Pinel Russo”, possivelmente em alusão a Philippe Pinel (1745 - 1826), um médico francês de grande importância para o campo psiquiátrico e discípulo do filósofo iluminista Étienne Bonnot de Condillac, também conhecido como Abbé de Condillac.

Bem, na posição de chefe da Clínica Psiquiátrica da Universidade de Moscou, Korsakoff adotou uma abordagem nosológica ao estudo de psicoses, empregando o empirismo enquanto aprendia, na prática clínica, as características daquilo que costumava chamar de “polineurite alcoólica com sintomas mentais distintos” ou “*cerebropatia psíquica toxêmica*” (Vein, 2009, p. 1783). Com tal empenho em compreendê-la, o psiquiatra publicou uma obra revolucionária em 1889, caracterizando uma doença que ele descreveu como polineurite com variante nível de atrofia muscular de ambos os membros (superiores e inferiores).

Além desse sintoma, encontravam-se presentes também distúrbios mnemônicos, amnésia, confabulações e pseudo-reminiscências. Posteriormente, Korsakoff publicou outros artigos sobre essa doença, elaborando ainda melhor a teoria da psicose polineurítica, isto é, uma forma de transtorno psicótico com vestígios patológicos que eram exclusivos ao encéfalo (Korsakoff, 1890). Sua postulação teórica o levou a apresentar um relatório no XII Congresso Médico Internacional em Moscou, no ano de 1897, na posição de membro do comitê organizador deste evento.

Lá estavam presentes neurologistas e psiquiatras europeus de altíssimo renome, e foi justamente neste congresso que a enfermidade predominantemente psicótica descrita pelo cientista recebeu o nome de “Doença de Korsakoff”, em razão do cunho feito por Friedrich Jolly (1844–1904). (Kannabikh, 1929; Lisitsin, 1961; Ovsyannikov; Ovsyannikov, 2007). Já naquela época, a patologia foi reconhecida como uma psicose alcoólica, embora seus sintomas fossem além dos clássicos e intrínsecos ao quadro psicótico.

No entanto, além dessa contribuição específica para a psiquiatria, Korsakoff também introduziu o conceito de paranoia (categorizada em “aguda” e “crônica”); loucura alucinatória

(aguda), e fraqueza mental (primária e curável). Seu papel foi ainda mais importante por ter criado o termo “disnoia”, em 1891, um precursor do que se passou a conhecer, posteriormente, como esquizofrenia aguda. Na verdade, ele foi o primeiro a notar os sinais básicos dessa doença, antes mesmo de Emil Kraepelin descrevê-la com a expressão “demência precoce”, um dos velhos nomes desse transtorno mental (Vein, 2009; Campos, 1929).

Interessante então notar que o psiquiatra russa parecia identificar bem certos padrões psiquiátricos em seus pacientes, ao ponto de descrever quadros clínicos nunca antes relatados, mas é necessário destacar que sintomas como confabulação⁴⁵ e agressividade nem sempre estão presentes nos casos de Psicose de Korsakoff⁴⁶. Outro ponto é que, por mais surpreendente que isso seja, nem Wernicke nem o cientista eslavo deixaram expressamente explícito, ao menos em um primeiro momento, que as enfermidades descritas um pelo outro se assemelhavam muito; ou melhor: complementavam-se.

Alguns pesquisadores como Murawieff e Bonhoeffer, chegaram a levantar essas suspeitas, mas muitos estudiosos argumentam que Gamper foi quem, em 1928, finalmente apontou as semelhanças entre a então chamada Psicose de Korsakoff e o estado encefalopático-atáxico de Wernicke, embora em 1852, Magnus Huss tenha feito menção a uma disfunção mnemônica em alcoólatras, a qual foi melhor descrita entre 1887 e 1891 pelo psiquiatra russo S. S. Korsakoff, que destacou ainda mais a relação entre a polineuropatia em questão e a condição citada por Huss⁴⁷ (Zubaran *et al.*, 1996).

Já Malamud e Skillicorn (1956) apontaram padrões nutricionais em comum entre essas patologias, e a possibilidade do quadro descrito por Korsakoff decorrer residualmente da

⁴⁵ Confabulação se refere a fabricar memórias (Caixeta *et al.*, 2024). Isso significa que, embora não seja uma ação intencional por completo mas sim fortemente motivada pela frustração de não se lembrar de algo, a pessoa acaba tendo memórias falsas, e acaba se convencendo de que elas são reais, especialmente quando elas se encaixam bem, enquanto substitutas, no contextos dos trechos de memória que foram “perdidos”, ou melhor, esquecidos. Essas são chamadas de “mentiras honestas”, um grupo de lembranças infundadas cuja função provável é substituir intervalos de memória que foram outrora danificados (Corral, 2023).

⁴⁶ A psicose de Korsakoff ocorre em 80% das pessoas que têm Encefalopatia de Wernicke não tratada, que é um distúrbio cerebral causado por um tipo de deficiência vitamínica que pode ocorrer em pessoas que bebem grandes quantidades de álcool por muito tempo. Às vezes, a Psicose de Korsakoff é desencadeada por um surto grave de delirium tremens, que é uma forma de abstinência de álcool, independentemente de um ataque tradicional de encefalopatia de Wernicke ocorrer anteriormente ou não. Outras causas incluem traumatismos cranianos, acidente vascular cerebral, hemorragia no cérebro e alguns tipos de tumor cerebral (raramente) (O’Malley, 2022).

⁴⁷ “O estado amnésico característico da Psicose de Korsakoff é marcado por uma lacuna permanente na memória do paciente. O principal aspecto da desordem amnésica é o defeito do aprendizado (amnésia anterógrada) e perda da memória passada (amnésia retrógrada). A memória imediata está intacta, mas a memória de curto prazo está comprometida. O defeito de aprendizado é o aspecto que leva à incapacitação do paciente na sociedade, o qual fica apto para executar somente tarefas simples e habituais. A alteração deve-se à codificação defeituosa no momento do aprendizado original ao invés de um defeito exclusivo no mecanismo de recuperação.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 603).

gravidade de uma Encefalopatia de Wernicke não diagnosticada⁴⁸. Aqui entra o ponto: Se não houve diagnóstico, provavelmente a doença não foi tratada em nenhum grau de conformidade com sua sintomatologia. Qual seria a frequência disso atualmente? De todo modo, com o passar do tempo, outras observações foram sendo feitas por pesquisadores empenhados em estudar essas duas enfermidades, contribuindo para uma melhor noção de alguns aspectos.

Tais aspectos podem ser elencados e descritos como a seguir: (1) que a amnésia acarretada pela PK não emerge com o estado confusional da EW, e sim diminui, manifestando-se insidiosamente, sem nistagmo e ataxia aparentes; (2) que algumas amnésias crônicas sem confabulação, nistagmo e/ou ataxia evidentes podem fazer um indivíduo psicótico não receber o diagnóstico apropriado de Psicose de Korsakoff; e (3) que boa parte dos casos de SWK são diagnosticados apenas quando já é tarde demais, isto é, por intermédio de exames post-mortem, e tal fato é reiterado continuamente por vários neuropatologistas ao longo das últimas décadas (Victor, 1994).

Aliás, abordando este último tópico, referente à exames post-mortem, é importante enfatizar que em um estudo prospectivo com necropsia, encontrou-se uma prevalência de SWK de 2,1% em Sidney (Austrália) entre pessoas maiores de 15 anos. Outras pesquisas apontaram para uma prevalência de 2,8% no Oeste australiano; 1,7% em Nova Iorque; 0,8% em Oslo; e 2,2% no Brasil. Embora pareça uma porcentagem baixa a nível populacional, ela sobe para 15% entre indivíduos internados para tratamento psiquiátrico e para 24% entre aqueles que compõem a população em situação de rua (Zubaran *et al.*, 1996).

Dado que tais populações têm circunstâncias particulares ao seu contexto de vida, incluindo fatores de estresse que podem incluir tipos de violência ainda mais específicos, pode-se pensar que tal cenário faria da EW, PK e da SWK doenças completamente negligenciadas. Ademais, embora se tenha comentado os três casos analisados por Wernicke na seção anterior, o mesmo não será feito aqui, em razão de ter sido impossível encontrar seus artigos originais.

⁴⁸ “Em 131 casos de Encefalopatia de Wernicke diagnosticados por autópsia, com maioria de alcoolistas, somente 26 pacientes foram diagnosticados durante a vida, levantando a possibilidade de que o dano cerebral tiamina-dependente possa existir em muitos alcoolistas antes de ser suspeitado.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605).

4.4 SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF

As lesões dessa doença, também chamada de *Wet Brain Syndrome*⁴⁹, já foram observadas em diferentes seções cerebrais, como corpos mamilares, núcleos talâmicos mediais, região periaquedutal, assim como nos tegumentos da ponte e da medula, porém lesões corticais ainda não são apontadas por muitos pesquisadores. Victor (1994) relata que, além de lesões de tronco encefálico e diencéfalo, um quarto da amostra analisada em sua pesquisa apresentou grau leve ou moderado de aumento ventricular e alargamento sulcal, especialmente nas áreas frontais. Por outro lado, três quartos dos casos não apresentaram tais vestígios patológicos.

Já nos casos em que eles estavam presentes, não se observou perda neuronal definida ou gliose ao se estudar o córtex cerebral de cada componente da amostra por meio de microscópio. Outros autores, como Courville (1955), depois de Carmichael e Stern (1931), mencionaram lesões nos córtices cerebrais: aumento de volume, picnose, cromatólise e lipofuscinose⁵⁰. Aliás, uma conclusão destes autores foi de que a Psicose de Korsakoff tinha como alvo o córtex, ignorando a grande quantidade de lesões no tronco e no diencéfalo.

A respeito disso, há quem afirme que autores mais modernos com formação em áreas não muito ligadas à neurologia, continuam a considerar tais lesões no córtex válidas, deixando então de reconhecer a importância de se observar, em alcoólatras, uma variedade de outros danos, tais como ventrículos dilatados e sulcos alargados, os quais são atualmente fáceis de identificar por tomografias computadorizadas (Victor, 1994). Pode-se então perceber que há

⁴⁹ Um site estrangeiro afirma que a Síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK) é algumas vezes chamada vulgarmente de “Doença do cérebro úmido”, mas este termo é visto por alguns como estigmatizando, decorrente da crença de que o uso indevido de bebidas alcoólicas teria levado os enfermos pela patologia a contraírem-na intencionalmente (Miller; Genes; Kelley, 2024). Esse trecho foi reescrito para o presente trabalho, tendo sido antes traduzido do inglês para o português. O termo usado para se referir ao consumo de bebidas alcoólicas foi “misuse”, o que faria um leitor inferir que existe bom uso de álcool, mas isso é altamente questionável frente ao fato de que essa se trata de uma droga citotóxica. Um outro ponto importantíssimo é que a associação entre a referida patologia e alcoólatras, como será mostrado, não é baseada em mera crença sem nenhuma acurácia, então, nesse caso, a expressão *Wet Brain Syndrome* não leva à estigmatização, e sim à constatação de que realmente ela está cientificamente ligada ao consumo abusivo de álcool.

⁵⁰ “Tais consequências também podem contribuir para uma outra patologia: a pelagra. A patologia cerebral da pelagra é mais facilmente discernida nas células grandes do córtex motor, as células de Betz, embora as mesmas alterações ocorram em menor extensão nas células piramidais menores do córtex, as células grandes dos gânglios da base, as células dos núcleos motores e denteados cranianos e as células do corno anterior da medula espinhal. As células afetadas aparecem inchadas e arredondadas, com núcleos excêntricos e perda das partículas de Nissl. Originalmente, essas alterações foram designadas por Adolph Meyer como “neurite central”; frequentemente, são chamadas de “reação axonal” devido à sua semelhança com as alterações que ocorrem nas células do corno anterior quando seus axônios são cortados. Ainda não está totalmente certo se a neurite central da pelagra é secundária a uma lesão dos axônios das células motoras ou representa uma degeneração citolítica primária dessas células; o último é muito mais provável.” (Victor, 1994, p. 90).

um crescente consenso sobre a participação do álcool na Síndrome de Wernicke-Korsakoff como seu causador, embora ela possa se manifestar em não-alcoólatras por outros motivos.

Geralmente isso decorre de deficiências vitamínicas crônicas, e algumas pesquisas a respeito da patologia em questão já abordaram sua prevalência entre indivíduos que nunca foram consumidores abusivos de álcool. Por exemplo, em um total de 6.964 autópsias executadas por Lindboe e Loberg, encontraram-se 52 casos de EW e, destes, 12 (23%) não ocorreram em alcoólatras. Já Ebels encontrou lesões referentes ao consumo abusivo de álcool em 4 dos 22 casos de EW que ele mesmo havia autopsiado⁵¹ (Oliveira; Leopoldino, 1995). Há também estudos mostrando que, a amnésia em casos de alcoólatras com Doença de Korsakoff⁵², não é acompanhada de sinais da EW, e nem de alguma polineuropatia.

A causa da Síndrome de Wernicke-Korsakoff nessas pessoas se reduz então à deficiência nutricional, geralmente limitada à uma falta de tiamina⁵³ e que pode inclusive acarretar prejuízos à função olfativa. Portanto, “entre as novas propostas farmacológicas, está a reposição dos níveis de vitamina B1⁵⁴, embora isto seja insuficiente para prevenir o declínio psicológico de um grande número de pacientes.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 602). Esse déficit vitamínico pode acontecer independentemente do consumo crônico-abusivo de álcool, mas também pode ser um efeito direto dele, algo que ainda será melhor explicado.

Destaca-se ainda que “o diagnóstico da síndrome de Wernicke-Korsakoff não é estabelecido em 25% dos casos, se os cérebros não são examinados microscopicamente.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 606). Quando se analisa a gama de vulnerabilidades biológicas de cada indivíduo em relação ao risco de desenvolvimento patológico, tem-se que há ligações à genética, mas também à alterações vaso-cerebrais⁵⁵ e enzimático-metabólicas (especialmente

⁵¹ “Embora não tenham encontrado diferença estatisticamente significativa entre as medidas cerebrais de bebedores “moderados” e grupo-controle, há uma tendência sugerindo perda de tecido cerebral, com peso cerebral reduzido, aumento do volume ventricular e do espaço pericerebral, sendo maior a perda de substância branca. A substância branca é formada de aproximadamente 70% de água, 20% de lipídios e 10% de proteína, sendo que a maioria destes dois últimos elementos está combinada na forma de membranas (mielina particularmente). Lesões desmielinizantes mostram aumento do conteúdo de água e decréscimo no conteúdo de lipídio, invertendo o processo que ocorre durante a maturação cerebral. O padrão de alteração dos conteúdos de água e de lipídio da substância branca cerebral de pacientes alcoolistas é semelhante ao padrão de alteração do envelhecimento e ao padrão de lesões desmielinizantes observados no estudo supracitado.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605).

⁵² “Uma vez estabelecida, a síndrome de Korsakoff tem um prognóstico pobre, levando cerca de 80% dos pacientes a uma desordem crônica de memória.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 607).

⁵³ Quando se trata da DW, “com a pronta reposição de tiamina o paciente recobra rapidamente o estado de alerta e a tenacidade. Outros pacientes, em menor proporção, mostram sinais de abstinência alcoólica, com alucinações, agitação, alteração da percepção e hiperatividade autonômica.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 603).

⁵⁴ “A deficiência prolongada de tiamina provoca degeneração do córtex cerebeloso que começa nas porções mais anteriores do cerebelo e progride para regiões mais posteriores.” (Silva; Enes, 2013, p. 124).

⁵⁵ “Há evidência de uma associação entre o déficit cognitivo e diminuição do fluxo hemisférico cerebral, bem como entre anormalidades regionais e perdas cognitivas específicas. O tempo de trânsito vascular cerebral dos

relacionados à tiamina), inatas ou provindas de hábitos perpetrados ao ponto de impactarem o organismo de alguma forma⁵⁶.

Outro ponto a se considerar é que a tríade de Wernicke, na qual estão ataxia, oftalmoplegia e distúrbios mentais variados, é discutivelmente comum⁵⁷, e muitas vezes não se consegue um diagnóstico diferencial de alta precisão a menos que se façam exames minuciosos⁵⁸ ou até biópsia. Além disso, por volta dos anos em que a Síndrome de Wernicke-Korsakoff⁵⁹ passou a ser aceita como uma importante causa de demência entre alcoólatras, um certo transtorno mental começou a ser associado à ingestão abusiva de álcool a longo-prazo. Seu nome é Pelagra.

4.5 DEMÊNCIA PELÁGICA

Cerca de 9 anos atrás, a pelagra alcançou níveis epidêmicos no território estadunidense, especialmente na porção sul e entre adictos ao álcool em áreas altamente urbanizadas. “Desde 1940, a prevalência da pelagra diminuiu muito, atribuível, sem dúvida, à prática geral de fortificar pão e cereais com niacina⁶⁰. No entanto, números significativos de

pacientes com doença de Alzheimer e psicose de Korsakoff é lentificado. Fluxo sanguíneo cerebral diminuído foi encontrado em pacientes alcoólistas crônicos, com melhora em todas as estruturas corticais e subcorticais de pacientes com psicose de Korsakoff após tratamento com tiamina e abstinência alcoólica.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605).

⁵⁶ “Diferentes níveis de afinidade foram encontrados entre o pirofosfato de tiamina (TPP), que age como coenzima, e a transcetolase, uma enzima relacionada com o metabolismo da glicose no cérebro. Apesar disto, poucas evidências permanecem para suportar a hipótese de uma anormalidade genética da transcetolase nos pacientes com Wernicke-Korsakoff, sugerindo a participação de fatores não genéticos para explicar as diferenças entre estes pacientes e os controles hígidos. Em um estudo imunoquímico e enzimático com fibroblastos de pacientes com síndrome Wernicke-Korsakoff, a transcetolase apresentou-se cataliticamente defeituosa, mas imunoquimicamente normal.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605).

⁵⁷ “A tríade clássica descrita por Wernicke, composta de ataxia, oftalmoplegia e distúrbios mentais, demonstrou ser incomum, estando presente em 14,2% e 16,5% dos casos diagnosticados em estudos de autópsia. Neste último, a observação clínica mais comum foi desorientação, presente em 42% dos 97 casos, seguida por ataxia (37%) e déficit de memória (30%), sendo que 18,6% destes não tinham nenhum sinal clínico referido.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 606). Além disso, “o nistagmo horizontal está presente em 85% dos pacientes e a paralisia bilateral do sexto nervo craniano em 54%. Craviotto e col. encontraram alterações oculares em apenas 50% de 328 casos de EW. A ataxia correspondia a 15%, e 92% tinham síndrome mental orgânica.” (Oliveira; Leopoldino, 1995, p. 490).

⁵⁸ “O diagnóstico etiológico se baseia em exames laboratoriais e de neuroimagem, além da constatação de perfil neuropsicológico característico.” (Caramelli; Barbosa, 2022, p. 8).

⁵⁹ “A psicose de Korsakoff pode ocorrer nos tumores do terceiro ventrículo, infarto ou ressecção cirúrgica do lobo temporal ou como seqüela de encefalite por herpes simples. A síndrome de Wernicke-Korsakoff, associada com deficiência de tiamina, tem sido descrita em pacientes sob diálise, AIDS, hyperemesis gravidarum e após gastroplastia para manejo de obesidade.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 604).

⁶⁰ A hipovitaminose ligada à niacina é resultado do consumo insuficiente de triptofano, algo muito mais comum em locais onde o milho é um item importante da dieta. Isso porque, o tipo de niacina (denominada como “ligada”) encontrado no milho não é bem digerida pelo trato gastrointestinal humano, apenas quando tratada com álcali, tal como ocorre no preparo de tortilhas. No entanto, a proteína do milho carece de triptofano, e por isso a alta incidência de pelagra em território indiano, na parcela da população que insere frequentemente o milho em

casos ainda são observados em todo o mundo [...]” (Victor, 1994, p, 89), mas são comuns entre alcoólatras (Clay; Schmick; Troesken, 2018; Matapandeu; Dunn; Pagels, 2017).

O que começou a acontecer, nos primeiros anos de reconhecimento da existência dessa patologia, foi uma tentativa de distinção entre o que seria pelagra alcoólica e pelagra hipovitamínica, mas Spies e DeWolfe (1933), entre outros, contribuíram para que tal ideia fosse desvalorizada. Eles defendiam que essas pelagras eram uma só, e que mesmo os alcoólatras em que a doença se fez presente apresentavam deficiências vitamínicas, muito provavelmente em razão do uso de bebidas alcoólicas como substituto de refeições, hábito não tão raro em muitos povos.

Afirmou-se, por exemplo, que mulheres jovens estavam pulando as refeições, substituindo-as por álcool ou consumindo-as com a substância, o que acabava reduzindo imensamente a aquisição calórica⁶¹ (Petter, 2017). Tal hábito recebe o nome “drunkorexia”, mas não é reconhecido clinicamente como um distúrbio alimentar, embora ele se assemelhe à anorexia. No entanto, há mais reconhecimento para a anorexia alcoólica, um outro distúrbio que causa, a longo prazo, deficiência nutricional grave (Hospital Israelita Albert Einstein, 2023).

Retomando-se então o assunto referente à doença pelágica, pode ser relevante entender que, sua sintomatologia complexa, envolvendo vários órgãos (cérebro, estômago, intestino, pele etc), é devido a uma deficiência de ácido nicotínico, base para o aminoácido triptofano, e de piridoxina, sendo esta mais relacionada aos sinais neurológicos da doença que a primeira⁶²

suas refeições, certamente não é um acaso. O alto teor de leucina tem levado à linha de raciocínio de que o desbalanço de aminoácidos talvez contribua diretamente para essa deficiência vitamínica. Aliás, vale destacar que déficits de proteínas e vitaminas do complexo B geralmente são acompanhadas pela falta de niacina. Afinal, se a dieta é pobre em recursos vitamínicos, provavelmente várias vitaminas estão escassas no organismo ao mesmo tempo. Ademais, a hipovitaminose secundária de niacina pode resultar de diarreia (em razão da desidratação e fatores associados a ela), cirrose e/ou alcoolismo. Mencionando-se esse transtorno inclusive, cabe aproveitar o espaço aqui para explicar ainda que a Pelagra pode surgir em quadros como a síndrome carcinoide, onde o triptofano é transformado em 5-hidroxitriptofano e serotonina, bem como na Doença de Hartnup, onde há uma péssima absorção do triptofano pelos tratos intestinal e renal (Johnson, 2022).

⁶¹ Apesar de ocorrer em ambos os sexos, há uma prevalência maior em mulheres jovens. Além disso, uma pesquisa divulgada anos atrás na revista *Australian Psychologist* mostrou que praticamente 60% de todos os estudantes de graduação residentes de países ricos exibem sinais de drunkorexia. Bem, se o álcool fosse julgado por seus conteúdos calóricos, a associação com a anorexia não seria tão lógica, mas o fenômeno é apontado por vários pesquisadores. Outro ponto é que, de acordo com a revista de nome *Drinkaware*, um único copo de cerveja com 400 ml teria 197 calorias em média, o que equivale a uma fatia de pizza. Ao mesmo tempo, uma taça de vinho chega a conter a mesma quantidade de calorias que uma taça de sorvete (Petter, 2017), mas ao menos esse último item não tem um neurotóxico de ação direta na composição.

⁶² “Os primeiros sintomas - irritabilidade, humor deprimido, fadiga, anorexia, insônia, desatenção e incapacidade de concentração e de sustentar qualquer esforço físico ou mental - são sugestivos de neurastenia ou de doença depressiva. Somente quando confusão, alucinação, ideação paranóide, fraqueza espástica dos membros com reflexos vivos (a menos que haja polineuropatia concomitante) e sinais de Babinski são adicionados ao quadro clínico é que a natureza pelagrosa da encefalopatia se torna definitiva.” (Victor, 1994, p. 89).

mencionada. Apesar disso, “os sintomas mentais da pelagra são menos definidos que os da síndrome de Wernicke-Korsakoff.” (Victor, 1994, p. 89).

Dado esse conjunto de informações, o que é a pelagra exatamente? Trata-se de um quadro apelidado de doença dos três D’s por provocar dermatite, diarreia e demência, podendo se apresentar em determinadas categorias clínicas.⁶³ De forma geral, a pelagra pode se manifestar na pele, na mucosa, no SNC e até gastrointestinalmente. Antes mesmo de chegar a estágios avançados, a evolução da patologia pode incluir fotossensibilidade simétrica, inflamação da boca e da língua, diarreia e um grupo de distúrbios vulgarmente referidos como aberrações mentais.

Todos esses sintomas podem aparecer conjuntamente ou de forma isolada (Johnson, 2022). Inicialmente, a doença pode ser tratada com sucesso através da administração de niacina e educação alimentar⁶⁴. Entretanto, caso o paciente não receba tratamento, esses sintomas se tornam irreversíveis, podendo acarretar demência. Isso é defendido por autores como Still (1976), o qual identificou a pelagra em pacientes com Doença de WK (ou SWK) e, em outros casos, com psicoses (maníaco-depressiva e/ou esquizofrênica).

Em ambos, a pelagra era um mal secundário, porém vários anos antes de Still publicar seu trabalho, Jolliffe (1940), juntamente com seus colegas, lançou luz a um transtorno grave e de alta letalidade que acometia muitos pacientes alcoólatras no Hospital Bellevue, em Nova York. Semelhantemente à SWK e à Pelagra (Marques, 1944), esse transtorno era caracterizado por confusão mental, rigidez muscular dos membros inferiores e superiores, paratonia (ou *gegenhalten*), e reflexos repetitivos de agarrar e sugar (*espasmos mioclônicos*).

Alguns dos pacientes em que o quadro foi notado já tinham sido diagnosticados com a síndrome aqui já citada, e grande parte deles sofriam de polineuropatia, sendo que poucos apresentavam lesões cutâneas e membrano-mucosas típicas da pelagra alcoólica⁶⁵. Após a

⁶³ São elas: recidivante ou alcoólico (onde há deficiência tiamínica, por vezes acompanhada de hipovitaminose de cobalamina e niacina); *sine irupcione* (onde ocorre hipovitaminose riboflavínica); secundária (quando, apesar do indivíduo ter uma alimentação boa, distúrbios digestivos dificultam a absorção de nutrientes); e a associada (quando há vários déficits de proteínas e de vitaminas ao mesmo tempo), que pode então envolver hipovitaminose A, C e D, mas também a carência de sais de Ca, Fe e outros elementos (Smith, 1943).

⁶⁴ O magnésio, item que auxilia o corpo a metabolizar a tiamina, é também injetável ou administrável via oral. Multivitamínicos e métodos de hidratação são adotados no tratamento, e caso os níveis de eletrólitos (a exemplo do potássio) estiverem inadequados, eles devem ser corrigidos, cabendo, em certos casos, a internação (O’Malley, 2022).

⁶⁵ “Cleckley e seus colegas haviam comentado anteriormente sobre os efeitos salutares do ácido nicotínico no estado de falta de resposta de pacientes idosos desnutridos. Spillane também chamou a atenção para certos estados estuporosos e psicóticos em indivíduos desnutridos que, devido a uma aparente resposta ao ácido nicotínico, ele identificou com a encefalopatia por deficiência de ácido nicotínico de Jolliffe *et al.* Mais recentemente, Serdaru e colegas revisaram retrospectivamente os registros clínicos de 22 pacientes alcoólatras crônicos nos quais o exame post-mortem revelou alterações cerebrais da pelagra.” (Victor, 1994, p. 90).

administração de tiamina, no entanto, quase nenhuma melhora foi observada, porém, após administração de ácido nicotínico em um grupo de 22 pacientes que demonstraram os sintomas desse transtorno desconhecido, 15 alcançaram recuperação e 7 faleceram.

Por tal lógica, o quadro foi então chamado de encefalopatia por deficiência de ácido nicotínico⁶⁶ por Jolliffe e seus colegas (1940), mas Victor (1994) argumenta que sintomas da doença de Marchiafava-Bignami podiam ser observados em 8 dos 22 casos analisados, e que os da doença de Wernicke-Korsakoff podiam ser vistos em 4 do montante total. Inclusive, um dos casos tinham sinais de ambas as doenças.

Portanto, estabeleceu-se um cenário que perdura até hoje, onde estudar doenças relacionadas ao álcool acaba sendo uma tarefa muito difícil, principalmente porque o etanol é precursor de várias doenças. Então, a ligação entre esses quadros mencionados permanece incerta, apesar dos vários avanços em exames de imagem, microscopia, histologia etc.⁶⁷ Dito isso, à esta altura do trabalho pode ser importante saber mais sobre a doença Marchiafava-Bignami ou Degeneração Primária do Corpo Caloso⁶⁸.

4.6 MARCHIAFAVA-BIGNAMI OU DEGENERACÃO PRIMÁRIA DO CORPO CALOSO

Esta é uma das consequências mais graves do alcoolismo, definida pela degeneração do corpo caloso, descrita pela primeira vez pelos pesquisadores Marchiafava e Bignami ao observarem o quadro em italianos adictos em vinho. Posteriormente, outros cientistas notaram semelhanças com quadros de adictos a vários tipos de bebida alcoólica, havendo maioria de homens com idade entre 45 e 60 anos.

Boa parte estava desnutrida e/ou portava cirrose hepática. Ademais, “alguns pacientes apresentaram-se em estado de estupor terminal ou coma e outros com manifestações de embriaguez crônica e abstinência⁶⁹ alcoólica.” (Victor, 1994, p. 90). Por conta da

⁶⁶ A nicotinamida é geralmente usada para tratar as hipovitaminoses relacionadas à niacina, pois, diferentemente do ácido nicotínico (o tipo mais comum de niacina), ela não provoca vermelhidão, prurido, ardência ou parestesia, e costuma ser administrada em doses orais diárias de 250 a 500 mg (Johnson, 2022).

⁶⁷ “Não conseguimos encontrar quaisquer exemplos convincentes de uma síndrome responsiva ao ácido nicotínico, apesar do exame de um grande número de pacientes subnutridos nas populações alcoólatras de Boston e Cleveland.” (Victor, 1994, p. 90).

⁶⁸ Essa degeneração acomete principalmente a camada média e a comissura anterior.

⁶⁹ A abstinência é uma síndrome que surge em situações onde as concentrações de um elemento (ex: etanol) no sangue ou em tecidos reduz demasiadamente no organismo que o consumiu crônica e intensamente. Após o desenvolvimento sintomatológico-sindrômico, a pessoa tende a consumir mais da substância para aliviar o que passou a sentir em sua ausência (American Psychiatric Association, 2013).

complexidade das doenças álcool-relacionadas, o diagnóstico é de difícil assertividade⁷⁰, e raramente é feito em vida.

Tal situação decorre da não realização de exames⁷¹ para diagnóstico diferencial.⁷² Por último, apesar das semelhanças entre as patologias citadas⁷³, há lesões específicas em cada um dos quadros, e existe uma outra doença na qual o álcool pode atuar como fator de risco: a DHA Crônica⁷⁴ - não-wilsonianana⁷⁵ (Romeiro *et al.*, 2011).

4.7 DEGENERAÇÃO HEPATOCEREBRAL ADQUIRIDA CRÔNICA (NÃO-WILSONIANA)

A degeneração hepatocerebral adquirida se trata de uma condição neurodegenerativa rara, sindrômica e incapacitante, com sintomas que vão de dificuldades locomotoras a declínios mnemônico-cognitivos que ocorrem, comumente, entre os enfermos com cirrose e/ou *shunts* portossistêmicos (Medeiros; Serras, 2023). Victor, 1994 estudou vários casos dessa patologia, observando que 20 dos 25 sujeitos de sua amostra apresentaram graus diversos de síndrome demencial e apenas 2 desses 25 tinham função mental plena⁷⁶.

⁷⁰ “Alcoólatras crônicos, que desenvolvem uma síndrome do lobo frontal ou um complexo de sintomas que aponta para um diagnóstico de doença de Alzheimer ou tumor do corpo caloso frontal, mas nos quais os sintomas remitem, devem ser suspeitos de terem a doença de Marchiafava-Bignami.” (Victor, 1994, p. 90).

⁷¹ São cruciais: RM, HM, TC, e testes que aferem atividades tireoidianas, hepático-renais, e até intestinais, bem como o funcionamento de transaminases hepáticas e nível de B12 (Caramelli; Barbosa, 2002).

⁷² Uma tendência talvez seja de que pacientes que sofrem de letargia na fala, declínio cognitivo-mnemônico, e apraxia recebam diagnóstico de Alzheimer, enquanto os que sofrem de ataxia, confusão mental, espasmos e alguns outros sintomas, recebam o diagnóstico de alguma doença neurodegenerativa que afeta o SNP.

⁷³ “A destruição das fibras mielinizadas no corpo caloso (particularmente na lâmina central do joelho) e na comissura anterior é o achado típico. Excepcionalmente, as lesões estendem-se lateralmente até ao centro semi-oval e, em alguns casos, os pedúnculos cerebelares médios foram envolvidos. Muitos dos casos relatados, conforme apontado pela primeira vez por Jequier e Wildi apresentavam lesões corticais de tipo especial; os neurônios da terceira camada dos córtices dos lobos frontal e temporal desapareceram e foram substituídos por uma gliose fibrosa, presumivelmente secundária à interrupção das fibras calosas. Uma lesão semelhante foi observada em alguns pacientes com doença hepatocerebral crônica.” (Victor, 1994, p. 90).

⁷⁴ “Recentemente, sua patogênese tem sido associada ao acúmulo de metais nos gânglios da base, principalmente manganês, aumentando o interesse de médicos e pesquisadores pela doença.” (Listik *et al.*, 2012, p. 59).

⁷⁵ “O diagnóstico diferencial inclui doença de Wilson e encefalopatia hepática. A doença de Wilson apresenta anéis de Kayser-Fleischer característicos, história familiar, excreção urinária elevada de cobre, geralmente níveis séricos reduzidos de ceruloplasmina e aumento do sinal T2 nos gânglios da base, substância branca, tálamo ou tronco cerebral. No entanto, a diferenciação da doença com encefalopatia hepática pode ser mais desafiadora. A presença de encefalopatia hepática concomitante (mesmo sutilmente) pode se sobrepor ao curso clínico da DAH, com a hiperamonemia desempenhando um papel na doença. A redução do nível de consciência e a resposta a terapias redutoras de amônia podem ser indicativas de doença hepática. encefalopatia. No geral, a DAH pode ser difícil de diagnosticar devido à sua raridade, apresentação clínica variável e presença de outras condições concomitantes.” (Listik *et al.*, 2012, p. 62).

⁷⁶ Nos outros 3 apenas se suspeitou de demência, isto é, ela se mostrava tão leve que não se podia ter certeza de sua manifestação. Quanto aos déficits intelectuais, mensurações pela Escala Wechsler de Inteligência para Adultos e pela Escala Wechsler de Memória, além da CDR (*Clinical Dementia Rating scale*) (Brasil, 2022),

Ademais, a referida doença tem associação com coreoatetose, disartria, ataxia cerebelar, tremores e, em alguns, sinais de doença corticoespinal. “Na verdade, todos os pacientes dementes apresentavam algumas ou todas essas anormalidades neurológicas.”⁷⁷ (Victor, 1994, p. 91). Aliás, é importante enfatizar que a DHA (não-wilsoniana) se difere de sua versão wilsoniana (Doença de Wilson) pela ausência de um componente genético.

“O diagnóstico clínico em pacientes com degeneração hepatocerebral crônica é muitas vezes difícil de ser alcançado devido aos sintomas simultâneos relacionados à EH e aos achados ligados à forma crônica, com lesões cerebrais mais extensas.” (Romeiro *et al.*, 2011, p. 500). Outros sinais incluem mielopatia e disartria. Destaca-se ainda que a DHA é inclusive caracterizada por parkinsonismo, sendo este um motivo pelo qual ela é subdiagnosticada.

Ademais, a DHA crônica ocorre majoritariamente entre os que desenvolvem *shunts* porto-sistêmicos, casos nos quais a doença frequentemente não é reconhecida como causa do declínio cognitivo observável clinicamente.⁷⁸, mas o que é esse *shunt*? Bem, trata-se de uma condição descrita pela primeira vez por John Abernethy, em 1793, e ele se referia a uma MAV genética, mas ela nem sempre o é.

Em suma, ocorre a circulação de sangue da veia porta para vias sistêmicas sem a devida passagem pelo fígado.⁷⁹ Isso pode surgir como sintoma de algumas enfermidades (*shunt* adquirido), incluindo a doença hepática crônica resultante de cirrose⁸⁰, muito comum em alcoólatras. Para estes, tem-se um cenário onde componentes tóxicos vão direto para o cérebro, por não terem passado pelo fígado para posteriormente serem excretados, havendo junção dessa toxicidade com a do próprio etilismo.

mostraram um desempenho fraco na maioria dos itens compreendidos pelos testes. Em especial os que se relacionavam com uma comunicação visual e/ou verbalmente abstrata.

⁷⁷ “Nos nossos pacientes, a cirrose alcoólica foi apenas um dos vários tipos de doença hepática subjacente às alterações do sistema nervoso central. É claro que a hepatite crônica e a hepatopatia pós-necrótica podem ocorrer tanto em pacientes alcoólicos como em não alcoólatras. As lesões cerebrais consistiam em necrose irregular e perda de neurônios em todas as partes do córtex cerebral (particularmente nas regiões parietais), gânglios da base e cerebelo, e uma polimicrocavitação característica de tecido na junção córtico-subcortical e no pólo superior do cérebro, o putâmen. Típico, também, nas áreas afetadas, era um aumento no tamanho e no número de astrócitos protoplásmicos (células de Alzheimer tipo II), muitos deles contendo inclusões de glicogênio, e a presença de células nervosas anormais, as chamadas células de Opalski, que tinham anteriormente sido observada e considerada exclusivo da forma hereditária (wilsoniana) da degeneração hepatolenticular.” (Victor, 1994, p. 91).

⁷⁸ Além disso, nas últimas décadas, a patologia em questão tem sido associada ao acúmulo de manganês em gânglios da base, estruturas essenciais para os circuitos córtico-subcorticais (Listik *et al.*, 2012; Valente Jr; Busatto Filho, 2001).

⁷⁹ “Na espécie humana, a incidência dessa patologia é estimada em um para cada 30.000 nascimentos e está associada a outras malformações, como as gastrintestinais, geniturinárias, ósseas e cardiovasculares.” (Bellettini *et al.*, 2016, p. 385).

⁸⁰ Portanto, “o *shunt* portossistêmico pode levar a diversas complicações, como encefalopatia hepática, hipergalactosemia, tumores hepáticos e síndrome hepatopulmonar.” (Bellettini *et al.*, 2016, p. 384).

Por fim, pode-se perguntar: a DHA crônica é reversível? Bem, embora haja casos onde o tratamento levou a um considerável regresso do quadro, o mesmo não pode ser dito para a maioria, porém uma das terapias mais eficazes é a transplantação de fígado. Destaca-se inclusive que déficits neurológicos podem reaparecer após o procedimento, enquanto outros sintomas sejam suavizados, e que já “foi relatado que o tratamento com trientina reduziu com sucesso os sintomas clínicos em alguns relatos.” (Listik *et al.*, 2012, p. 62)⁸¹.

4.8 DEMÊNCIA ALCOÓLICA PRIMÁRIA

Chafetz M.E. (1975), define a patologia como degeneração gradativa da estrutura da personalidade, havendo labilidade emocional e demência. Já Lewis A. (1952), relata que pacientes com tal enfermidade exibem memória deficitária, juízo falho, preguiça, indiferença, euforia fácil, e humor instável, além de desmoralização geral⁸². Bleuler, por sua vez, descreveu memória de baixa performance; transtornos comportamentais e de personalidade; prejuízo da higiene pessoal etc. (Bleuler, 1924).

Sua descrição continha também perda de bases éticas previamente auto-estabelecidas; agressividade; pouca proatividade; euforia; e um certo comportamento histriônico. Outros pesquisadores já incluíram em suas observações sintomas não compreendidos pela esfera comportamental, como dilatação de poros no rosto; inchaço facial; flacidez muscular; convulsões frequentes; tremores (o que pode levar a um diagnóstico precipitado de Doença de Parkinson); gastrite crônica; prejuízos ao tecido cardíaco; cirrose; polineuropatia etc.

E quanto à reversibilidade? Bem, segundo Hecaen e Ajuriaguerra (1956), “a demência pode ser parcialmente revertida por períodos de sobriedade, apenas para piorar com episódios delirantes subsequentes, que, ao terminarem, deixam um déficit intelectual cada vez maior.” (Victor, 1994, p. 91) (Hecaen; Ajuriaguerra, 1956). Aliás, a DA já esteve presente no DSM, mas foi dispensada, possivelmente, pela atual cautela de se fazer inferir que o álcool diretamente ocasiona demência, coisa que muitos argumentam ser difícil de sustentar.

⁸¹ Uma limitação do estudo de Listik *et al.* (2012), segundo os próprios autores, é que a medição dos níveis séricos de manganês não pôde ser realizada, mas uma pesquisa de Spahr *et al.* mostrou que 88% dos pacientes cirróticos, independentemente da etiologia da doença hepática, apresentaram sinal de palidez elevada e 57% apresentavam altos níveis de manganês na corrente sanguínea, o que sugeria a ressonância magnética como um marcador sensível de DHA, mesmo na ausência de manganês sérico (Listik *et al.*, 2012).

⁸² É interessante dizer que para pesquisadores como Strecker, Ebaugh e Ewalt, que durante muitos anos foram autores de um livro-padrão de psiquiatria, o estado alcoólico deteriorado denota “a reação final comum de todos os alcoólatras crônicos que não se recuperam do alcoolismo ou não morrem de algum acidente ou intercorrência.” (Victor, 1994, p. 91; Strecker *et al.*, 1951).

Então houve a categoria DAA, cujo requisito básico é a persistência dos sintomas por um período superior a três semanas mediante interrupção do consumo de álcool, e principalmente mediante a ausência de outros fatores de risco para a condição demencial. Nota-se então que a ciência moderna tem dificuldade em reconhecer a neurotoxicidade do álcool⁸³, bem como a gravidade de seus efeitos no cérebro. Por último, há uma outra doença associada ao álcool que pode acarretar demência: a Beribéri.

4.9 DEMÊNCIA POR BERIBÉRI

Esta palavra deriva de um termo cingalês que significa fraqueza. Portanto, tal nome já denota a natureza incapacitante dessa doença que se trata de uma deficiência crônica de tiamina que pode levar a óbito (Assunção *et al.*, 2023). Antigamente, segundo Rao S.N., 2010, a (ou o) Beribéri era considerada uma doença do SNP e do coração. Isso permaneceu até a década de 1930, na qual se descobriu que a EW pode decorrer da deficiência de vitamina B1 (Haas, 1988; Dror *et al.*, 2014; Dunglison, 1856, p. 132).

Esta, aliás, está muito associada ao Mal de Alzheimer e à Doença de Parkinson (Sechi e Serra, 2007), e ela é a razão pela qual o Beribéri pode acarretar DM⁸⁴. Em geral, os sintomas vão de fraqueza em membros inferiores a hábitos anoréxicos, incluindo, por exemplo: mal-estar, neuropatia periférica, edema, parestesias, lesões cerebrais (como as observadas na SWK), e vários outros. O diagnóstico então é clínico, devendo-se empregar a reposição de tiamina.

Constata-se que, no início do século XX, o Beribéri passou a ocorrer em surtos nas populações mais pobres e com pouca variedade alimentar, bem como aquelas expostas à micotoxina citreoviridina.⁸⁵ Entre os sintomas menos citados estão anasarca, hepatomegalia,

⁸³ “O tipo e a gravidade dos danos cerebrais associados ao alcoolismo podem variar dependendo de um grande número de pessoas e uma série de influências, incluindo vulnerabilidades genéticas e pré-natais, idade de início do consumo de álcool, tipo e quantidade de álcool consumida e dieta. Embora as estatísticas sobre a prevalência de lesões cerebrais relacionadas com o álcool variem, a incidência de lesões cerebrais relacionadas com o álcool a síndrome cerebral orgânica relacionada é aproximadamente 10% das demências em adultos nos Estados Unidos (Martin; Eckardt 1985; Wells 1979).” (Oscar-Berman, 1997).

⁸⁴ Como já abordado anteriormente, “a tiamina também tem a função de iniciar a propagação do impulso nervoso, que é independente de sua função de coenzima.” (Alves *et al.*, 2006, p. 566). Na falta dela, o tecido nervoso pode então ficar ainda mais vulnerável à neurodegeneração ou fatores que levam a este processo, como por exemplo, a neurotoxicidade do álcool.

⁸⁵ É difícil, no entanto, determinar a prevalência mundial de quaisquer DDTs (distúrbios por deficiência de tiamina), por haver escassez de informações a respeito deles (Assunção *et al.*, 2023).

ataxia cerebelar, oftalmoplegia, nistagmo⁸⁶, taquicardia sinusal, diminuição da diurese, crepitações pulmonares, acidose láctica, derrame pericárdico, redução da sensibilidade etc.⁸⁷

Apesar de ser facilmente tratável, a doença pode ser dita como negligenciada, e entre seus principais fatores de risco está o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, prevalecendo-se o adoecimento de jovens homens, presidiários, pessoas em situação de rua e povos indígenas, os quais caracterizam grupos prioritários no Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - SISAN (Assunção *et al.*, 2023).

Em resumo, o maior problema desta patologia é que, pelo fato de ela poder se apresentar em forma de surtos e epidemias, ela deveria ser considerada uma questão de saúde pública. Ademais, tal doença, como descrito por alguns autores, pode até mesmo ocorrer após complicações de cirurgia bariátrica, vindo a surgir semanas ou meses depois, manifestando-se em vômitos contínuos e outros sintomas (Alves *et al.*, 2006).

Dito isso, quando se trata de surtos de Beribéri no Brasil, pode-se comentar o fato de que, em 2006, houve tal situação no Maranhão, na época com 40 óbitos e 434 casos notificados. Entre os fatores mais relacionados estavam alcoolismo e atividade laboral vigorosa. Já em 2008, outro surto surgiu, afetando povos indígenas com hipovitaminose tiamínica crônica agravada pelo consumo de caxiri, uma bebida alcoólica típica das etnias Ingarikó e Macuxi, em Uiramutã, um município de Roraima (Assunção *et al.*, 2023).

Agora se faz importante destacar que a doença pode se manifestar neurologicamente, sendo alguns dos sintomas iniciais os seguintes: fadiga, agressividade, déficit mnemônico, dor precordial e até constipação (Alves *et al.*, 2006). Outrossim, a enfermidade é dividida em vários tipos, mas os que importam ao tema central do presente trabalho são: Beribéri úmido ou cardíaco, da qual deriva o tipo Shoshin, e Beribéri seco.

O primeiro ocorre a partir da carência de tiamina e acarreta anomalias cardiovasculares⁸⁸. Ele pode se manifestar em indivíduos com hábitos alimentares que incluem altíssima ingestão calórica e até mesmo em pessoas com um estilo de vida onde exercícios físicos são exaustivos, o que inclui trabalhadores cujo esforço corporal é facilmente desgastante, como os da construção civil, por exemplo.

⁸⁶ Dungleison, Robley., 1856, p. 604, traz uma definição para nistagmo (*nystagmus*) que consiste em movimento ocular parcialmente rotatório, de um lado para o outro. Ademais, quando se trata de demência alcoólica ou de patologias relacionadas ao etilismo com presença de declínio cognitivo-mnemônico, “em torno de 60% dos pacientes apresentam nistagmo residual ou ataxia como sequelas a longo prazo.” (Zubaran, *et al.*, 1996, p. 607).

⁸⁷ As opções de manejo incluem fisioterapia, tratamento medicamentoso e/ou psiquiátrico, e, obviamente, reposição de tiamina, a qual pode ser executada via oral, intramuscular ou intravenosa.

⁸⁸ “Suas principais manifestações são cardiomegalia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, edema periférico e taquicardia.” (Alves *et al.*, 2006, p. 566).

Há como surgirem sintomas neuro-relacionados na Beribéri úmida, mas as anomalias cardiovasculares (ex: ritmo de galope e palpitações) são predominantes, incluindo distensão venosa na porção jugular, ascite e dispneia, além de sopros sistólicos e diastólicos. Já no tipo Shoshin, a forma mais grave, os acometidos geralmente apresentam hipotensão, insuficiência cardíaca grave, cianose e acidose metabólica, o que faz o quadro ter alto risco de óbito.

Por último, o tipo seco, o mais importante neste trabalho, provoca prejuízos neurológicos no SNP. No entanto, tais danos, caso não tratados, podem chegar ao SNC, onde causarão demência, sendo ela mais comum entre indivíduos em restrição calórica, os quais podem ter sintomas como parestesia e redução motora (de forma bilateral e simétrica).

Outros sintomas incluem: câibras, dormências, e sensação de queimação nos músculos; além de atrofia, de forma que, como já se pôde perceber, os membros superiores são menos afetados. Constata-se ainda que, quando o sujeito não recebe tratamento, o Beribéri seco pode levar à SWK, onde aparecem, junto aos sintomas advindos da doença “primária”, prejuízos como anomalias oculomotoras, ataxia e *delirium*.⁸⁹

⁸⁹ Tem-se ainda que a Beribéri pode ser confundida, em muitos casos, com a Síndrome de Guillain – Barré ou Desnutrição do tipo kwashiorkor.

5 DIFICULDADES NO ESTUDO DE AGRAVOS ÁLCOOL-RELACIONADOS

Apesar de se poder dizer que é difícil estudar agravos relacionados ao álcool, como isso seria comprovado? Bem, há como adotar alguns recursos como parâmetros. No Tabnet, por exemplo, fornecem-se em “Mortalidade – desde 1996 pela CID-10”, ao se clicar em mortalidade geral (por Região/Unidade da Federação), as seguintes causas segundo a classificação de doenças mencionada: Transtorno mental e comportamental devido ao uso de álcool (058.1) e doença alcoólica do fígado (080.1).

Em categorias, encontram-se úteis: Transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de álcool (F10); Doença alcoólica do fígado (K70); Efeito tóxico do álcool (T51); Auto-intoxicação voluntária por álcool (X65); e Envenenamento por álcool com intenção não determinada (Y15). Há ainda: Evidência de alcoolismo determinada por taxas de alcoolemia (Y90); e Evidência de alcoolismo determinada por taxas de intoxicação (Y91).

Ademais, grupo e capítulo não oferecem nenhuma utilidade, pois ao se pesquisar “álcool” não se obtém resultado. Os demais meios oferecem somente aqueles agravos citados, além de alguns outros que, mesmo mencionando o álcool em seus nomes, possivelmente não serviriam para uma pesquisa que visasse estudar demência alcoólica especificamente. Aliás, é caso de espanto haver “Síndrome amnésica não induzida por álcool ou substância psicoativa (F04)”, quando não há “Síndrome amnésica induzida por álcool ou substância psicoativa”.

Ora, se esta última formalmente existe de forma clínica, porque não categorizá-la? Bem, o problema persiste ao se optar por “Doenças e Agravos de Notificação - 2007 em diante (SINAN)”; Escolhendo-se “Intoxicação Exógena (Brasil por Região, Unidade Federativa, Município)”, encontram-se, em “agentes tóxicos”, vários componentes e fatores de exposição, tais como medicamento; agrotóxico agrícola; agrotóxico doméstico; raticida; produto veterinário; produto de uso domiciliar; cosmético; produto químico; metal; drogas de abuso; planta tóxica; e alimento e bebida. Onde está o álcool? Em drogas de abuso?

Não seria mais prudente dividir em subcategorias tais produtos, a fim de especificar os resultados de busca? Com isso é viável argumentar que a classificação de doenças carece de especificidade quando se busca, no Tabnet, estudar esses tipos de patologias (ditas raras). Neste ponto, muitos profissionais, inclusive na área de saúde mental, podem argumentar que um diagnóstico não é tão importante quanto o acolhimento, porque o sucesso do cuidado não dependeria deste item, mas como pode um tratamento, mesmo que psicológico, ser bem sucedido sem que haja certeza do que se está tratando?

Essa ideia de que uma terapia é ineficiente quando não considera, por exemplo, fatores crônicos de baixa abrangência diagnóstica pela CID, talvez esteja bem inserida no tema “demência alcoólica”. Isso porque, se parte desta patologia requer suplementação vitamínica de algum tipo para que se atinja melhoria do quadro, um profissional médico incapaz de diagnosticar corretamente o paciente demenciado poderá encontrar tremendo fracasso ao se empenhar em tratá-lo. Seria como tratar demência por corpúsculos de Lewis se utilizando de vias aplicáveis aos dementes vasculares.

Uma penumbra científico-social engrossa sobre doenças como a demência alcoólica com a normalização de práticas em saúde que desmerecem a busca por diagnósticos diferenciais assertivos através de exames complementares. Hipotetiza-se também que se a prevalência de demência entre alcoólatras não leva à quase incontestável associação entre etanol e neurodegeneração demencial, então a população não teria que ser alertada sobre os profundos riscos do consumo de bebidas alcoólicas.

6 ETILISMO

6.1 SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA

Alcoólatras, quando reduzem o consumo de bebida alcoólica ou passam por privação ingestiva deste produto, estão passíveis de apresentar sinais de uma condição chamada de Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA), que pode levar à morte. Tremores⁹⁰ e agitação física são os sintomas mais típicos, e neste quesito a síndrome pode não parecer diferente de qualquer situação que envolva abstinência de drogas, por isso é importante que os profissionais de saúde abordem adequadamente o paciente e manejem de forma cautelosa o quadro. Isso é especialmente importante quando se analisa o fato de que o quadro varia bastante de intensidade entre um indivíduo e outro, podendo envolver: flutuações de humor, problemas cardíacos, vômitos, enjoos, taquicardia e até *delirium tremens*⁹¹.

Entre os sintomas mais graves estão este último citado, convulsões e alucinações, mas até mesmo aqueles presentes nos estágios mais iniciais da síndrome se associam com a liberação de noradrenalina e de dopamina, porque a estimulação excessiva do sistema adrenérgico é intenso na SAA, em razão de uma queda na ativação de adrenoreceptores inibitórios pré-sinápticos de um tipo específico: α_2 . Esse fenômeno é inclusive chamado de *down-regulation*. Além disso, sabe-se atualmente que “a hiperatividade de receptores NMDA (N-Metil-D'Aspartato) também está relacionada ao aumento da liberação noradrenérgica no *locus ceruleus* de ratos, observada após a retirada do álcool⁹².” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 63).

⁹⁰ Dunglison, Robley., 1856, p. 868, trata tremores como agitação involuntária do corpo ou de partes dele. Eles podem ser observados em quadros de convalescência, afeições tifoides, idade avançada (embora isso não configure patologia, claro), bem como em trabalhadores expostos a mercúrio (tremor metálico ou *tremblement métallique*, no francês), e em consumidores crônicos de bebidas alcoólicas.

⁹¹ “DT é um estado confusional breve, mas ocasionalmente com risco de vida, que se acompanha de perturbações somáticas. É usualmente consequência de uma abstinência absoluta ou relativa de álcool em usuários gravemente dependentes, com uma longa história de uso. O início usualmente ocorre após abstinência de álcool. Em alguns casos o transtorno aparece durante um episódio de consumo excessivo de bebidas alcoólicas, em cujo caso deve ser codificado aqui. Os sintomas prodrômicos tipicamente incluem: insônia, tremores e medo. O início pode também ser precedido de convulsões por abstinência. A clássica tríade de sintomas inclui obnubilação de consciência, confusão, alucinações e ilusões vívidas, afetando qualquer modalidade sensorial e com tremores marcantes. Delírios, agitação, insônia ou inversão do ciclo do sono e hiperatividade autonômica estão também usualmente presentes” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 64). A DT pode durar meses e tende a ser mais prolongada em idosos, o que faz com neste grupo ela tenha um peso maior enquanto fator de risco à mortalidade. Além disso, de forma geral, a recuperação não consegue ser integral.

⁹² “Tem sido demonstrado que o etanol influencia a liberação dos principais neurotransmissores presentes no SNC: dopamina, serotonina (5-HT), noradrenalina e peptídeos opioides. O etanol ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a liberação dopaminérgica no núcleo accumbens, estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do etanol. As ações do etanol sobre o sistema dopaminérgico parecem ativar indiretamente vias serotoninérgicas, uma vez que podem ser atenuadas por antagonistas do receptor 5-HT₃.10 A relação entre etanol e receptores 5-HT₃

Ademais, a agitação física presente em grande parte dos casos é consequência direta da hipotatividade Gabaérgica, mas o que é o GABA?

Ele é um inibidor do tipo pré-sináptico reconhecido, em grande parte, pela sua capacidade regulatória com efeito relaxante. Várias pesquisas como Graeff, (1990) têm apontado que o GABA tem um importante papel na formulação neurológica por trás da expressão de emoções e que drogas que facilitem a transmissão deste neurotransmissor (GABA agonistas) produzem efeito ansiolítico-calmante, enquanto aquelas substâncias psicoativas que bloqueiam esse processo transmissivo (GABA antagonistas) produzem ansiedade, agitação e até mesmo convulsões (Tomaz, 1993). Aliás, a toxicidade do álcool pode impedir a atuação deste neurotransmissor e/ou de seus receptores, ainda que não haja redução na quantidade dos receptores.

Ultimamente o FLC (Fator Liberador de Corticotrofina) vem sendo estudado em relação à dependência⁹³ ao álcool e a outras drogas. Isso porque sistemas não relacionados ao hipotálamo ou à liberação de corticotrofina parecem ter ligação com sintomas que aparecem durante a abstinência. Em contrapartida, pesquisas recentes já comprovam que o FLC, uma das vias do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), está relacionado aos efeitos de *feedback* positivo do álcool. “Além disso, outros estudos demonstram que a elevação dos níveis de cortisol na intoxicação crônica e no período de abstinência, através de interações com o eixo HPA, contribui para um maior risco de doenças infecciosas no alcoolista.” (Zaleski *et al.*, 2004, p. 41-42).

Dada essa explicação, é possível que quase todo o conjunto sintomatológico esteja, em certa medida, relacionado com o fato do etanol prejudicar receptores específicos. O organismo “percebe esse prejuízo” e aumenta⁹⁴ a quantidade de receptores disponíveis, na

também tem sido demonstrada em trabalhos centrados na teoria de que baixos níveis de 5-HT no cérebro podem ser um fator de risco para o alcoolismo” (Zaleski *et al.*, 2004, p. 41).

⁹³ “Antes do século 19, a dependência era considerada uma deficiência de caráter. Os dependentes consumiam a droga porque gostavam de fazê-lo, escolhiam ser "indecentes", "pecaminosos", ou seja, tinham o poder de decidir se ingeriam ou não a droga, mas por serem de baixa moral, preferiam ingeri-la (McKim, 2004). Movimentos de reforma social no século 19 mudaram essa concepção. Entre eles, está a formação da Associação Americana para a cura dos Embriagados (*The American Association for the cure of Inebriates*) que, apoiada por médicos e legisladores, divulgava que a dependência era uma doença e que os adictos deveriam ser tratados como vítimas e não como criminosos ou pecadores. O modelo da dependência como doença ganhou sua maior força no século 20, com a formação do movimento de Alcoólicos Anônimos, e com o trabalho de um dos seus mais importantes teóricos e pesquisadores, E. M. Jellinek. Jellinek (1952, 1960, citado por Heyman, 1996) publicou uma série de artigos defendendo que o alcoolismo era uma doença.” (Garcia-Mijares; Silva, 2006, p. 214).

⁹⁴ “Estudos em animais têm demonstrado que esse aumento persiste por cerca de 36 horas após a retirada do etanol, período que coincide com o aparecimento das crises convulsivas, fenômeno neurotóxico relacionado à hiperatividade glutamatérgica.” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 63). Falando em glutamato, “Os fenômenos de degeneração secundária, além dos mecanismos inflamatórios e da neurotoxicidade mediada por glutamato, podem

tentativa de regular melhor as funcionalidades ligadas a eles, entre os quais está o próprio NMDA⁹⁵, um tipo excitatório de receptor neuronal do SNC. Além disso, alterações em canais de cálcio⁹⁶ também podem estar envolvidas de maneira causal na sintomatologia da síndrome⁹⁷. No entanto, há autores que discordam da ação do álcool sobre receptores, limitando suas ações e efeitos a um conjunto que ainda vem sendo estudado.

Isso é porque, ao contrário de outras drogas, muitos pesquisadores afirmam que o álcool não atua através de ligações com receptores específicos, mas é aceita ainda a ideia de que o etanol de fato penetra na membrana plasmática por modificação em sua estrutura lipídica, o que a tornaria ainda mais fluida do que ela já é naturalmente. No entanto, ainda está sendo 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, p. 40). A figura a seguir fornece um panorama sobre o efeito da referida síndrome no cérebro.

estar, também, associados a outros mecanismos como isquemia pós-traumática, desequilíbrio iônico, metabólitos, radicais livres e outros neurotransmissores (ácido gama amino butírico – GABA, opioides, serotonina) que parecem, em determinadas situações experimentais, contribuir para a morte neuronal.” (Lima *et al.*, 2007, p. 28).

⁹⁵ O complexo receptor NMDA é controlado por vários sítios regulatórios. Para a abertura do canal iônico do receptor NMDA é necessária a presença da glicina, um aminoácido que possui um sítio próprio, atuando como co-agonista. Tem sido demonstrado que o álcool pode atuar no sítio de ligação da glicina, inibindo a função do receptor NMDA. Também foi postulado que esse receptor está envolvido em processos de aprendizagem e memória e no fenômeno da tolerância ao álcool. A modulação da transmissão glutamatérgica com antagonistas do receptor NMDA é postulada como uma nova alternativa para o tratamento do alcoolismo. Alguns autores propõem que os antagonistas NMDA podem apresentar diferentes papéis no tratamento do alcoolismo, incluindo a atenuação dos efeitos da abstinência (Zaleski *et al.*, 2004, p. 41).

⁹⁶ “O etanol também influencia o fluxo de cálcio (Ca⁺⁺) através da membrana celular, reduzindo-o, no período de intoxicação, por uma ação nos canais de cálcio do tipo-L. No período de abstinência alcoólica, há um aumento do influxo de Ca⁺⁺ através desses canais, contribuindo para seus sintomas. Esse efeito compensatório pode ser reduzido, em animais de laboratório, pela administração de antagonistas de canal de Ca⁺⁺, como a nifedipina” (Zaleski *et al.*, 2004, p. 41).

⁹⁷ “Com a exposição crônica ao etanol, há uma alteração nos canais de cálcio do tipo L, um dos vários canais de cálcio mais conhecidos. A ação do cálcio nos terminais nervosos é fundamental para a liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica. Diversos estudos têm demonstrado que a administração crônica de etanol leva a uma redução na atividade dos canais de cálcio do tipo L, reduzindo a atividade elétrica dentro do neurônio e, assim, reduzindo a ação de neurotransmissores.” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 63).

Figura 1 - Bases biológicas dos sintomas da SAA



Fonte: Laranjeira *et al.*, 2000, p. 63. Adaptação do autor.

Tendo isso em mente, pode ser relevante entender o que é a abstinência em seu âmbito conceitual. O quadro em si recebe este nome dada 6 horas de redução ou cessamento do consumo, porque é por volta deste período que os sintomas iniciais aparecem: enjoo, ansiedade, tremor e náuseas. Já quanto à mortalidade observa-se uma variação significativa⁹⁸, e embora possa parecer irrelevante, faz-se crucial aqui o estudo de como bebidas alcoólicas são preparadas. Em suma, o que faz um produto ser alcoólico é o etanol (C₂H₅OH), geralmente em conjunto com a destilação e/ou fermentação (Costa, 2013).

A fermentação é um processo onde as leveduras, um tipo de microrganismos, convertem os açúcares do mosto, um líquido nutritivo, em etanol e dióxido de carbono pela liberação de calor⁹⁹ (Tecnal, 2019). No entanto, adições distintas são feitas a depender da bebida, podendo haver mais calorias. Dito isso, o chopp, diferentemente da cerveja, não passa por pasteurização e contém alto teor calórico, enquanto licores, tal como vinhos, são

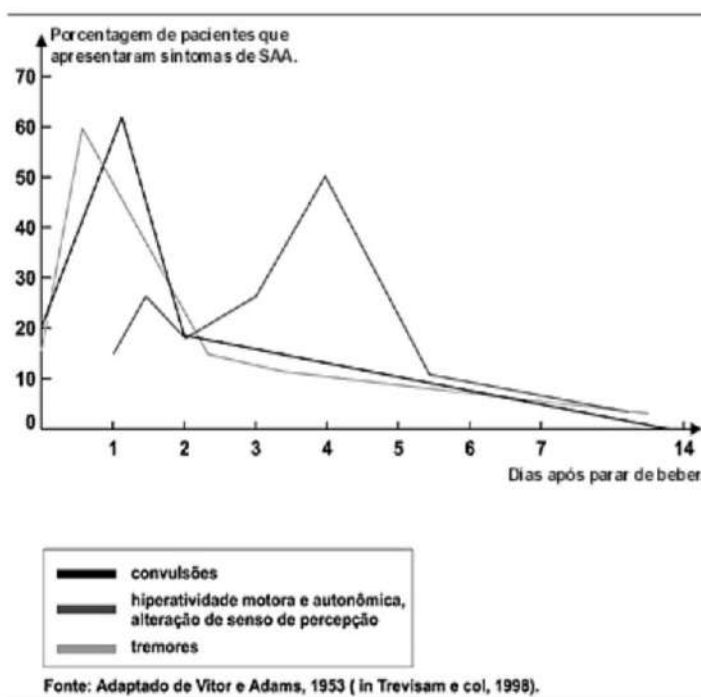
⁹⁸ “Sintomas mais severos ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes e incluem febre baixa, taquipnéia, tremores e sudorese profusa. Em cerca de 5% dos pacientes não tratados, as convulsões podem se desenvolver. Outra complicação grave é o delirium tremens (DT), caracterizado por alucinações, alteração do nível da consciência e desorientação. A mortalidade nos pacientes que apresentam DT é de 5 a 25%.” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 63-64).

⁹⁹ Esse termo advém do latim, significando “novo” ou “jovem”. De todo modo, na produção dos vinhos a palavra se refere ao sumo de uvas frescas decorrente do processo de prensagem desse tipo de fruta. Então com 100 quilos de uvas já prensadas se pode obter de 65 a 75 litros de vinho (Art des Caves., 2023).

produzidos por fermentação, mas com adição de frutas, açúcar¹⁰⁰, e, claro, álcool. Já as bebidas alcoólicas indígenas (ex: caxiri e cauim) têm variações peculiares, porém a fermentação e/ou a destilação parecem obrigatórias através das culturas.

Muitas vezes por conter uma alta quantidade de calorias e açúcares, a bebida alcoólica, quando consumida crônica e abusivamente, pode não só levar à cirrose e insuficiência renal, mas também agravar quadros de diabetes e levar à hipertensão. Se for o caso, o paciente que porventura desenvolver uma demência alcoólica de algum tipo, pode facilmente acabar multimórbido. Então, entendendo isso, pode-se retomar o assunto sobre a SAA, e a figura a seguir, também retirada do artigo de Laranjeira *et al.*, 2000, mostra o aparecimento dos sintomas ao longo do tempo, dada a interrupção da ingestão alcoólica, bem como a porcentagem de pacientes que costumam apresentar tais sintomas.

Figura 2 - Relação entre a interrupção do uso de bebida alcoólica e o aparecimento de sintomas como tremores, alucinações e delirium tremens



Fonte: Laranjeira *et al.* (2000, p. 64). Adaptação do autor.

¹⁰⁰ O licor é uma bebida alcoólica adocicada, com alta quantidade de açúcar misturado ao etanol e aromatização por essências que advém de frutas, raízes, sementes, ervas, flores e às vezes até cascas de vegetais, in natura ou desidratadas, que contribuirão para o sabor final. Portanto, o licor é basicamente composto por três itens: álcool, xarope de açúcar e aromatizante, mas em alguns casos ele pode conter ainda algum tipo de corante (Penha, 2006).

Considerando a tal figura, conclui-se que a gravidade da SAA acomete pacientes de forma não tão variante, quando se analisa os picos dos sintomas, o que pode significar que o tempo e fatores biológicos influenciarão o decorrer da abstinência, e isso tudo se traduz um tanto em “comprometimento”. O que seria isso? Bem, a definição depende de uma categorização: Nível I e Nível II. Quanto ao primeiro, o quadro é atribuído ao se notar que o comprometimento se apresenta leve ou moderado, compreendendo uma gama específica de sintomas e sinais que podem ser biológicos, psicológicos, sociais e/ou comórbidos.

Os biológicos incluem agitação, tremores suaves, cefaleia episódica, sudorese facial sutil, enjoos, dificuldades na percepção visual, etc. Já os psicológicos se resumem a ansiedade moderada. Para pacientes com este tipo de comprometimento é comum que se recomende uma abordagem clínica e psicoeducacional, havendo que se informar o indivíduo sobre sua situação e diagnóstico, orientando-o também a respeito do que se pode fazer para tratá-lo. Posteriormente o indivíduo sendo tratado deve ser encaminhado para tratamento ambulatorial especializado¹⁰¹ e, em algum momento, hospitalar¹⁰².

Já quando o comprometimento corresponde ao nível II, o quadro pode ser considerado grave, sendo o tratamento¹⁰³ clínico-psiquiátrico emergencial a melhor via interventiva¹⁰⁴. Os sintomas e sinais também podem ser categorizados em biológicos (agitação severa, cefaleia recorrente, vômitos, sudorese descontrolada, tremores intensos, graves dificuldades na percepção visual, e ataques epiléticos agudos); psicológicos (desorientação temporoespacial, cognição altamente prejudicada, alto grau de ansiedade, e alucinações em todos os sentidos - exceto o visual); sociais (relacionamento interpessoal ruim, desemprego, improdutividade e falta de rede de apoio); e comórbidos, resumidos em complicações graves.

Bem, há uma possibilidade de diagnóstico diferencial da SAA pela CID-10, havendo a F 10.30 - Síndrome de abstinência não complicada; e a F 10.31 - Síndrome de abstinência com convulsões. Além disso, um dos exames iniciais que se pode fazer quando se suspeita que algum tipo de abstinência pode estar ocorrendo, é a alcoolemia, que serve para atestar a

¹⁰¹ “O ambulatório é uma intervenção não intensiva, menos estruturada, em relação à internação, pois utiliza menos recursos. É segura e menos dispendiosa, sendo considerada a mais popularmente difundida, tratando 90% dos pacientes dependentes de álcool. Para pacientes com síndrome de abstinência leve/moderada, sem comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas graves, essa intervenção é adequada e sem riscos.” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 66).

¹⁰² “O hospital é um tratamento mais estruturado e intensivo e, portanto, mais custoso, mas tem se mostrado tão efetivo como o ambulatório. Está indicado para pacientes com síndrome de abstinência grave” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 66).

¹⁰³ Falando-se de tratamento, é importante citar aqui algumas fundações e instituições que oferecem acolhimento ou terapia para pessoas que desejam controlar seus hábitos de consumo, tais como: Alcoólicos Anônimos; Hazelden Betty Ford Foundation; LifeRing; Phoenix House; Samaritan Daytop Village (O’Malley, 2022).

¹⁰⁴ O paciente será encaminhado para tratamento hospitalar especializado [...] (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 65).

presença de álcool etílico na corrente sanguínea. Outro ponto importante é que “a maior parte das complicações associadas à SAA ocorrem devido a uma avaliação inadequada. Um paciente com SAA quase sempre tem alguma outra intercorrência clínica associada.” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 65). O que pode trazer mais efetividade à intervenção é o pareamento segundo particularidades de quadro, proposto por Jellinek em 1941.

Quanto à medicação, benzodiazepínicos (BZD) são comumente prescritos juntamente com neurolépticos em casos onde há *delirium tremens* (DT)¹⁰⁵, que pode ter início em até 4 dias de abstinência, especialmente quando ela ocorre com a total interrupção do consumo alcoólico, e pode vir a durar alguns dias, ainda que sob intervenção médica. Sem intervenção, há uma possibilidade deste sintoma durar meses, já não tanto como parte da SAA, mas sim de alguma outra situação patológica, como por exemplo a síndrome de Wernicke-Korsakoff¹⁰⁶. “No caso de ocorrer distonia induzida por neurolépticos (particularmente se forem administrados por via parenteral), esse efeito colateral pode ser controlado com o uso de anticolinérgicos (biperideno 2mg).” (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 69).

Um outro sintoma da SAA, muito parecido com o DT, é a alucinose alcoólica, onde acontecem alucinações (geralmente auditivas¹⁰⁷), ansiedade e agitação psicomotora. Na patologia em questão, o que distingue majoritariamente a alucinose do *delirium tremens* é o fato de que ele se apresenta sem nenhum declínio cognitivo detectável, ou ao menos não significativo. Neurolépticos são os mais comuns para o tratamento, especialmente o haloperidol, por menos frequentemente induzir a convulsões¹⁰⁸, as quais correspondem a gama de fatores que fazem da SAA um quadro que pode levar à óbito.

¹⁰⁵ Diazepam, lorazepam e haloperidol são outros exemplos de medicamentos que podem ser utilizados no tratamento da SAA.

¹⁰⁶ O tratamento da síndrome de Wernicke-Korsakoff deve ser imediatamente iniciado com a administração de tiamina, uma vez que esta previne a progressão de doença e reverte as anormalidades cerebrais que não tenham provocado danos estruturais estabelecidos. Os pacientes devem ser hospitalizados e tiamina 50-100 mg deve ser administrada por via endovenosa diariamente por vários dias, em função da comprometida absorção intestinal dos alcoolistas. A hipomagnesemia pode dificultar a resposta ao tratamento e deve ser tratada com reposição apropriada. A solução de tiamina deve ser recente, uma vez que pode ser inativada pelo calor. Apesar do risco de diminuição da absorção intestinal com terapia oral, doses de 50 a 100 mg de tiamina, três a quatro vezes por dia, devem ser instituídas por vários meses. O paciente deve também aderir a uma dieta balanceada (Zubaran *et al.*, 1996, p. 606).

¹⁰⁷ Essas alucinações podem envolver sons de cliques, sinos, rugidos, gritos, silvos, sibilos, assobios, murmúrios, cânticos, e, em casos mais graves, vozes.

¹⁰⁸ Neurolépticos podem induzir distonias agudas e outros distúrbios de movimento, que podem ser tratados com anticolinérgicos (Laranjeira *et al.*, 2000, p. 70).

No entanto, há um outro sintoma decorrente da síndrome: o kindling¹⁰⁹. Ele ocorre em estágios mais avançados da síndrome e se refere a uma sensibilização neurológica, onde um estímulo químico ou elétrico de baixa intensidade, inofensivo à saúde cerebral, acaba provocando uma série de sintomas de longa duração e potencialmente irreversíveis, como recorrentes episódios de convulsões (Zaleski *et al.*, 2004). Por último, reforça-se aqui mais uma vez a necessidade de exames que auxiliem no diagnóstico diferencial. Assim pode ser possível intervir no quadro de uma forma eficaz.

A terapia precisa incluir uma reeducação alimentar, com proteínas e vitaminas, porque tal como será ainda discutido, embora algumas patologias relacionadas ao álcool possam ser reversíveis, elas podem certamente reincidir caso não haja mudanças adequadas, as quais muitas vezes incluem consumir mais recursos vitamínicos... Entretanto, sendo este um tópico ainda em investigação, é difícil traçar terapias eficazes para a SAA sem o pleno entendimento da relação entre neuroadaptação e alcoolismo (Zaleski *et al.*, 2004).

De forma geral, “indivíduos com transtornos mentais relacionados ao uso de substâncias psicoativas e outra comorbidade psiquiátrica têm prognóstico pior que pacientes com apenas um desses transtornos, além de serem de difícil tratamento.” (Alves *et al.*, 2004, p. 52). Pode ser importante também salientar que o álcool afeta diretamente o funcionamento de medicamentos ingeridos previamente ou logo após seu consumo, podendo gerar graves efeitos colaterais. Ademais, “sabe-se que de 23 a 70% dos pacientes dependentes de álcool sofrem de transtornos ansiosos ou depressivos [...]” (Alves *et al.*, 2004, p. 53).

6.2 UM VENENO SAUDÁVEL: HÁ DOSE SEGURA DE ÁLCOOL?

Apesar de várias matérias e blogs explicarem um suposto benefício de consumir bebidas alcoólicas, como vinho e cerveja, a principal consultora para Álcool e Abuso de Substância da OPAS afirma ser um mito que bebidas alcoólicas não causam mal mesmo em usos esporádicos. “De Washington, Maristela Monteiro explicou à ONU News que a ingestão do produto está sempre atrelada ao risco e que, embora a agência da ONU não promova a proibição, não existem evidências de que o consumo contribua para uma vida saudável.” (ONU News, 2024). E aqui pode ser importante perguntar: Quem realmente se beneficiaria de

¹⁰⁹ Esse termo descreve uma sensibilização na qual um estímulo químico ou elétrico fraco, inicialmente incapaz de provocar qualquer alteração clínica, pode levar ao aparecimento de sintomas, como convulsões, sendo um processo de longa duração e aparentemente irreversível.

um grande conjunto de pessoas que acreditam que ingerir bebida alcoólica contribui para a saúde? (Romero, 2020; O Globo, 2023).

Admitindo certo exagero, ainda que hiperbólico, há outra questão interessante: Existe algum sentido prático por trás da frase “beba com moderação” quando se considera que não há dose segura? Até mesmo o uso leve ou moderado está relacionado com maiores chances de desenvolver câncer, dado que o etanol é reconhecido como carcinógeno desde 2012, pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Nakamura, 2023). Então se chega a várias outras perguntas: Quantas pessoas sabem disso? O quanto os governos se ocupam em disseminar informações deste tipo ao povo? Será que se muitas pessoas soubessem deste fato, elas regulariam melhor seus hábitos de consumo alcoólico? Como seria o impacto no SUS de uma política de conscientização sobre a ingestão de álcool¹¹⁰?

Pode-se perguntar ainda: Haveria menos cirrose? Teríamos menos acidentes de trânsito? Bem, em cada questão uma hipótese tentadora. No entanto, para além das possíveis respostas que talvez não venham, pode ser relevante entender o que já se sabe, estatisticamente, a respeito da toxicidade do álcool. Com este intuito, um estudo mundial da série Carga Global de Morbidade (*Global Burden of Disease Study*, ou GBD) foi publicado pela revista *The Lancet*, sugerindo que os malefícios do consumo etílico se sobrepõem aos benefícios após analisar os efeitos de vários níveis de ingestão alcoólica (inclusive a infrequente) em 195 países, no período de 1990 a 2016. Por ser uma pesquisa longa, complexa e que contou com vários participantes, muitos resultados decorreram dela.

Em uma pesquisa realizada com pessoas de 15 a 95 anos, cientistas analisaram comparativamente pessoas não etilistas e consumidores de álcool, e a descoberta foi de que, dos 100 mil indivíduos abstêmios, um total de 914 acabaram desenvolvendo lesões e/ou doenças relacionadas ao hábito em questão, a exemplo de câncer. Ficou evidente também que quem consome uma dose diária, equivalente a 10 gramas de álcool, tem 0,5% mais risco de desenvolver problemas de saúde em comparação com quem não aderiu ao etilismo.¹¹¹ Agora,

¹¹⁰ Em 2018 apenas, o SUS chegou a gastar quase R\$ 2 bilhões em tratamentos oncológicos associados ao álcool em território brasileiro. Estima-se que esse valor passe para pouco mais de R\$ 4 bilhões até o ano de 2040, o que representaria um aumento de 136% segundo o que fora divulgado pelo INCA em 2022. Frente a esse panorama é seguro inferir que consumir excessivamente bebidas alcoólicas pode ser um importante fator de risco ao desenvolvimento de câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, fígado, intestino (cólon e reto), e também de mama. De todo modo, anualmente, considerando todos os tipos oncológicos existentes, não somente aqueles relacionados ao etilismo, existem 450 mil novos casos com diagnóstico e 232 mil óbitos no país por câncer (Nakamura, 2023).

¹¹¹ Uma dose por dia pode até significar um aumento pequeno para muitos, mas quando se ajusta para populações como a do Reino Unido, por exemplo, o risco que a quantidade representa para ser muito maior, porque a maioria dos cidadãos não consome apenas um copo por dia, e às vezes, nem mesmo uma única garrafa apenas (Ives, 2019).

quando a substância é consumida com frequência de duas doses por dia, o risco vai para 7%, de forma que cinco doses o elevam em 37% (Ives, 2019).

Portanto, talvez até se possa dizer que o alcoolismo é algo negligenciado, quando patológico, não só porque o consumo de álcool é altamente cultural em diversas nações, mas também porque pouco se legisla¹¹² a respeito desta droga, então pouco se faz em matéria de política de saúde pública¹¹³. Um outro estudo, da OMS, publicado em 2021, revelou que cerca de 85 mil óbitos nas Américas tiveram como causa primária o álcool. Entre as patologias mais comuns estavam a doença hepática (63,9%) e os distúrbios neuropsiquiátricos (27,4%). Ademais, todos os anos, as mortes aumentam para quase 400 mil quando considerados acidentes de trânsito, por exemplo (ONU News, 2024).

Atualmente, ainda parece haver dificuldade, por parte das entidades médico-científicas, de afirmar que o álcool causa alguma doença, porque sempre se consideram vários outros fatores que levam as pesquisas a apontarem efeitos indiretos, focando-se nas gravidades que dependerão da dose¹¹⁴ e da frequência do consumo. Aliás, controversamente, vários estudos identificam um certo efeito protetor do consumo etílico, mas os riscos gerais à saúde vão aumentando conforme as doses consumidas (Ives, 2019).¹¹⁵ A multimorbidade também prejudica a nitidez na análise do potencial patológico do álcool.

¹¹² No Brasil se pode encontrar exemplos de leis referentes ao álcool, como a Lei 14.592/2011 (“Lei da Mãozinha”), que traz proibição à venda, oferta e fornecimento de bebidas a quaisquer menores de 18 anos; a Lei 11.705 (“Lei Seca”), de 19 de junho de 2008, que estipulou rigor para com à direção automobilística em condição de embriaguez (G1 PB, 2017); e a Lei 9.294, de 1996, que estabeleceu restrições ao consumo e à propaganda relacionada a esse tipo de produto, definindo ainda que uma bebida só pode ser classificada como alcoólica mediante um teor etílico superior a 13 graus Gay Lussac. Uma medida da Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) dos Maus-Tratos, modificou tal definição, incluindo bebidas com teores menores, a exemplo de cervejas (5 graus), ices (5 graus), alguns tipos de vinho (12 graus) e espumantes (11 graus). Desse modo, a exibição propagandista dessa mercadoria passou a ser limitada ao período de 21h às 6h (Agência Senado, 2019).

¹¹³ Os efeitos não são só esses. A ingestão de álcool é o sexto principal fator de risco à maioria dos óbitos e morbidades no território brasileiro, e um levantamento da Polícia Civil do Espírito Santo mostrou que das 635 vítimas fatais de acidentes de trânsito no ano de 2020, um total de 199 se encontravam embriagados. Além disso, é um tanto comum que indivíduos alcoólatras tenham relações sociais extremamente abaladas pelo hábito em questão, e considerando isso, o Governo do Estado do Espírito Santo desenvolveu o Programa Estadual de Ações Integradas sobre Drogas - Rede Abraço (Lopes, 2022).

¹¹⁴ O Centro de Informações sobre Saúde e Alcool (Cisa) postula que uma dose padrão equivale a 14g de álcool puro no Brasil. Isso é correspondente a 350 ml de cerveja (5% de álcool), 150 ml de vinho (12% de etanol) ou 45 ml de destilado (tal como vodca, cachaça, tequila, entre outros com cerca de 40% da substância) A OMS define uma dose padrão como aquela contendo 10g de etanol puro, recomendando ainda que homens e mulheres não venham a exceder duas doses diárias, abstenendo-se também de beber por no mínimo dois dias todas as semanas. Já as diretrizes canadenses recomendam uma única dose para mulheres e duas doses para homens como o limite mais razoável, mas por semana, e não por dia (Granchi, 2023).

¹¹⁵ No Reino Unido, especificamente, o sistema de saúde, desde 2016, recomenda homens e mulheres um consumo abaixo de 14 unidades de álcool semanais, o que equivaleria a seis pints de cerveja, sendo pints uma medida inglesa correspondente a 560 ml, ou dez taças de vinho em baixa quantidade e de baixo teor alcoólico. No entanto, há pesquisadores que afirmam que qualquer dose pode aumentar o risco de desenvolver câncer (Ives, 2019).

Por exemplo, além dos fatores genéticos e histórico familiar de algumas patologias comumente associadas ao consumo etílico crônico-abusivo, “a disfunção hepática pode também acentuar os efeitos tóxicos do álcool sobre o cérebro, possivelmente através de um desequilíbrio no metabolismo dos aminoácidos.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 604). No entanto, pensando nessa renúncia a se afirmar que o álcool é diretamente responsável por alguns agravos, pode-se pensar que pacientes com doenças neurodegenerativas ocasionadas ou agravadas pela substância são as que terão o pior cenário, tanto diagnóstico quanto terapêutico, e, portanto, prognóstico.

6.3 O ALCOOLISMO CAUSA NEURODEGENERAÇÃO REVERSÍVEL?

Bem, primeiramente é necessário destacar que a Síndrome de Korsakoff (SK) e a Encefalopatia de Wernicke não são descritas como demências por muitos cientistas, embora amnésias acompanhem ambos os quadros. Dito isso, pode-se prosseguir com a explicação de que as várias fontes que consideram reversibilidade nessas patologias e no que seria uma demência em indivíduos com histórico de alcoolismo, discorrem sobre o fenômeno depender da abstinência e do quão avançado o quadro está, ou seja, pode haver reversão (parcial ou integral) mas também pode ser que ela não ocorra (Duarte, 2017).

Vários estudos clínicos vêm mostrando que déficits cognitivos e retraimento cerebral (ou *brain shrinkage*) são reversíveis em uma parte dos indivíduos alcoólatras, especialmente os jovens e aqueles em faixas etárias não compatíveis com a “terceira idade”, mas somente a partir de uma longa abstinência. Portanto, talvez haja duas importantes consequências patológicas na substância branca decorrentes do uso abusivo de álcool: “um componente irreversível devido à morte neuronal, similar ao padrão observado na degeneração walleriana¹¹⁶, e um componente reversível, caracterizado por alterações sutis, de difícil identificação por exames histológicos de material humano.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605).

Tem-se então que, dadas as condições de abstinência e dieta nutritiva, certa melhora pode ser alcançada, mas o paciente geralmente permanece em estado demencial¹¹⁷ semelhante ao de uma neurodegeneração no lobo-frontal e/ou no corpo caloso. (Victor, 1994). Aliás, de

¹¹⁶ A degeneração walleriana (DW) ocorre quando o axônio é submetido a injúria, seja ela traumática ou isquêmica, com degeneração do tipo centrífugo. Atualmente, a observação de DW pela ressonância magnética (RM) é muito frequente, principalmente em processos isquêmicos com acometimento do trato corticoespinhal (Rosa; Ferreira, 2005, p. 878).

¹¹⁷ “Um dos pacientes descritos por Castaigne *et al.* sobreviveu com demência por 10 anos.” (Victor, 1994, p. 90).

forma um tanto óbvia, é possível até afirmar que a DAA (demência associada ao álcool) acarreta mais comprometimento colinérgico com risco à memória quando comparada à SWK¹¹⁸, já que esta última não se trata, declaradamente, de uma forma de neurodegeneração, ainda que no quadro haja sinais de que ela esteja presente ou provavelmente virá a ocorrer.

A DAA então condiciona o indivíduo a um comprometimento da cognição distinto daquele observado na SWK, o que o faz, muitas vezes, parecer mais com uma demência do tipo Alzheimer do que com uma junção da Psicose de Korsakoff com a Encefalopatia de Wernicke. Ainda assim, “a demência associada ao alcoolismo (DAA) é um problema cognitivo heterogêneo de longo prazo que pode se desenvolver no curso do alcoolismo.” (Caixeta *et al.*, 2024, p. 14).

Além disso, de modo geral, “a taxa de mortalidade é alta, variando de 10 a 20%, principalmente devido a agravantes como infecção pulmonar, septicemia, doença hepática descompensada e a um estado irreversível de deficiência de tiamina¹¹⁹”. (Zubaran *et al.*, 1996). Agora, quando se trata de uma neurodegeneração propriamente dita, é possível que “reversão” não seja a palavra mais adequada, pois se os efeitos do consumo crônico do álcool forem cumulativos, talvez a única serventia de um tratamento seja a de fazer a patologia progredir mais lentamente, o que não configura reversão.

“A hipótese de um dano cerebral cumulativo poderia explicar por que a memória é tão notoriamente afetada em muitos alcoolistas e por que a psicose de Korsakoff não responde tão bem à tiamina.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605). Entre as afirmações sobre a SK, encontra-se que ela seria um distúrbio residual extremamente irreversível que surge em um a cada dois casos de EW.¹²⁰ (Corral, 2023). No entanto, apesar da reversibilidade ser altamente discutível, alguns estudos indicam que, entre os avanços possíveis de se alcançar no decorrer do

¹¹⁸ “Em determinados pacientes, ocorre grande comprometimento de estruturas do prosencéfalo basal, notadamente no núcleo basal de Meynert, importante estrutura do sistema colinérgico encefálico, considerada uma estrutura afetada precocemente na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Foram encontradas alterações perfusionais e funcionais no prosencéfalo basal de etilistas, além de alterações neuropsicológicas típicas de demências tipo Alzheimer, podendo, em muitos casos, estar implicadas no desenvolvimento de demência com padrão cortical.” (Caixeta *et al.*, 2024, p. 7-8; Asada *et al.*, 2010).

¹¹⁹ “A recuperação da ataxia, após o tratamento com tiamina, pode ser incompleta, sugerindo um dano irreversível (neuropatológico) além do padrão reversível (“bioquímico”) da doença. Quanto aos aspectos neuroquímicos da patologia, há estudos que indicam melhora clínica geral dos pacientes tratados com clonidina e fluvoxamina, sugerindo disfunção nos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico respectivamente” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 606).

¹²⁰ “As formas subclínicas da Encefalopatia de Wernicke ocorrem como uma forma crônica da doença, com caráter progressivo, desenvolvendo-se com repetidos episódios clínicos agudos ou episódios subclínicos, causando danos estruturais cumulativos ao cérebro, que estariam presentes muito antes de serem suspeitados.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 606).

tratamento, encontra-se certa recuperação do volume hipocampal a partir de um longo período de abstinência.

Tal resultado poderia levar essa porção cerebral a desempenhar mais normalmente suas funções neurológicas (Laakso *et al.*, 2000; Wobrock *et al.*, 2009). Embora isso seja possível para o hipocampo, o comprometimento na cognição social dos etilistas vêm fazendo alguns pesquisadores levantarem a hipótese de haver uma forte suscetibilidade dos lobos pré-frontais aos efeitos deletérios desta substância. (Caixeta *et al.*, 2024).

Aliás, essa hipótese se conecta com uma outra seção do presente trabalho, onde se mostrou que homens estão especificamente mais vulneráveis a danos nessas partes cerebrais. Outrossim, ainda abordando o hipocampo, tem-se que “ratos expostos ao álcool por cinco meses apresentaram uma redução significativa das ramificações dendríticas no hipocampo, que reverteu após dois meses de abstinência.” (Zubaran *et al.*, 1996, p. 605). Um ponto igualmente importante é que existe uma relação entre o etanol e as células granulares e de Purkinje (Carta *et al.*, 2006).

Entretanto, talvez a informação mais polêmica sobre o álcool seja a de que, mesmo quando consumido em doses pequenas e em baixa frequência, tanto a quantidade de células neuronais quanto a de conexões são afetadas, o que levanta a teoria de que danos cumulativos do neurotóxico poderiam levar a implicações irreversíveis (Carta *et al.*, 2006). A partir de tal conhecimento, pode-se formular uma pergunta: Será que a reversibilidade de sintomas varia segundo a porção cerebral? De todo modo, os danos neurais do consumo crônico-abusivo do álcool são mais discutidos que aqueles provindos da ingestão etílica esporádica.

Embora tal tópico possa parecer irrelevante quando posto em referência a consumidores adultos, ele poderia ser útil para avaliar os riscos à saúde em etilistas muito jovens. Quanto a eles, sabe-se, por exemplo, que a ingestão de álcool, ainda que esporadicamente, causa danos encefálicos estruturais e funcionais em adolescentes, podendo acarretar quebra ou poda do desenvolvimento dendrítico na região pré-frontal e, por conseguinte, levando a comprometimento atencional, disfunções executivas e detrimento do juízo crítico (Squeglia *et al.*, 2009).

Mediante tal caso, a avaliação cognitiva detalhada é o padrão-ouro para identificar esses itens em pacientes com histórico de consumo excessivo de álcool, mas, infelizmente, a maioria dos serviços de atendimento a casos graves não têm acesso à gama de conhecimentos necessária para realizar um exame desse tipo, em razão desta abordagem também não ser tão viável fora de ambientes neuropsiquiátricos especializados (Caixeta *et al.*, 2024). Há ainda uma falta de clareza nos critérios diagnósticos para DAA.

Pode-se concluir então que o alcoolismo possivelmente é uma causa direta de déficits cognitivos que podem variar muito em severidade, podendo ser reversíveis ou não após abstinência, mas também se pode afirmar que ele está relacionado, em diversos casos, com o comprometimento cognitivo observado em outras doenças, a exemplo do Mal de Alzheimer (Caixeta *et al.*, 2024). Por último, é importante mencionar que estimativas indicam que 70% dos alcoólatras terão danos cognitivos mensuráveis por testes neuropsicológicos (Sakai *et al.*, 2014).

7 NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO ADITIVO AO ÁLCOOL

Estudos indicam que vários fatores podem levar a um excesso de dopamina no organismo e de hiperestimulação de processos colinérgico-depletivos, incluindo os efeitos do álcool. De modo geral, “a inflamação sistêmica parece afetar o sistema nervoso central por meio de diversas vias, o que comprometeria seu funcionamento adequado e, de alguma forma, acarretaria uma depleção colinérgica, contribuindo para disfunção cognitiva.” (Chagas *et al.*, 2016, p. 95). Neste momento, é relevante citar que drogas como a maconha atuam no cérebro como “substitutos de alguns neurotransmissores”, isto é, o componente aditivo se liga a receptores.

Este é inclusive um dos motivos pelos quais muitos advogam contra a legalização de diversas drogas e/ou a favor de internações compulsórias. Embora algumas fontes digam que o álcool se ligue a receptores e outras que afirmam o contrário, trabalha-se aqui em favorecimento da ideia de que sim, o etanol estabelece conexões com receptores, direta e/ou indiretamente, porque a substância interage de diferentes formas com um grupo específico de neurotransmissores, de modo que os demais são menos afetados por ele. No entanto, por ser citotóxico, todas as suas interações provocam algum prejuízo, mesmo que momentâneo.

Bem, em primeiro lugar, há evidências científicas de que o GABA, ácido gama-aminobutírico, têm seu efeito potencializado pela presença do etanol, ou seja, os efeitos inibitórios se tornam mais significativos. No entanto, com o consumo crônico de bebidas alcoólicas, o número de receptores GABA diminui pelo processo chamado de *down regulation*, e isso leva a uma maior tolerância ao álcool¹²¹. Tal consequência decorre do fato de que o ácido gama-aminobutírico possui, entre outros, um efeito calmante no sistema nervoso, algo que o álcool em doses pequenas consegue provocar.

Portanto, se bebidas alcoólicas estão sendo consumidas constantemente por um determinado indivíduo, seu cérebro pode ir apresentando menos receptores de GABA por não haver “necessidade”, “percebida pelo tecido”, frente aos efeitos do etanol, de mantê-los existentes. Essa, porém, é apenas uma linha de pensamento, pois não parece haver consenso sobre a toxicodinâmica desse agente neurotóxico no sistema nervoso. De todo modo, grande parte dos sintomas de abstinência estão atrelados à perda dos efeitos inibitórios em conjunto com a falta de receptores GABA.

¹²¹ A tolerância e a dependência do álcool estão associadas ao sistema endocanabinóide. Este sistema consiste em receptores canabinóides acoplados a proteínas G e canabinóides endógenos (araquidonil etanolamina e 2-araquidonil glicerol) (Costardi *et al.*, 2015).

Com o tempo, o efeito calmante do álcool demanda doses maiores para se manifestar de forma similar ao início do consumo, e um outro neurotransmissor que acaba sendo afetado é o glutamato¹²² justamente pelo efeito inibidor da substância em questão. O consumo excessivo e prolongado de etanol pode levar a um aumento considerável de receptores glutamatérgicos dentro do hipocampo, área crucial para a memória e relacionada também com a ocorrência de crises convulsivas (quando danos nessa área cerebral surgem) (CISA, 2004). No processo de abstinência, os receptores deste neurotransmissor se tornam mais ativos, o que pode levar a crises convulsivas e à AVC.

Quando há níveis elevados de glutamato, os neurônios respondem de forma específica mas, em suma, essa alta concentração provoca aumento da presença de Ca^{2+} , o que leva à morte neuronal e, conseqüentemente, degeneração do tecido nervoso (Lima *et al.*, 2007). Quanto a isso, destaca-se que o acamprosato tem sido apontado como co-agonista parcial do receptor NMDA, uma vez que há indícios de que tal medicação influencie na redução da recaptação de cálcio; processo induzido naturalmente pelo glutamato nos neurônios. O resultado é uma supressão das respostas condicionadas ao etanol, ao menos é o que se observa em animais dependentes (Castro; Baltieri, 2004).

Independentemente do fármaco cogitado pelo profissional de saúde no tratamento de seu paciente, é importante se considerar que pesquisas neuropsicológicas com exame de imagem mostram que um trio de redes neurais específico é consideravelmente mais vulnerável: a rede frontocerebelar (relacionada ao controle do equilíbrio); frontolímbico (envolvido em processos mnemônicos, motivacionais e de autoconsciência); e a porção frontoestriada (incumbida de regular emoções, gerenciar o sistema de recompensa, e outras funções) (Corral, 2023). Apesar dessa noção, há carência de estudos que descrevam detalhadamente a ação do álcool no organismo.

Ainda precisa ser estudada, por exemplo, a atuação de vias de neurotransmissão em “[...] 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, p. 40). De qualquer forma, justamente pelo fato de o mecanismo de ação do álcool não ser tão simples quanto o de outras substâncias psicoativas é que deve haver maior conscientização sobre seu consumo. No entanto, novamente se faz necessário pontuar a falta de clareza entre as fontes.

¹²² Neurônios glutamatérgicos perfazem cerca de 80% da população total de neurônios do córtex cerebral, de modo que o referido aminoácido deve possuir um papel importante na fisiologia do SNC (Lima *et al.*, 2007, p. 29).

Isso porque embora haja artigos explicando que o etanol, diferentemente de drogas como a cocaína, não assume o papel de neurotransmissor, isto é, não interage diretamente com receptores de GABA, por exemplo, há fontes afirmando que ele na verdade o faz¹²³, onde se detalha que o álcool consegue se ligar aos receptores do ácido gama-aminobutírico no SNC, o que provoca um efeito sedativo¹²⁴, ressaltando-se também que o neurotóxico afeta tecidos como o cardíaco, o hepático e o tireoidiano (O'Malley; O'Malley, 2022). Outro ponto é que os tolerantes ao álcool são vulneráveis a um quadro denominado cetoacidose alcoólica, especialmente durante o aumento das doses.

Essa doença é ocasionada por uma disfunção metabólica normalmente presente em pacientes desnutridos com histórico de alcoolismo¹²⁵. Além dela, há outras consequências patológicas associadas ao consumo crônico-abusivo de álcool, como esteatose hepática, cirrose, hipertensão, hepatite alcoólica e doença renal crônica (DRC). Aliás, dentre as três partes internas do corpo humano mais vulneráveis a efeitos de grande parte das substâncias tóxicas estão: fígado, rim e sistema nervoso. Dada a neuroplasticidade, pode ser que este último possua uma resistência maior aos danos de bebidas alcoólicas, e que boa parte dos demenciados com histórico de etilismo¹²⁶ sofram também de alguma das patologias citadas.

Ademais, indivíduos que sofrem dessa severa doença do fígado acabam tendo coagulopatia em razão da redução, no processo de síntese hepática, de fatores como a coagulação, o que aumenta o risco de hemorragias decorrentes de quaisquer traumas que venham a ser sofridos, a exemplo de quedas ou acidentes automobilísticos, mas também de sangramentos gastrointestinais (tais como aqueles consequentes de gastrite, varizes esofágicas secundárias à hipertensão portal, e outras) (O'Malley; O'Malley, 2022). Isso faz com que abusadores de álcool apresentem risco elevado de hemorragia gastrointestinal.

¹²³ O álcool potencializa os efeitos do GABA agindo diretamente em seus receptores, potencializando seus efeitos inibitórios. Esses efeitos inibitórios incluem sedação, perda de inibições e relaxamento, e podem estar relacionados à produção de certos neuroesteroides, como a alopregnanolona (Costardi *et al.*, 2015, p. 382).

¹²⁴ No caso do uso prolongado de álcool, a regulação negativa dos receptores GABA reduz o número de receptores, evento que explicaria o efeito da tolerância ao álcool, ou seja, o fato de os indivíduos necessitarem de doses mais elevadas de álcool para atingir os mesmos sintomas de inibição, como obtido anteriormente com doses mais baixas. A perda dos efeitos inibitórios e a deficiência do receptor GABA resultam em sintomas de abstinência (Costardi *et al.*, 2015, p. 382).

¹²⁵ Dentre os sintomas estão, pele e boca secas, náuseas, dores abdominais, hálito cheirando à acetona, e até mesmo confusão mental, o que faz lembrar um outro quadro... Delirium. Pode-se então mais uma vez argumentar sobre a dificuldade de se diagnosticar corretamente patologias relacionadas ao álcool sem que sejam aplicados exames complementares para diagnóstico diferencial. Quanto a isso, seria importante saber se a prática de solicitação de exames complementares é comum, tanto no SUS quanto na rede privada, em quadros associáveis ao álcool, mas pode-se hipotetizar que não, especialmente quando, entre os principais sintomas, está o esquecimento.

¹²⁶ Aliás, o uso excessivo de álcool tem realmente sido associado a um maior risco de se desenvolver Doença de Alzheimer (Harwood *et al.*, 2010).

De todo modo, essa complexidade no estudo dos efeitos etílicos no cérebro talvez indique que mesmo a ingestão em doses moderadas podem, após um determinado espaço de tempo, contribuir significativamente para problemas de saúde. Isso se torna mais evidente quando se chega à informação de que, dado o consumo de bebida alcoólica, há significativa influência do etanol na liberação dos principais neurotransmissores presentes no sistema nervoso central: dopamina, serotonina (5-HT), noradrenalina e peptídeos opioides. Tal consequência decorre do fato de que “o etanol ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a liberação dopaminérgica no núcleo accumbens – estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do etanol.” (Zaleski *et al.*, 2004, p. 41).

Logo, se as ações dessa substância podem ser atreladas àquelas de antagonistas do receptor 5-HT₃, pode-se afirmar que talvez a influência do álcool sobre o sistema dopaminérgico estimule diretamente vias serotoninérgicas. Esse ponto tem sido estudado por outros trabalhos que avaliam baixos níveis de 5-HT como fator de risco ao alcoolismo, contribuindo-se assim para uma interessante lista de condições genético-biológicas, onde cada uma delas confere maiores chances de um indivíduo desenvolver um comportamento aditivo em relação a uma substância psicoativa.

Entender como esses fatores funcionam pode ser crucial para profissionais médicos futuramente, no que tange o planejamento de uma terapia para tratamento da SAA¹²⁷, por exemplo. Ademais, lembrando algo que já foi apresentado neste trabalho, “o etanol também influencia o fluxo de cálcio (Ca⁺⁺) através da membrana celular, reduzindo-o, no período de intoxicação, por uma ação nos canais de cálcio do tipo-L. No período de abstinência alcoólica, há um aumento do influxo de Ca⁺⁺ através desses canais, contribuindo para seus sintomas. Esse efeito compensatório pode ser reduzido, em animais de laboratório, pela administração de antagonistas de canal de Ca⁺⁺, como a nifedipina.” (Zaleski *et al.*, 2004, p. 41).

Agora, de forma mais geral e no que concerne especificamente os humanos, sabe-se que, dadas concentrações maiores que 0.35 gramas/100 mililitros de álcool, o indivíduo já pode entrar em coma ou falecer. A Associação Médica Americana considera que 0.04 gramas de álcool/100 mililitros de sangue é uma concentração alcoólica capaz de trazer prejuízos ao indivíduo (CISA, 2004). No entanto, uma pesquisa revelou que em uma amostra final de

¹²⁷ “A síndrome de abstinência aguda do álcool geralmente é superada até o final dos primeiros sete dias de tratamento. É nessa fase que o craving ou ‘fissura’ (desejo intenso em usar a substância) está mais intenso.” (Toffolo *et al.*, 2011, p. 342). “Profissionais de centros de psiquiatria geral costumam ter pouca experiência no manejo de usuários de álcool, ocorrendo o mesmo nos centros de tratamento de dependência química, que se sentem inseguros frente a pacientes graves.” (Alves; Kessler; Ratto, 2004, p. 52).

quase 3 mil pessoas (2.909 participantes), 73,6% fizeram consumo de bebidas alcoólicas, sendo que a média foi de 5,9 g (DP = 9,1g) (Souza *et al.*, 2021). Quanto isso seria por mililitro de sangue?

Talvez seja possível calcular tal dado mediante uma operação matemática simples. Considerando, por exemplo, que um humano adulto tem, em média, 5 litros de sangue (5.000 ml), pode-se dividir 5,9 g por este valor, encontrando-se uma concentração de 0,00118 g/ml. Tendo em vista que a medida desejada aqui é g por ml sanguíneo, tem-se que 5,9 g está para 5.000 ml assim como “x” estaria para 100 ml, e esta regra de 3 levaria a 0,118 g/100ml, o que excede o valor mínimo estabelecido pelo AMA de 0,04 g (CISA, 2004).

Se isso puder ser confirmado também a nível nacional e até global, talvez políticas públicas que abordem essa problemática finalmente surjam em quantidades mais significativas. De todo modo, voltando-se à referida pesquisa, tem-se que os participantes acima do peso, quando comparados aos que não estavam nesta condição, acabaram apresentando frequências maiores de consumo etílico entre um e quatro dias em escala semanal, bem como maiores médias de ingestão alcoólica diária. Isso inclui cerveja, vinhos e bebidas destiladas¹²⁸ (Souza *et al.*, 2021).

¹²⁸ “Analisando os tipos de bebidas, o consumo médio diário de cerveja foi de 76,2 ml (DP = 22,6 ml); o de vinhos foi de 16,1 ml (DP = 5,0 ml); e o de destiladas foi igual a 2,9 ml (DP = 1,6 ml).” (Souza *et al.*, 2021, p. 4.838).

8 JUSTIFICATIVA

Alguns afirmam que, em comparação global, o Brasil é um dos 10 países com maior população de idosos, e é possível encontrar estimativas que indicam um futuro no qual o Brasil terá a quinta população mais idosa por volta de 2030 (Jornal da USP, 2019). Poucos anos atrás, estimou-se que 3 milhões de brasileiros desenvolveriam demência¹²⁹, e que a cidade de Fortaleza, no nordeste do país, teria por volta de 23 mil dementados (Tavares Júnior *et al*, 2021). Entre as formas mais comuns da doença está o Mal de Alzheimer¹³⁰, que pode ser influenciado por vários fatores, incluindo o alcoolismo.

Embora sua influência na neurodegeneração seja ainda alvo de debates, segundo Garcia e Freitas (2015), em 2012, 3,3 milhões de mortes tiveram como causa atribuída o consumo de álcool, correspondendo a 5,9% de todas as mortes naquele ano. Ademais, a absorção do etanol ocorre majoritariamente no trato gastrointestinal por difusão passiva. Por se tratar de uma substância anfipática¹³¹ (hidrofílica e lipofílica ao mesmo tempo, tal como o detergente), ela é então capaz de penetrar facilmente as membranas celulares e a barreira hematoencefálica, a partir da qual seus estragos podem ser inúmeros.

“O cérebro e os pulmões por serem órgãos altamente vascularizados recebem doses iniciais de álcool mais rapidamente (Mullen, 1977)” (Teza, 2017, p. 29), e já na década passada, houve pesquisas que apresentaram dados preocupantes sobre o consumo de álcool, como a relatada no texto *História, cultura e moralismo na mesa do bar*, onde se informa que, ao todo, 12 milhões de homens e 5 milhões de mulheres estão em dependência alcoólica, levando a uma estimativa de que 10% da população global já estava dependente dessa substância considerada a terceira maior causa de morte no mundo (Morais, 2011).

Por mais que muitas culturas, de certa forma, desestimulem a visão de que bebidas alcoólicas são “venenos”, diversos estudos vêm mostrando o quanto elas podem ser

¹²⁹ Fontes antigas descrevem demência como forma de insanidade (*deliria*) ou perda total da faculdade de pensar e até imbecilidade de intelecto, onde as ideias são incoerentes, configurando então incapacidade de raciocinar. Outro ponto é que afirmava-se que a mania e melancolia poderiam acarretar tal quadro em estados mais graves. Ademais, *dotage* é dito como a demência dos que envelhecem (Dunglison, 1856, p. 274).

¹³⁰ A Doença de Alzheimer é a mais comum entre as demências, e ela compreende 50 a 70% dos casos de neurodegeneração demencial. O comprometimento cognitivo leve (CCL) é a fase intermediária do desfecho, e a prevalência dele em pessoas maiores de 65 anos varia de 12 a 18%, sendo que a taxa anual da evolução do quadro vai de 10 a 15%. Em território brasileiro, a taxa de incidência é estimada em 13,2% (Tavares Júnior *et al*, 2021).

¹³¹ O etanol consiste em uma cadeia de dois carbonos e um grupo hidroxila (-OH). Estas características conferem um perfeito equilíbrio hidrofílico-hidrofóbico que, aliado ao baixo peso da molécula, garante uma imensa capacidade de difusão e distribuição em todos os fluidos e tecidos corporais, favorecendo a sua partição no sistema nervoso central (SNC) (Costardi *et al.*, 2015, p. 381).

extremamente prejudiciais ao organismo, trazendo à tona doenças antes não tão conhecidas por sua associação com tais substâncias. Embora ainda haja muito a se elucidar sobre os efeitos citotóxicos do álcool, é importante analisar suas complicações observadas em pesquisas epidemiológicas e clínico-laboratoriais, em busca de explicitar o potencial¹³² do álcool quanto ao desenvolvimento demencial.

Fato é que, sem uma grande variedade de pesquisas a respeito do álcool e seu potencial neurodegenerativo, haverá pouco incentivo a políticas públicas que reconheçam a existência de patologias associadas à substância; promovam conscientização sobre bebidas alcoólicas; fortaleçam os serviços do CAPSad em todo o país, e regulem o consumo ético pelo estabelecimento de normas mais rígidas relacionadas à saúde e à segurança coletivas. No entanto, culturalmente, as mudanças talvez só aconteçam se acompanhadas de uma desnormalização da substância em questão.

De todo modo, a importância da revisão bibliográfica feita no presente trabalho está no fato de que não há muitas revisões que reúnam os fatores associados à demência alcoólica e que consigam ainda identificar suas prevalências. As condições que fornecem risco maior ao quadro demencial em questão são cruciais à análise do tema, já que a DA é pouco reconhecida enquanto diagnóstico e ainda menos enquanto demência. Como o álcool consegue estar ligado até mesmo à causalidade dos fatores associados, à medida em que prejudica a absorção de vitaminas, por exemplo, estudar os fatores relacionados à referida doença pode evidenciar o quanto a substância assume o papel de causa primária do quadro.

Dado que o etanol é amplamente consumido, a demência alcoólica, mesmo quando presente junto à cirrose hepática e quaisquer outros problemas comumente provocados pelo alcoolismo, pode não ser tão rara como se encontra nos poucos estudos que se debruçam sobre o assunto. Entretanto, isso se torna indiferente frente a tantas associações do álcool com condições como hipovitaminoses e anemias, ambas temáticas que deveriam ser de interesse à saúde pública. Afinal, como políticas nesse âmbito serão possíveis para a DA e seus fatores de risco se a relação entre eles não for bem evidenciada?

¹³² “Estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes tratados na rede primária apresentam um padrão de uso de álcool considerado abusivo ou de alto risco. Essas pessoas têm seu primeiro contato com os serviços de saúde por intermédio de clínicos gerais, que raramente detectam a presença de acometimento por tal uso (por uma série de razões, que vão desde as más condições de trabalho até a formação técnica deficiente), o que tem repercussão negativa sobre as possibilidades de diagnóstico e tratamento.” (Alarcon, 2012, p. 132).

9 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica narrativa acerca dos fatores associados à demência alcoólica em estudos realizados no Brasil.

10 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa de literatura a partir de uma variedade de artigos encontrados no acervo da Biblioteca Eletrônica Científica Online e da Biblioteca Virtual em Saúde, e antes de maiores explicações, é importante destacar aqui que no DSM III, publicado em 1980, a demência alcoólica tem o nome “Demência Associada ao Álcool”, e no DSM IV esse nome é mantido, mas no DSM V ele foi modificado, tornando-se então: “Transtorno Neurocognitivo Maior ou Leve Induzido por Substância/Medicamento (627)”. Já na CID-10, o nome é “Degeneração do sistema nervoso devido ao álcool (G31.2)” e a CID-11 fornece informações apenas sobre “Distúrbios Devido ao Uso de Álcool (6C40)”

Dito isso, e partindo para a explicitação dos métodos adotados, tem-se que as buscas por bibliografia foram feitas entre maio e junho do ano de 2024 e compreenderam materiais publicados entre 1980 e 2023. Quanto à parte prática da busca, os critérios de inclusão foram quantitativos e epidemiológicos de origem brasileira e publicados em português e inglês. Os de exclusão foram: estudos de caso, pesquisas totalmente qualitativas, artigos de opinião, revisões bibliográficas, obras que analisam ficção etc. Ademais, a partir de consulta no DECS (Descritores em Ciências da Saúde), considerou-se o seguinte:

- *Demência; dementia; demencia;*
- *Abstinência de Álcool; alcohol Abstinence; abstinencia de Alcohol;*
- *Consumo excessivo de bebidas alcoólicas; binge drinking; consumo excesivo de bebidas alcohólicas;*
- *Alcoolismo; alcoholism; alcoholismo;*
- *Psicoses alcoólicas; psychoses, alcoholic; psicosis alcohólicas;*
- *Delirium por abstinência alcoólica; alcohol withdrawal delirium; delírio por abstinencia alcohólica;*
- *Transtorno amnésico alcoólico; alcohol amnestic disorder; trastorno amnésico alcohólico;*
- *Síndrome alcóolica de korsakoff; alcoholic korsakoff syndrome; síndrome alcohólico de korsakoff;*
- *Neuropatia alcoólica; alcoholic neuropathy; neuropatía alcohólica.*

De forma geral, isto é, para além da revisão bibliográfica em si, os materiais de análise considerados para o presente trabalho foram livros; artigos científicos; websites; artigos de

opinião; monografias; teses; matérias jornalísticas; manuais técnico-profissionais (ex: DSM), escalas de mensuração neuropsiquiátrica e/ou psicológicas, códigos internacionais (ex: CID), guias e legislações. Quanto aos descritores utilizados na busca por estudos que serviriam à revisão, trabalhou-se cada um deles da seguinte forma:

- *Demência AND Alcoolismo OR Psicoses alcoólicas OR Síndrome alcóolica de korsakoff OR Neuropatia alcoólica*
- *Consumo excessivo de bebidas alcoólicas OR Abstinência de Álcool OR Transtorno amnésico alcoólico OR Psicoses alcoólicas OR Delirium por abstinência alcoólica*
- *Demência AND Síndrome alcóolica de korsakoff OR Transtorno amnésico alcoólico OR Neuropatia alcoólica*
- *Demência AND Delirium por abstinência alcoólica OR Alcoolismo*

Por último, faz-se necessário destacar que, a fim de facilitar a compreensão sobre o quanto foi obtido, em termos de estudos e informações, construiu-se, a partir dos bancos de dados, um fluxograma. Na parte referente aos resultados, ele é apresentado juntamente com tabelas onde se expõe características gerais, e outras onde se destacam conclusões marcantes de cada artigo. Quanto ao período de leitura, os estudos obtidos foram baixados e armazenados em pastas do Google drive para um acesso mais rápido.

Por último, há que se destacar que se optou por dividir o grupo de artigos selecionados em metades para que se pudesse comentá-las destrinchadamente, em matéria de suas características e contribuições. Logo, a tabela onde são explicados os resultados mais relevantes de cada artigo, também seguiu essa lógica. Complementarmente, números foram atribuídos para cada produção científica selecionada em busca de facilitar a compreensão das tabelas, visto que a formatação referencialista aos autores levaria o recurso tabelar a não caber adequadamente na página.

11 RESULTADOS

11.1 ANÁLISE GERAL DO FLUXOGRAMA

Notou-se uma grande quantidade de artigos relacionados a cuidadores de pessoas com demência mesmo após a aplicação de diversos filtros. Outros estudos mencionavam apenas uma vez, ou poucas, a palavra “álcool”. Por isso não contribuíram tanto para a temática do trabalho, sendo então desconsiderados. Observou-se também que estudos sociodemográficos e transversais ficaram entre os tipos mais úteis, especialmente quanto à “desnutrição”. Aliás, tópicos como esse tiveram que ser amplamente apresentados e discutidos no presente trabalho em razão da sua notável associação com a demência alcoólica.

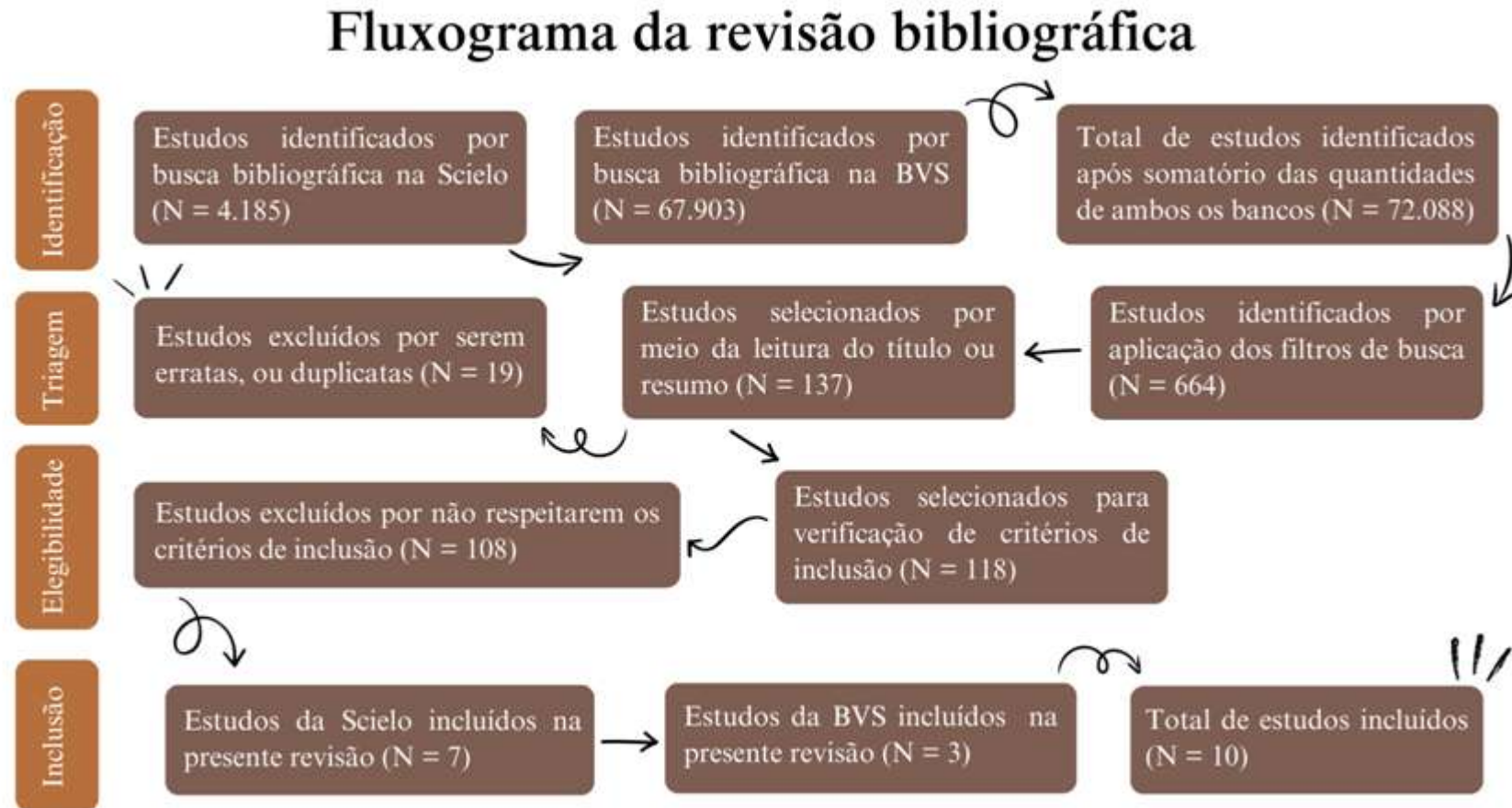
Tal relação parece ser cientificamente sustentável, frente ao fato de que na revisão executada aqui, pesquisas que abordaram esses tópicos apareceram em certa quantidade após a aplicação de descritores, os quais, em sua maioria, contavam com termos exclusivamente relacionados ao álcool. De todo modo, no que se refere à avaliação da qualidade dos estudos encontrados durante a revisão bibliográfica, o processo de seleção foi, inicialmente, feito por meio do uso da Biblioteca Eletrônica Científica Online e da aplicação do primeiro descritor, o qual fora previamente citado junto aos outros na seção em que foram explicitados os métodos.

Reforça-se então que foram considerados 4 descritores, embora o quarto não tenha rendido materiais utilizáveis em ambos os bancos de dados e o terceiro não tenha fornecido materiais úteis quando aplicado à Biblioteca Eletrônica Científica Online, além de que o fluxograma a ser exposto nesta seção foi construído através da versão gratuita do Canva. Ademais, devido ao grande número de artigos remanescentes, em algumas ocasiões, após a aplicação dos descritores e filtros básicos (ex: idioma dos artigos; ano de publicação), decidiu-se, para alguns casos, a delimitação de artigos provindos de revistas específicas.

Um exemplo disso foi que, para o primeiro descritor, na Biblioteca Eletrônica Científica Online, foram aceitas publicações dos seguintes veículos científicos: Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Jornal Brasileiro de Psiquiatria, Ciência & Saúde Coletiva, e Archives of Clinical Psychiatry (SP). Dada a clara redução no número de estudos que essa decisão provocou, repetiu-se o processo de forma similar para quase todo o restante da procura. Já para o segundo descritor, neste mesmo banco de dados, a filtragem contemplou a Revista Brasileira de Epidemiologia e a Revista de Saúde Pública, em conjunto com todos os demais supracitados, com uma única exceção: Archives of Clinical Psychiatry.

Finalmente, na Biblioteca Virtual em Saúde, apenas o terceiro descritor rendeu materiais utilizáveis. O primeiro não contribuiu com nenhum artigo novo, bem como o quarto. Já o segundo, quando aplicado, não forneceu nada. Portanto, ignorando-se os demais descritores, prosseguiu-se com uma avaliação da qualidade dos estudos encontrados pelo terceiro recurso descritivo. Por último, nesse processo de procura por pesquisas, como já havia sido mencionado, construiu-se um fluxograma para exibir um resumo das etapas de avaliação qualitativa, reunindo-se os resultados da busca realizada em ambos os bancos de dados considerados.

Figura 3 - Fluxograma da busca bibliográfica



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados

Características dos estudos selecionados a partir de busca bibliográfica				
Número do artigo	Autores	Ano de publicação	Instrumento utilizado	Tipo de estudo
1	Pereira, X. de B. F. <i>et al.</i>	2020	MEEM, EDG e MAC-Q	Transversal
2	Santos, C. de S. dos .; Bessa, T. A. de .; Xavier, A. J.	2020	Dados de prontuário	Transversal
3	Sousa, N. D. S. <i>et al.</i>	2016	MMSE, Escala de Depressão Geriátrica Abreviada, Escala de Lawton, Miniavaliação Nutricional, e teste Time Get Up and Go	Transversal
4	Moura, E. C.; Malta, D. C.	2011	Dados secundários (VIGITEL)	Observacional Transversal
5	Toffolo, M. C. F. <i>et al.</i>	2011	MMSE, Software PASW, Teste exato de Fischer, Teste não paramétrico de Wilcoxon, e Teste U Mann-Whitney.	Longitudinal

Fonte: Elaboração própria.

A tabela acima mostra a primeira metade dos artigos selecionados na presente revisão bibliográfica, e por ela já é possível observar a forte presença de estudos transversais no grupo de pesquisas. Dentre os instrumentos mais utilizados está o MMSE (sigla em inglês) ou MEEM (Mini-Exame do Estado Mental). O período de publicação acabou contemplando pesquisas publicadas de 2006 a 2020, como será melhor apresentado adiante, mas, a partir do recurso tabelar em referência aqui, pode-se observar que houve mais artigos em 2020 e 2011.

A variedade temática pode ser percebida pelos testes utilizados, já que em alguns houve aplicação de testes cognitivos e em outros foram aplicadas até mesmo avaliações nutricionais, o que por si só faz inferir uma abordagem interdisciplinar para com a saúde, de forma geral, e principalmente para com o cérebro. O uso de escalas talvez tenha auxiliado no entendimento dos resultados desses estudos, e aliás, dado o fato de que houve, entre os artigos dispostos nessa primeira metade, um estudo observacional transversal, é importante discorrer rapidamente sobre as características desse tipo específico de pesquisa.

Um estudo observacional transversal seria aquele que busca analiticamente pela prevalência de uma doença, transtorno, síndrome ou condição, por exemplo, em uma população específica durante um momento delimitado. A coleta de dados é realizada em um breve período, e, portanto, pode compreender alguns meses apenas ou pouquíssimos anos. Nesse modelo de pesquisa, o responsável por ela (pesquisador) não estabelece interações diretas com a amostra, sendo esta comumente heterogênea em termos sócio-demográficos.

O modelo em questão é muito utilizado por cientistas focados em estudar a saúde a nível populacional, dado que ele pode evidenciar quais são os grupos de maior risco a determinados desfechos. No entanto, quando se junta “observacional” com “transversal”, uma limitação recorre da presença deste último tipo citado, frente ao fato de que um estudo seccional (seu sinônimo) não consegue, por exemplo, abranger vulnerabilidades anteriores à coleta de dados e que podem ter contribuído para o que foi observado pelos pesquisadores.

Voltando-se à tabela, dados secundários foram utilizados em uma certa parcela dos estudos. Adianta-se inclusive que, embora não tenha sido possível encontrar, através desta revisão, uma prevalência de demência alcoólica, um estudo encontrado separadamente apontou uma prevalência de 1,4% (Ferreira Silva Sakai *et al.*, 2014). Apesar disso, houve outros achados importantes que precisam ser ainda expostos.

Tabela 2 - Características dos estudos selecionados

Características dos estudos selecionados a partir de busca bibliográfica				
Número do artigo	Autores	Ano de publicação	Instrumento utilizado	Tipo de estudo
6	Sousa, T. F. de .; José, H. P. M.; Barbosa, A. R.	2013	Dados secundários (MONISA), e aplicação de questionário Isaq-A	Transversal
7	Machado, Í. E. <i>et al.</i>	2017	Dados secundários (Pesquisa Nacional de Saúde)	Transversal
8	Lopes, M. A.	2006	MMSE, FOME, IQCODE, CAMDEX, CDR, B-ADL / ADL-IS	Observacional Transversal
9	César, K. G.	2014	IQCODE, Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo, MEEM etc	Populacional
10	Pimenta, F. A. P. <i>et al.</i>	2013	MEEM	Transversal com grupo controle

Fonte: Elaboração própria.

A tabela acima mostra um período de publicação que foi de 2006 a 2017, com dois dos cinco artigos dispostos acima tendo sido publicados em 2013. Também se observa novamente que o MEEM ou MMSE esteve entre os mais utilizados pelas pesquisas selecionadas, bem como a forte presença de estudos transversais. Além disso, apesar da quantidade de siglas, é possível compreender que a seleção de pesquisas apresenta certa variedade de dados, no sentido de ter sido adotada uma abordagem multidisciplinar em muitas delas.

Tal item é importante de ressaltar, pois foi o que possibilitou muitas correlações com o tema central, juntamente com a identificação de fatores de risco de alto impacto para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo e demência, incluindo, muitas vezes, o alcoolismo, a desnutrição, e até a anemia. Aliás, frente ao fato de que será ainda apresentado o local de estudo de todos os artigos selecionados, é relevante compreender também fatores sócio-demográficos trazidos por alguns dos artigos dispostos acima.

Primeiramente, “a região mais ‘envelhecida’ é a região sudeste, com 9,3% de idosos, e a mais ‘jovem’ é a região norte, com 5,5%. Os estados mais ‘velhos’ são Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Paraíba, com 10,7, 10,5 e 10,2% de idosos, respectivamente, e os estados mais ‘novos’ estão todos na região norte, Roraima, Amapá e Amazonas, com 4,0, 4,1 e 4,9% de idosos, respectivamente (FIBGE, 2002).” (Lopes, 2006, p. 1). Percebe-se então que a possibilidade de alguns estados terem maiores prevalências de demência pode se dar por inúmeros aspectos: urbanismo, índice criminal, entre outros.

À finalidade de compreender tais temáticas, é que estudos como o de César, K. G., 2014, isto é, do tipo populacional, são extremamente importantes e adequados. Esse modelo de pesquisa, também conhecido como demográfico, dedica-se ao estudo de características das populações humanas, analisando aspectos que podem ser estratificados por faixa etária, sexo, raça/cor etc. A partir de tais análises é possível tecer interpretações sobre a qualidade de vida de uma sociedade, o que auxilia no desenvolvimento de políticas públicas.

Nesse tipo de pesquisa, é comum que se utilizem censos demográficos, por exemplo, recursos comumente produzidos pelo IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. De todo modo, voltando à tabela apresentada, pode-se perceber mais uma vez a presença de estudos que se utilizaram de dados secundários, e que eles se limitaram, geralmente, a inquéritos populacionais. Por último, nota-se uma peculiaridade: um estudo transversal com grupo controle, embora, convencionalmente, este modelo não tenha grupos assim.

Tabela 3 - Detalhes dos estudos selecionados

Detalhes dos estudos selecionados a partir de busca bibliográfica				
Número do artigo	Local de estudo	Estado ou região	Amostra	População de interesse
1	Município de Campina Grande	Paraíba	420	Pessoas de 60 anos ou mais cadastrados na ESF
2	Ambulatório de memória da Unisul	Santa Catarina	287	Pessoas de 60 anos ou mais
3	Município de Mossoró	Rio Grande do Norte	818	Pessoas de 60 anos ou mais residentes na área de abrangência de quatro UBSs selecionadas
4	-	-	54.369	Residentes das capitais de estados brasileiros, incluindo o Distrito Federal
5	Centro de Atenção Psicossocial de álcool e drogas (CAPSad), Ouro Preto	Minas Gerais	21	Pacientes alcoolistas em tratamento entre 25 e 64 anos

Fonte: Elaboração própria.

Através da tabela acima, compreende-se que a amostra da primeira metade dos artigos selecionados variou de 21 a mais de 54 mil pessoas. Já quanto ao local dos estudos ou região onde foram realizados, percebe-se mais uma vez certa variedade, dado que o primeiro foi feito na Paraíba, o segundo em Santa Catarina, o terceiro no Rio Grande do Norte, o quarto teve abrangência nacional, e o quinto se deu em Minas Gerais. Ademais, em comparação com o que foi apontado anteriormente por meio da citação de Lopes, M. A., 2006, nota-se coerência.

Isso porque foram abordadas algumas das regiões que provavelmente teriam populações com maior presença de idosos. Interessante também ter havido, entre os estudos, um artigo cuja abordagem sobre o tema demência contemplou um Centro de Atenção Psicossocial de

álcool e drogas (em MG). Este teve como população de interesse indivíduos alcoólatras em tratamento no CAPSad em questão, localizado no município de Ouro Preto, e que por isso teve a menor amostra dentre as produções científico-textuais selecionadas.

Já o artigo de número 4 teve uma grande amostra. Por ter tido abrangência nacional, a faixa etária considerada nela para análise foi igualmente extensa. Observa-se, no entanto, que, de forma geral, os grupos etários de interesse foram similares entre os estudos, além de que a maioria avaliou exclusivamente indivíduos senis, algo que não contrasta com o senso comum de que a demência e comprometimentos cognitivos estão muito associados ao envelhecimento.

Em completo contraste, o artigo 5, referente ao CAPSad apresentou uma exceção significativa ao estudar uma faixa etária mais ampla, entre 25 e 64 anos. Esse foco diversificado ilustra a amplitude do pequeno grupo de estudos selecionados, os quais, apesar de diferentes em abrangência e população de interesse, contribuem, até certo ponto, para uma visão ampla das condições cognitivas em diferentes faixas etárias e contextos sociais. Outro aspecto relevante que pode ser destacado aqui por último, a partir da Tabela 3, é a diversidade dos contextos em que os estudos foram conduzidos.

Enquanto quatro artigos focaram em ambientes urbanos e capitais, como o caso do estudo de abrangência nacional já mencionado, o artigo de número 3 traz uma abordagem mais interiorana, embora ainda urbana, voltada para uma área de cobertura operacional de UBSs em Mossoró, no Rio Grande do Norte. Essa variação geográfica permite uma comparação interessante entre grandes centros urbanos e contextos mais restritos, possibilitando uma avaliação das disparidades nas condições de saúde.

Tabela 4 - Detalhes dos estudos selecionados

Detalhes dos estudos selecionados a partir de busca bibliográfica				
Número do artigo	Local de estudo	Estado ou região	Amostra	População de interesse
6	Universidade pública	Nordeste	1.084	Estudantes universitários
7	26 estados brasileiros e no Distrito Federal	-	60.202	Pessoas de 18 a 65 anos ou mais
8	Município de Ribeirão Preto	São Paulo	1.145	Pessoas com 60 anos ou mais
9	Centro especializado em atendimento a idosos pelo SUS no Município de Tremembé	São Paulo	630	Pessoas com 60 anos ou mais
10	Serviço de Geriatria no Município de Belo Horizonte	Minas Gerais	424	Idosos com queixas de alterações cognitivas ou alterações observadas por seu cuidador

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 4 demonstra uma variação considerável no tamanho amostral entre os estudos incluídos nessa segunda metade. O estudo com a maior amostra, correspondente ao artigo de número 7, teve mais de 60 mil pessoas, distribuídas por 26 estados brasileiros, além do Distrito Federal. Analisaram-se indivíduos de 18 a 65 anos ou mais, o que reflete um interesse em observar condições cognitivas em larga escala, tanto em jovens adultos quanto em idosos.

Em contraste com essa pesquisa, o artigo 10, por exemplo, apresentou amostra significativamente menor, contemplando 424 pessoas e se concentrando em idosos com queixas cognitivas em Belo Horizonte, Minas Gerais. Aliás, quando se trata de localização,

embora tenha sido possível notar determinada variedade, a maioria dos estudos foi realizada em centros sanitários especializados ou em universidades, ao menos pela análise da tabela acima. Destaca-se então uma certa concentração de investigações, na presente revisão bibliográfica, que se deram em ambientes acadêmicos ou de serviços de saúde.

Ademais, o estudo de número 7, de abrangência nacional, não foi o único dentre todos a considerar dados de todas as regiões do Brasil, mas nessa tabela realmente apenas ele teve essa característica e, de modo geral, essa notória variação de local de estudo contribui para uma melhor compreensão das diferenças regionais e institucionais no tratamento e análise de questões cognitivas, sobretudo no que se refere à demência e a comprometimentos neurológicos. Bem, um outro ponto a ser explicitado é a diferença nas populações de estudo.

Na tabela, enquanto os artigos 8, 9 e 10 predominantemente focaram em idosos, o artigo 6 investigou estudantes universitários no Nordeste do Brasil, totalizando 1.084 participantes. Com isso, amplia-se o escopo do tema central para além das populações senis, apesar das diferenças de objeto de estudo entre os artigos selecionados, possibilitando a busca por uma compreensão mais ampla de fatores cognitivos que podem aparecer mesmo em estágios iniciais da vida adulta.

Esse contraste etário entre os artigos ajuda ainda a diversificar as perspectivas sobre a saúde cerebral nas várias fases de vida classificáveis. Além disso, a partir do recurso tabelar em referência aqui, observa-se também que os estudos, em boa parte, foram conduzidos em estados do Sul ou do Sudeste. O artigo 9, por exemplo, realizado no município de Tremembé, interior de São Paulo, focou em 630 idosos. Tal recorte refletiu a urgência de determinadas mudanças nos serviços públicos de saúde quanto ao suporte a idosos com e sem comprometimentos neurais, como será visto melhor a seguir.

Tabela 5 - Contribuições marcantes dos estudos selecionados

Prevalências e resultados mais importantes				
Número do artigo	Objetivo do estudo	Prevalência	Fatores associados	Principais resultados
1	Prevalência de anemia	12,5%.	Idade, demência e comprometimento de memória estiveram relacionados com CH.	UBSFs devem incluir a avaliação do aspecto cognitivo para idosos.
2	Níveis de vitamina D entre idosos dementados	Os 16,7% dementados tinham média 21,9 ng/mL	Vitamina D, depressão, hipertensão arterial e idade acima dos 80 anos, estiveram associados à demência	O aumento de uma unidade de vitamina D (ng/mL) reduz a chance de demência em 8%.
3	Prevalência de DC	65,9%	Alta prevalência de DC associada à idade, escolaridade, capacidade funcional e estado nutricional	36,1% da amostra estava desnutrida ou sob risco para desnutrição
4	Consumo de álcool na população	38,1%	A maior prevalência de consumo de álcool entre jovens pode ser preocupante	Há poucos estudos brasileiros sobre consumo de bebidas alcoólicas em adultos
5	Consumo de doces para lidar com a fissura	90%	Mulheres abstinentes e não abstinentes ganharam peso, mas o mesmo não ocorreu integralmente com os homens.	Alcoolistas que conseguiram se abster tiveram menor fissura ao consumir alimentos ricos em carboidratos.

Fonte: Elaboração própria.

A tabela 5 resume as principais contribuições da primeira metade dos artigos incluídos na presente revisão bibliográfica, abordando as mais marcantes prevalências e/ou médias encontradas, bem como fatores associados aos resultados de cada estudo. No artigo 1, por exemplo, destaca-se a prevalência de anemia em idosos como um fator relevante no contexto

da pesquisa em questão. Ela demonstrou que idade, demência e comprometimento de memória estavam fortemente relacionados ao quadro anêmico.

Além disso, o resultado selecionado como principal apontou a importância da inclusão de avaliações cognitivas em UBSFs, sugerindo a necessidade de uma abordagem mais abrangente na atenção ao idoso. Outro aspecto importante diz respeito aos níveis de vitamina D em senis demenciados, algo que foi discutido no artigo 2. Observou-se uma prevalência elevada de hipovitaminose D na amostra, bem como depressão e hipertensão arterial, além de idade acima dos 80 anos, como fatores associados à demência.

Uma contribuição marcante advinda desse estudo foi a indicação de que o aumento dos níveis dessa vitamina específica pode reduzir em 8% as chances de um indivíduo desenvolver um quadro demencial. Tal dado fornece uma perspectiva muito interessante sobre a relação entre nutrição e saúde cognitiva, devendo ela ser profundamente considerada em medidas públicas que visem a qualidade de vida dos idosos brasileiros frente ao fato de que muitas pessoas podem enfrentar insegurança alimentar neste país.

Já o artigo 3 trouxe uma análise detalhada sobre a prevalência de déficit cognitivo (DC) entre idosos, associando tal fator à idade, escolaridade, capacidade funcional e estado nutricional. Os resultados indicaram que uma parcela significativa da amostra (36,1%) estava desnutrida ou ao menos em risco de desnutrição, ressaltando a importância de intervenções nutricionais como parte do cuidado integral ao idoso com comprometimento cognitivo. Por fim, o artigo 5, de forma geral, analisou a capacidade de lidar com fissuras, por exemplo.

Revelou-se que 90% dos avaliados consumiram doces como forma de resistir à vontade de se drogar, mostrando-se ainda que mulheres, tanto abstinentes quanto não abstinentes, subiram de peso. No entanto, enquanto homens abstinentes tiveram um pequeníssimo ganho, homens não abstinentes perderam peso. Isso indica que o consumo de carboidratos ricos em açúcar atua como um mecanismo de compensação (ou “*coping*”), especialmente entre mulheres, em contextos onde se precisa lidar com os sintomas da abstinência, destacando a importância de acompanhar os hábitos alimentares durante o processo de recuperação.

Tabela 6 - Contribuições marcantes dos estudos selecionados

Prevalências e resultados mais importantes				
Número do artigo	Objetivo do estudo	Prevalência	Fatores associados	Principais resultados
6	Consumo de bebidas alcoólicas entre estudantes universitários	41,3%	Consumo insuficiente de frutas e hortaliças foi mais comum entre estudantes homens.	81,2% apresentaram consumo insuficiente de frutas, e 57% de hortaliças
7	Relato de UEE de álcool (mulheres e homens)	51,5% e 55%	Homens consomem mais álcool	A prevalência de uso recente de álcool foi de 26,5%, 14,4% em mulheres e 38,1% em homens
8	Taxa de prevalência de diagnóstico de CC	21,9%	18,8% dos casos de (CCF) correspondiam a alcoólatras	Transtornos cognitivos estiveram associados à dependência alcoólica
9	Prevalência de comprometimento cognitivo sem demência (CCSD)	19,5%.	Demência esteve associada a baixo nível socioeconômico, AVC, transtorno psiquiátrico prévio, etilismo e epilepsia	As prevalências de demência e CCSD foram influenciadas pela idade e pela escolaridade
10	Porcentagem dos que tinham demência e também tinham deficiência de vitamina B12	78,4%	As comorbidades mais frequentes (na DM) foram HA (74,3%), distúrbios do sono (48,3%) e dislipidemia (28,9%)	A relação entre hipovitaminose B12 e ocorrência de DM não foi estatisticamente significativa

Fonte: Elaboração própria.

A tabela acima apresenta um resumo de contribuições marcantes da segunda metade dos artigos selecionados para a presente revisão bibliográfica. O primeiro tópico a ser destacado é a ingestão de bebidas alcoólicas entre estudantes universitários. Os dados mostram que 41,3% dos alunos reportaram uso de álcool, e que o consumo insuficiente de frutas e hortaliças foi mais comum entre homens. Outro ponto é que mais de 80% dos avaliados apresentaram consumo escasso de frutas, enquanto quase 60% tinham o mesmo padrão quanto às hortaliças.

Tal quadro ilustra um comportamento nutricional alarmante associado ao estilo de vida que uma grande parcela dos estudantes universitários apresentaram, especialmente aqueles que consumiam álcool com frequência. Dito isso, um outro estudo disposto na tabela discorre sobre o uso episódico (ou esporádico) excessivo (UEE) de álcool, tanto entre mulheres quanto entre homens, mostrando que as prevalências foram de 51,5% e 55%, respectivamente. Observou-se ainda que homens consumiram mais bebidas que mulheres.

A prevalência de uso recente de álcool foi de 14,4% para este último grupo, o feminino, e de 38,1% para os homens, de modo que a prevalência na amostra total foi de 26,5%. Tais porcentagens reforçam a necessidade de intervenções voltadas para a conscientização de jovens sobre o etilismo. Agora, em relação ao comprometimento cognitivo (CC), um estudo encontrou prevalência de 21,9%, e que 18,8% dos casos de comprometimento cognitivo funcional (CCF) corresponderam a alcoólatras, o que equivale a quase 86% da prevalência.

Tal panorama mostra uma correlação muito considerável entre consumo de álcool e prejuízo neurológico, indicando que pessoas álcool-dependentes possuem risco maior de desenvolver transtornos de ordem cognitiva, o que pode afetar diretamente sua qualidade de vida e sua funcionalidade ou independência. Quanto a isso, um estudo (o de número 9) abordou a relação entre comprometimento cognitivo sem demência (CCSD) e outros fatores, encontrando uma prevalência de 19,5%.

Observou-se ainda que a demência estava associada a baixo nível socioeconômico, acidentes vasculares cerebrais (AVC), transtornos psiquiátricos prévios, etilismo e até epilepsia. Por último, focando-se na demência, o estudo de número 10 encontrou que quase 80% dos dementados tinham deficiência de vitamina B12. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial (HA), distúrbios do sono, e dislipidemia.

11.2 RELAÇÃO ENTRE DEMÊNCIA E DESNUTRIÇÃO, ANEMIA E HIPOVITAMINOSE

Em um dos artigos considerados para a revisão bibliográfica explica-se um estudo transversal que avaliou 818 idosos no município de Mossoró (RN, Brasil), entre 60 e 100 anos de idade, a maioria sendo mulheres (63,3%) de cor branca (63,2%) e idade até 70 anos (51,7%). Grande parte era alfabetizada (71,5%) e sem companheiro (54,6%). Observou-se que 34% dos senis atingiram pontuações compatíveis com depressão e que 36,1% apresentaram desnutrição ou risco de chegar a tal (Pereira *et al.*, 2020). Além disso, menos de 30% do grupo analisado mostrou dependência para atividades instrumentais do cotidiano, e quase 85% apresentou risco elevado para eventos de queda.

Foram calculadas também as odds ratio (OR não ajustada) entre as variáveis de caráter dicotômico, verificando-se que, sempre que há aumento de uma unidade de vitamina D (ng/mL), ocorre também a diminuição da chance de se obter o diagnóstico de demência, precisamente, em 8%. Em outro estudo com idosos franceses demonstrou-se que a deficiência de vitamina D acarretou risco aproximadamente 3 vezes maior de resultar em demência. Além disso, estudos de caso controle também indicaram o quanto demenciados tendem a apresentar menores concentrações de vitamina D em sua circulação sanguínea (Santos e Xavier, 2020).

Entre as complicações de um quadro de hipovitaminose D estão: declínio cognitivo acelerado, pior função executiva, raciocínio mais lento, e prejuízos à percepção visual. De todo modo, partindo-se para outro tópico, em um outro estudo, do tipo transversal e com coleta de dados primários, analisou-se a relação entre anemia e fatores cognitivos em idosos (60 anos ou mais, de ambos os sexos) residentes em Campina Grande, na Paraíba (Brasil), cadastrados na Estratégia Saúde da Família do município em questão. Estabeleceu-se uma amostra proporcional a cada um dos seis Distritos Sanitários da cidade, sendo o conjunto amostral composto por um total de 420 idosos.

A coleta de dados foi executada por três duplas de entrevistadores previamente treinados, e a coleta de sangue foi feita por profissionais habilitados que prosseguiram com as análises em um Laboratório de Análises Clínicas, credenciado e cadastrado no Serviço de Controle e Qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. As variáveis do estudo então foram concentração de hemoglobina e fatores cognitivos, entre os quais estavam: demência, depressão e comprometimento de memória. Esses itens foram estudados por meio de exames padronizados, questionários e escalas.

“No modelo final, foram consideradas aquelas variáveis que apresentaram correlação relevante com a concentração de hemoglobina ($p < 0,05$).” (Sousa *et al.*, 2018, p. 938).

Destaca-se, no entanto, que dos 420 idosos da amostra inicial, 60 foram posteriormente excluídos por não ser possível realizar a coleta sanguínea neles, então no final restaram 360 indivíduos, dos quais 67,2% eram mulheres. A idade variou de 60 a 104 anos, com média de 71,28 anos (DP = 8,93), e se verificou uma prevalência de anemia de 12,5%. Notou-se ainda que “prevalências semelhantes foram encontradas em outros estudos com idosos em diferentes regiões brasileiras, as quais variaram de 11% a 12,8%.” (Souza *et al.*, 2018, p. 938-940).

Constatou-se também que a idade estava relacionada, como fator de risco, com uma menor concentração de hemoglobina, enquanto que o maior Índice de Massa Corporal (IMC) mostrou ser um fator de proteção para com ela. Quanto à pontuação obtida pelo MAC-Q, um dos exames utilizados para verificação de comprometimento cognitivo, notou-se relação negativa com a variável em questão. Então quanto menor a concentração de hemoglobina maior a pontuação no MAC-Q, o qual será melhor explicado em outro momento.

Entretanto, uma análise detalhada do p-valor revelou que equívocos na interpretação dos dados podem ter ocorrido, pois embora algumas variáveis tenham sido descritas como negativa ou positivamente relacionadas com a concentração de hemoglobina, muitas dessas relações não foram estatisticamente válidas. Interpretando o p-valor de cada variável disposta no artigo, dado o resultado de 0,014, conclui-se que há uma associação relevante entre sexo e prevalência de anemia.

Isso significa que a distribuição da anemia entre homens e mulheres é diferente de forma impactante. Já quanto à idade (0,328), constata-se que não há uma relevância na associação entre grupo etário e prevalência do item analisado, então as diferenças observadas entre os grupos etários podem ser atribuídas ao acaso, e o mesmo pode ser dito sobre as variáveis demência (0,236) e comprometimento de memória (0,086). No entanto, o contrário se observa em estado nutricional (0,024).

Portanto, com base nos valores de p apresentados pelo estudo, somente as variáveis "Sexo" e "Estado nutricional" mostraram uma correlação estatisticamente significativa com a prevalência de anemia. Dito isso, em um outro estudo, do tipo transversal com grupo comparativo (controle), analisaram-se algumas comorbidades comumente associadas à demência com idosos atendidos por um centro especializado do Sistema Único de Saúde (SUS); centro este que recebe pacientes da Atenção Primária, e dentre as comorbidades incluídas estava a deficiência de cobalamina.

Notou-se que “a deficiência de folato (3,5%), de vitamina B12 (23,6%) e a anemia (6,2%) foram semelhantes a outros estudos brasileiros, podendo estar associados a fatores

nutricionais e/ou ao uso de medicamentos que possam interferir na absorção dos nutrientes.” (Pimenta *et al.*, 2013, p. 330). A partir dos dados, verificou-se que a hipovitaminose B12 foi mais prevalente no grupo com demência (78,4%) em comparação com o grupo controle (21,6%). Encontra-se aqui então a necessidade de mais estudos para compreender se realmente há uma associação causal entre demência e deficiência de cobalamina.

11.3 RELAÇÃO ENTRE DEMÊNCIA E DEPENDÊNCIA ALCOÓLICA

Um estudo transversal objetivou analisar fatores sociodemográficos possivelmente associados ao consumo recente ou episódico de álcool segundo sexo no Brasil em uma ampla amostra. A base de dados foi da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013. Considerou-se consumo recente todo aquele realizado nos 30 dias anteriores à pesquisa. Foi feita uma análise do tipo descritiva de cada uma das variáveis através do cálculo de frequências absolutas e relativas. Análises bivariadas também foram executadas como o uso do teste χ^2 de Pearson (Machado *et al.* 2017).

Os desfechos analisados foram então uso recente de álcool (nos 30 dias anteriores à pesquisa, independentemente da quantidade) e uso episódico excessivo de álcool, estipulado a partir de um consumo de 5 ou mais doses para o homem e 4 ou mais doses para a mulher, em uma única ocasião, pelo menos uma vez nos 30 dias anteriores ao estudo. Já as características sociodemográficas foram sexo, cor, e faixa etária. Destaca-se que foram inseridos na categoria branca indivíduos de peles branca e amarela, o que pode ser limitante, pois, descendentes de orientais, por exemplo, talvez tenham consumo distinto daqueles com origem latina.

De todo modo, as faixas etárias foram organizadas da seguinte forma: 18 a 24 anos; 25 a 34 anos; 35 a 44 anos; 45 a 54 anos; 55 a 64 anos; e 65 anos ou mais. Já a escolaridade foi dividida em: sem instrução e fundamental incompleto; fundamental completo e médio incompleto; médio completo e superior incompleto; e superior completo. Segundo o estudo, houve uma prevalência de 26,5% para o uso recente de álcool no Brasil, em 2013, sendo 39,2% em homens e 15,2% em mulheres. Houve também proporções maiores em pessoas dentro da categoria branca na faixa específica de 25 a 34 anos, e que possuíam nível superior completo ou pós-graduação, solteiros e moradores de áreas urbanas.

A prevalência do uso episódico excessivo de álcool na população foi de 13,7%: 21,6% entre indivíduos do sexo masculino e 6,6% naqueles do sexo feminino. Notam-se pequenas diferenças entre as categorias de cor, com não brancos apresentando prevalência pouquíssimo maior de uso recente. Observa-se ainda que adultos jovens (especialmente de 25 a 34 anos)

têm uma maior prevalência, tanto de uso recente quanto de uso excessivo, e que a prevalência de uso recente e uso excessivo é mais acentuada entre os de maior escolaridade. O grupo de solteiros também apresenta maior prevalência de uso recente e uso excessivo de álcool.

Houve ainda uma pequena diferença entre áreas rural e urbana, com a área urbana apresentando ligeiramente maior prevalência de uso recente¹³³. Constatou-se também que, entre os homens, os não brancos têm uma prevalência de uso recente de álcool significativamente menor que os brancos, e entre as mulheres, não brancos também têm uma prevalência significativamente menor que os brancos. Outro ponto é que a prevalência de uso recente de álcool é maior entre adultos jovens (18 a 34 anos) e diminui com a idade em ambos os sexos. Ainda sobre a amostra de homens, notou-se que a prevalência de uso recente de álcool aumenta conforme o nível de escolaridade.

Semelhantemente ao grupo masculino, observa-se que, entre as mulheres, a prevalência também aumenta com o nível de escolaridade, sendo maior entre aquelas com ensino superior completo. Ademais, entre os homens, solteiros e separados/divorciados há uma prevalência significativamente maior de uso recente de álcool, tendência similar entre as mulheres, com solteiras e separadas/divorciadas apresentando maior prevalência. No geral, pode-se concluir que tanto entre homens quanto entre mulheres, a prevalência de uso recente de álcool é maior em áreas urbanas do que em áreas rurais.

Notou-se também que a diferença na proporção de uso episódico excessivo entre não brancos e brancos é estatisticamente significativa, tanto para homens quanto para mulheres, com não brancos apresentando uma maior prevalência. Conclui-se então que a proporção de uso episódico excessivo é significativamente maior entre adultos mais jovens (18 a 24 anos), e ela diminui com o avanço da idade, em ambos os sexos. Ademais, a escolaridade também apresenta uma influência relevante na proporção de uso episódico excessivo para a população total, com menor prevalência entre aqueles com superior completo.

Observou-se ainda que os solteiros e separados/divorciados apresentam maior prevalência de uso episódico excessivo em ambos os sexos, e não houve uma diferença relevante entre as áreas rural e urbana para uso episódico excessivo. Entendeu-se ainda que não brancos apresentaram maior prevalência de uso episódico excessivo. Dito isso, em um outro estudo transversal, mais focado na população universitária, objetivou-se estimar as

¹³³ De forma geral, as maiores prevalências de uso recente e uso excessivo de álcool foram observadas entre homens, jovens adultos (especialmente de 25 a 34 anos), pessoas com maior escolaridade e solteiros. Quanto às diferenças observadas em termos de cor da pele e área de residência, pode-se dizer que são menos proeminentes em comparação às outras variáveis.

prevalências de fatores associados aos menores níveis de atividade física, consumo insuficiente de frutas e de verduras, uso excessivo de bebidas alcoólicas e hábito de fumar em estudantes de uma universidade pública no Nordeste do Brasil.

A maior parte dos analisados teve baixa frequência de atividade física no lazer (54,1%), consumo insuficiente de frutas e hortaliças (que variou de 57% a 81,2%), e alta prevalência de etilismo (41,3%) (Sousa; José; Barbosa, 2013). O comportamento de risco mais prevalente foi o consumo diminuto de frutas, que ocorreu mais entre os homens, e o consumo ínfimo de hortaliças também foi mais intenso neste grupo. O mesmo foi observado do mais jovem grupo etário, estudantes sem companheiro e aqueles cuja renda não foi relatada.

A maior prevalência de consumo alcoólico foi observada no grupo masculino e em estudantes cujos dois responsáveis (pais) tinham ensino médio e superior completos. Notou-se ainda que o consumo de álcool era mais predominante entre aqueles cujos estudos se davam no turno da noite. Expostos tais achados e retomando então a análise da associação entre demência e alcoolismo, tem-se que, em um outro estudo, chegou-se à conclusão de que “o etilismo também foi um fator de associação significativo encontrado, podendo ser justificado tanto pelo efeito deletério do próprio etanol, como pelo aumento de risco de eventos cerebrovasculares causado pelo consumo excessivo de álcool¹³⁴.” (César, 2014, p. 88).

Bem, um outro estudo que se relacionou com os assuntos “consumo de álcool” e “demência” em algum nível, visou estabelecer a prevalência de casos clínicos como os do comprometimento cognitivo leve (ou CCL) e comprometimento cognitivo sem demência (CCSD), bem como sua relação com a ocorrência de síndrome demencial entre idosos residentes do município de Tremembé, São Paulo, avaliando-se também a influência de algumas variáveis sociodemográficas sobre esses quadros de saúde neurológica. A pesquisa, portanto, foi do tipo populacional e realizada em fase única.

Quase 40% dos avaliados relataram consumo de bebida alcoólica, e coincidentemente o diagnóstico de demência foi mais comum entre os etilistas crônicos (30%), bem como na de ex-etilistas (38,2%). “Destacou-se que quanto mais o indivíduo consumia bebida alcoólica, maior era a prevalência de demência, mas, no entanto, não houve aumento da prevalência de CCSD proporcional ao consumo etílico.” (César, 2014, p. 59). Concluiu-se também que a presença de síndrome demencial apresentou associação estatisticamente significativa com as

¹³⁴ “Em revisão recente de demência relacionada ao álcool, foi concluído que ainda não está claro qual o nível de consumo representaria um risco, mas poderia haver recuperação cognitiva se a abstinência fosse mantida.” (César, 2014, p. 88).

seguintes variáveis: baixo nível socioeconômico, acidente vascular cerebral, transtorno psiquiátrico prévio, etilismo e epilepsia.

Ademais, um ponto unânime entre as pesquisas é a idade, apesar de algumas faixas etárias parecerem distintamente mais afetadas a depender da fonte. A respeito dessa relação, “as revisões de JORM *et al.* (1987) e de Ritchie *et al.* (1992) encontraram uma relação fortemente positiva entre idade e demência, detectando o aumento de 2 vezes da taxa de prevalência de demência a cada 5,1 anos e 5,7 anos, respectivamente.” (Lopes, 2006, p. 2). Por isso geralmente se fala sobre a hipótese da reserva cognitiva¹³⁵, a qual ajudaria no retardo dos sintomas demenciais.

De todo modo, ainda sobre o consumo abusivo de álcool e sua relação com a demência, tem-se que, “na mesma direção, Thomas e Rockwood (2001), em um estudo de coorte com 10.268 idosos, encontraram um risco aumentado para demência entre os abusadores de álcool (prováveis e definidos)¹³⁶.” (Lopes, 2006, p. 8). Por último, é importante lembrar do argumento equivocadamente usado por muitos indivíduos de que, embora o consumo de álcool apresente alguns riscos à saúde, a ingestão promove certos benefícios ao organismo, algo comum de se ouvir a respeito de bebidas como o vinho, por exemplo.

Bem, se, por um lado, o álcool pode ser um fator de proteção, quando consumido moderadamente, para lesões vasculares (Mukamal *et al.*, 2001; Den Heijer *et al.*, 2004), o consumo abusivo seria um fator de risco para vários outros problemas de saúde. Aliás, é correto afirmar que ele acarreta risco de demência, mas a ressalva que muitas pesquisas fazem é que isso ocorre apenas quando há companhia de outros fatores: “[...] deficiência de vitamina B1, B12 e folatos, doença hepática crônica com comprometimento cerebral, predisposição genética e estilo de vida sedentário (Hulse *et al.*, 2005).” (Lopes, 2006, p. 9). Cabem, no entanto, à tal ressalva, inúmeras críticas...

¹³⁵ “A hipótese da ‘reserva cognitiva’, que defende a ideia de que a educação forma uma reserva que retarda o início das manifestações da demência (Stern *et al.*, 1999); e a hipótese da ‘lesão cerebral’ (“brain battering”), que procura demonstrar a associação entre baixa educação e demência através de uma ocorrência maior de pequenas lesões cérebro-vasculares entre as pessoas de baixa escolaridade (Del Ser *et al.*, 1999). No entanto, comparando duas comunidades com diferentes níveis sócio-culturais e de escolaridade, Azzimondi *et al.* (1998) observaram uma taxa maior de prevalência na comunidade de maior nível sócio-cultural e escolaridade.” (Lopes, 2006, p. 6-7).

¹³⁶ Antilla *et al.* (2004), também em um estudo prospectivo, com 1.464 adultos de meia idade seguidos por 23 anos, encontraram associação entre aumento do uso de álcool e demência, apenas entre os apoE e4 positivos (Lopes, 2006, p. 8). É necessário explicar que o “e4” é um alelo da glicoproteína APOE, apontada como fator de risco para Doença de Alzheimer por vários pesquisadores.

11.4 PADRÕES NO ETILISMO

Entre os artigos de revisão bibliográfica houve um em particular que vale a pena destacar nesta seção. Trata-se de um estudo com amostra total de 54.369 pessoas, onde se consideraram dois padrões de ingestão etílica: Habitual – que seria todo o consumo ocorrido nos últimos 30 dias, independentemente da dose; e Abusivo – referente a qualquer consumo superior a 5 doses para homens ou a 4 doses para mulheres, em pelo menos uma ocasião nos últimos 30 dias. As estimativas referentes à frequência do consumo foram obtidas com cálculos baseados em variáveis independentes, sendo o intervalo de confiança igual a 95%.

O ano de 2006 foi escolhido, na pesquisa em questão, por ter feito parte da linha básica de investigação do consumo etílico pelo VIGITEL. “Razões de prevalência, brutas e ajustadas, do consumo de bebidas alcoólicas foram calculadas separadamente para homens e mulheres, considerando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).” (Moura; Malta, 2011, p. 63-64). A partir das análises, observou-se que a faixa etária de maior consumo de bebidas alcoólicas, sem que se considerasse padrões, está entre 18 e 44 anos.

Esta faixa alcançou quase 42% da população com o padrão de consumo habitual, havendo declínio após a última idade citada até um alcance de 20% daqueles com 65 anos ou mais. O mesmo se observa no padrão abusivo, o qual passa de 19% entre 18 e 44 anos para um pouco mais de 2% após os 64 anos. Dado que o próprio estudo cita a escassa quantidade de trabalhos brasileiros de base populacional publicados, sobre o consumo de bebidas alcoólicas, há então, evidentemente, uma limitação na comparabilidade de prevalências destes padrões com outras pesquisas.

12 DISCUSSÃO

12.1 DESNUTRIÇÃO

No estudo feito no município de Mossoró, observou-se, entre os idosos, desnutrição ou risco de chegar a essa condição em quase 40% da amostra (Pereira *et al.*, 2020). Outros estudos mostram que o envelhecimento em si pode vir acompanhado de uma nutrição mais deficitária e assim gerar complicações metabólicas que podem contribuir, em casos mais crônicos, para um déficit cognitivo com potencial de evoluir para demência. De todo modo, o achado a respeito da associação inversamente proporcional entre a vitamina D e a demência é outro ponto a se considerar, pois mostra o papel fundamental que a nutrição tem na saúde cerebral, especialmente na população idosa.

Ademais, na pesquisa de Souza *et al.* (2018) houve uma comprovação de que a anemia está relacionada, de forma estatisticamente significativa, com o estado nutricional, ou seja, uma nutrição precária acarreta anemia. Outrossim, embora Caramelli e Barbosa (2002), tenham usado o termo “obrigatórios” para se referir a certos exames da investigação etiológica de uma síndrome demencial, como hemograma e nível sérico de vitamina B12, tais testes não o são de fato, isto é, podem ser ou não prescritos por um profissional de saúde para investigar a doença a fim de se proporcionar um diagnóstico diferencial mais assertivo.

Quanto aos achados de Pimenta *et al.* (2013), apesar da deficiência de cobalamina ter sido mais prevalente entre demenciados, não houve relação estatisticamente válida. Portanto, pode ser que a hipovitaminose cobalamínica em si não seja a maior causa de demência entre os idosos analisados, e talvez até entre aqueles com alguma demência alcoólica. Hipotetiza-se aqui então que o álcool em si pode ser o maior responsável, ou ao menos um fator mais grave que o déficit de vitamina B12 e quaisquer outras, no que concerne uma neurodegeneração demencial.

Aliás, é interessante explicar que essa hipovitaminose é uma causa, em alguns casos, do que se conhece como psicose orgânica, e o quadro demencial, geralmente considerado “reversível”, decorrente dessa condição, é caracterizado por disfunções cognitivas do tipo global, lentidão mental, declínio mnemônico, e falta de foco, porém déficits corticais focais são inexistentes. Já quanto às manifestações psiquiátricas, tem-se que “são proeminentes e incluem depressão, mania e quadros psicóticos com alucinações auditivas e visuais (Toh *et al.*, 1997).” (Gallucci Neto; Tamelini; Forlenza, 2005, p. 24).

Outro ponto é que até mesmo hipotireoidismo¹³⁷ pode causar demência reversível e/ou psicose crônica, semelhantemente a dois outros quadros clínicos: Pelagra¹³⁸ e depressão¹³⁹. Aliás, um ponto que vale a pena ser comentado brevemente é que a depressão tem como fator de risco, dentre vários outros, uma nutrição deficitária, especialmente em vitaminas. Bem, dito isso, a respeito do alcoolismo, sabe-se que algumas complicações do quadro podem provocar demência¹⁴⁰, tais como o hematoma subdural crônico por traumatismo craniano, degeneração hepatocerebral por cirrose hepática, além de, claro, deficiências nutricionais.

Aprofundando-se mais nesse assunto, houve fontes que encontraram significativa relação entre desnutrição e risco de demência e/ou déficit cognitivo. Em uma outra pesquisa que focou em indivíduos desnutridos, observou-se que eles tinham três a quatro vezes mais risco de desenvolver demência grave quando comparados a pessoas bem nutridas. Ademais, em um outro estudo, com coorte transversal, analisou-se mais de 5 mil idosos de Cingapura, o que permitiu a verificação de que havia uma associação relevante entre desnutrição e déficit cognitivo (Brito *et al.*, 2020).

Ainda tratando do assunto “hipovitaminoses”, há que se enfatizar que, nas últimas décadas, algumas associações têm sido feitas entre a concentração de vitamina D e demência, de modo que estudos atualmente já mostram que a hipovitaminose D é mais presente entre idosos dementados (Santos *et al.*, 2020). Portanto, muito provavelmente baixos níveis desta vitamina no corpo podem estar fortemente associados com o desenvolvimento de demência ou prejuízo cognitivo acelerado, ou seja, hipovitaminoses diretamente provocariam um quadro demencial.

Mesmo que este não seja o caso, pode-se ao menos entender este componente (a hipovitaminose D) quase como um biomarcador que mede o risco de neurodegeneração

¹³⁷ “A demência [por hipotireoidismo] é caracterizada por lentificação mental, perda de memória e irritabilidade. Déficits corticais focais não ocorrem. As manifestações psiquiátricas são proeminentes e incluem depressão, paranóia, alucinações auditivas e visuais, mania e comportamento suicida.” (Neto, Tamelini e Forlenza, 2005, p. 124).

¹³⁸ “Causada pela deficiência de ácido nicotínico (niacina), afeta os neurônios do córtex cerebral, gânglios da base, tronco cerebral, cerebelo e corno anterior da medula espinhal. Manifesta-se por diarreia, glossite, anemia e lesões cutâneas eritematosas. Pode produzir demência, psicose, estados confusionais, sinais cerebelares e extrapiramidais, polineuropatia e neuropatia óptica.” (Gallucci Neto; Tamelini; Forlenza, 2005, p. 124).

¹³⁹ “A depressão é o quadro que gera maior confusão diagnóstica com demência. Como a depressão é condição potencialmente tratável, a distinção entre as duas condições torna-se obrigatória. Tanto a depressão quanto a demência causam lentificação psíquica, apatia, irritabilidade, descuido pessoal, dificuldades com concentração e memória, e mudanças no comportamento e personalidade. Além disto, a depressão pode ser um sintoma da demência e, não raramente, ambas as situações coexistem (Raskind, 1998).” (Gallucci Neto; Tamelini; Forlenza, 2005, p. 124).

¹⁴⁰ “A demência como acometimento neurológico por efeito tóxico direto do álcool tem sido proposta, embora nenhuma anormalidade distintiva tenha sido observada nos cérebros dos pacientes com demência pelo uso do álcool (Victor, 1994).” (Gallucci Neto; Tamelini; Forlenza, 2005, p. 125).

demencial. Neste momento então se faz importante explicar o papel da vitamina D na saúde cerebral. Primeiramente, sabe-se que ela está envolvida na maturação de receptores relacionados a sua própria recepção, presentes em inúmeras partes do SNC, principalmente naquelas ligadas à aprendizagem e memória, podendo-se citar: lóbulo límbico, hipocampo, lobos temporais, nucleus accumbens, amígdala, e principalmente o córtex pré-frontal.

Esta vitamina também está envolvida, de diferentes formas, com mecanismos de neurotransmissão, respostas imunes pró-inflamatórias, e regulação do estresse oxidativo, um fator muito relevante quando se trata de neurodegeneração. Logo, nota-se que a falta deste componente vitamínico consegue fragilizar o organismo em uma enorme variedade de processos que poderiam passar a ser incorreta ou insuficientemente executados, de forma que as consequências, após um dado período de tempo, talvez cheguem a incluir demência.

Aliás, a respeito de outro ponto muito relacionado com a nutrição, no estudo de Souza, N. D. S. *et al.*, 2018 notou-se que o Índice de Massa Corporal (IMC) estava correlacionado positivamente com a concentração de hemoglobina em idosos. Tal relação pode ser atribuída ao fato de que determinados fatores que acompanham o envelhecimento, além da presença de doenças crônicas e debilidades físicas associadas à idade, podem favorecer a desnutrição entre os idosos e, conseqüentemente, o aparecimento de anemia, mas esse tópico será melhor abordado em uma outra subseção.

12.2 TRATAMENTO DE DELIRIUM POR ANTIPSICÓTICOS E SUPLEMENTAÇÃO VITAMÍNICA

Outro assunto intrínseco ao trabalho é a relação dos antipsicóticos com o tratamento de demências. Bem, frente aos riscos cardiovasculares e de mortalidade que esses fármacos promovem em idosos demenciados, é possível afirmar que há necessidade de se buscar outras estratégias, e visto o papel de uma nutrição rica em vitaminas na saúde cerebral, é possível que a própria suplementação já fosse funcionar como prevenção em algum nível, em pelo menos uma parte dos indivíduos. Ainda que não seja este o caso, ela pode tornar a psicose menos provável de continuar presente (Guarheiro; Lopes, 2006).

Essa relação (nutrição - medicamento) precisa ser melhor estudada, mas há possivelmente um grande potencial preventivo, no que tange à demência, na alimentação rica em vitaminas. Inclusive, pode ser que, na prática médica, seja extremamente comum a administração desses remédios junto com a suplementação vitamínica quando o diagnóstico diferencial de demência é exitosamente realizado, porém há que se pesquisar a eficácia desses

dois itens separadamente, pois pode ser que um traga mais benefícios que o outro ou que eles de fato sempre tenham que estar presentes de maneira conjunta.

Aliás, aproveitando o tema relacionado a antipsicóticos, o fato de que, no estudo de Chagas *et al.* (2016), se diz que é possível encontrar estudos realizados em ambiente hospitalar onde mais da metade dos idosos ali apresentam *delirium*, é algo a se considerar, podendo ainda contribuir para a argumentação de que patologias álcool-relacionadas, como a demência alcoólica, estão sendo subdiagnosticadas. Isso porque sub-diagnósticos podem levar à negligência, isto é, poucos programas de conscientização sobre os danos das bebidas alcoólicas no organismo, nesse caso, e pouca mobilização de recursos para pesquisas envolvendo o assunto.

É importante pontuar também que idosos com história prévia de *delirium* apresentam um significativo aumento no risco de desenvolver demência, então este com certeza não é um sintoma que deve passar despercebido pelos profissionais médicos, mas várias fontes indicam que isso é o que geralmente ocorre. Com tal frase não se deseja afirmar que todo *delirium* é o estopim para uma demência de algum tipo, mas ele pode ser o primeiro sinal de que ela pode vir a se manifestar. Ademais, trabalhando-se a ideia de que, durante um *delirium* pode haver uma liberação maior de adrenalina, faz sentido que em muitos quadros onde este sintoma está presente também haja aumento da pressão sistólica.

Nesse ponto, retoma-se novamente a discussão sobre antipsicóticos, pois eles poderiam piorar ainda mais essa questão de saúde, especialmente em demenciados com a referida condição, mesmo quando ela não é do tipo *tremens*. Inclusive, várias pesquisas apontam para um maior risco de *delirium* em idosos dementados. Complementarmente, é preciso dizer que, recentemente, vários estudos vêm apontando para o sentido contrário, isto é, o estado confusional agudo também pode ser fator de risco para a ocorrência de demência (Chagas *et al.*, 2016).

Encontra-se ainda que o *delirium tremens* (DT) é um quadro muito específico e muito associado à abstinência alcoólica. “Quadros de *delirium* usualmente apresentam sintomas flutuantes, com piora significativa à noite. São comuns alterações cognitivas, da memória e da atenção e desorientação têmporo-espacial.”¹⁴¹ (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 48). Aproveitando-se então a abordagem deste tópico, faz-se necessário pontuar aqui brevemente

¹⁴¹ Nem toda abstinência acompanha um quadro de DT, especialmente porque ele é pouco frequente até mesmo entre os dependentes de álcool, ocorrendo em menos de 5% da população em abstinência de álcool, embora ele seja altamente responsável por morbidades e mortalidade atreladas à SAA, ou Síndrome de Abstinência Alcoólica, visto que casos assim geralmente não são diagnosticados (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004).

que alguns tipos de câncer, anorexia nervosa e gastroplastia também podem ocasionar as patologias associadas ao etilismo e à deficiência de tiamina.

Por último, efetivamente, vale destacar que delírios, alucinações, agitação e distúrbios do sono e/ou do humor são conhecidos como SPCD¹⁴², sintomas psicológicos e comportamentais das demências (McKeith; Cummings, 2005; Finkel *et al.*, 1996; Cohen-Mansfield; Billing, 1998). A respeito destes, tem-se que, no artigo intitulado “*Eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos nas demências: uma revisão sistemática*”, houve a conclusão de que medicamentos antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina e aripiprazol evidentemente apresentam eficácia modesta no controle de alguns sintomas da SPCD (Guarrieiro; Lopes, 2006).

Dentre esses remédios, apenas a risperidona se mostrou excepcionalmente eficaz no controle da psicose, porém há que se destacar que a maior parte dos efeitos colaterais observados é dose-dependente, e que o uso dos fármacos citados está associado ao aumento de 1,5 vez no risco de mortalidade e de 2 vezes no risco de anomalias no funcionamento cardiovascular em idosos dementes. Agora, aprofundando-se novamente na questão do *delirium*, “[...] uma síndrome altamente prevalente em idosos admitidos em ambiente hospitalar, com variação entre 7% e 52%”¹⁴³ (Chagas *et al.*, 2016, p. 95), sabe-se que o sintoma é desconsiderado como tal¹⁴⁴ e como fator de risco bidirecional¹⁴⁵ à demência.

Então, visando reunir atualizações sobre a associação entre presença de *delirium* e maior risco de demência, um estudo com título “*Delirium como fator de risco para demência em idosos: uma atualização*” realizou uma revisão bibliográfica através da base de dados da Pubmed (Chagas *et al.*, 2016). Foram considerados os artigos publicados entre janeiro de 2000 e maio de 2015, partindo-se de um total de 244 publicações para um montante de apenas 8 artigos de fato incluídos na revisão a ser feita.

Observou-se então que todos esses artigos apontaram para um aumento notável no risco de se desenvolver demência ou um declínio cognitivo nos pacientes onde havia história prévia de *delirium* quando comparado com aqueles que não tinham tal histórico. Dito isso, é

¹⁴² Os SPCD ocorrem em 60% a 90% de pessoas idosas demenciadas (Hope *et al.*, 1999; Lyketsos *et al.*, 2002).

¹⁴³ Essa ampla variação pode ser explicada pela heterogeneidade dos grupos selecionados nos estudos em relação à faixa etária, métodos diagnósticos, comorbidades associadas, entre outros, como diferenças entre sexos e fatores precipitantes associados (Chagas *et al.*, 2016, p. 95).

¹⁴⁴ Sabe-se que inúmeros estudos demonstraram maior risco de *delirium* em pacientes com demência. Adicionalmente, nos últimos anos, diversos estudos têm apontado também para o sentido inverso, de forma que o estado confusional agudo também poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento de demência (Chagas *et al.*, 2016, p. 95).

¹⁴⁵ Com isso almeja-se dizer que a relação entre *delirium* e o desfecho em questão, demência, não é necessariamente direta, podendo acarretar alguma outra consequência neurológica que não seja uma neurodegeneração demencial.

importante destacar que a maior parte dos estudos lançou mão do MMSE, um teste para rastreio cognitivo que não apresenta quais domínios foram mais prejudicados, portanto essa pode ser uma limitação a se considerar.

Na verdade, somente o estudo de Rijsbergen *et al.* pôde ser mais específico, por meio do uso do CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination), uma série de exames multidimensional, revelando que os prejuízos cognitivos se concentraram na memória, percepção visual, função executiva, e linguagem. Ademais, houve um estudo em que se encontrou que o *delirium* estava associado a vários fatores: “[...] prejuízo visual, escores no MMSE menores que 24 e aumento da pressão sistólica, ressaltando a importância de avaliar possíveis variáveis de confusão e mediadoras.” (Chagas *et al.*, 2016, p. 97).

12.3 TIAMINA E COBALAMINA

Quanto à tiamina especificamente, ainda são incertas as quantidades diárias que um humano necessita para manter sua saúde cerebral, mas elas são estimadas em 1,0 a 1,5 mg/dia¹⁴⁶ entre pessoas sem enfermidade¹⁴⁷ (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004). Ademais, é preciso lembrar que a vitamina B1 é consumida no metabolismo de carboidratos, e pode ser adquirida inclusive em dietas mais ricas em glicose (Sechi; Serra, 2007; Caixeta *et al.*, 2024).

Muitos artigos apontam então para um indiscutível papel desta vitamina na saúde neurológica. É importante explicar ainda que o alcoolismo está frequentemente relacionado à baixa absorção, por células intestinais, deste componente vitamínico e da cobalamina. Isso faz com que pessoas com problemas no intestino delgado também venham a ter um risco maior de desenvolver esse tipo de hipovitaminose.¹⁴⁸ No entanto, o álcool está ainda relacionado a menores fosforilações tiamínicas e à redução do armazenamento hepático desses nutrientes.

¹⁴⁶ “A necessidade diária de tiamina, de acordo a Organização Mundial de Saúde (OMS), varia segundo sexo, idade e atividade física de 0,2 a 1,5 mg/dia. Na ausência de ingestão adequada de tiamina, o armazenamento limitado nos tecidos pode ser reduzido em quatro a seis semanas.” (Assunção *et al.*, 2023, p. 1.994).

¹⁴⁷ “A tiamina é um importante cofator da enzima piruvato desidrogenase e alfa-cetoglutarato desidrogenase, envolvida no metabolismo de carboidratos e da transcetolase, uma enzima importante da via das pentoses. A tiamina está naturalmente presente em cereais e muitas farinhas. No entanto, o processamento desses grãos resulta em perda de grande parte dessa vitamina. Vários países (EUA, Inglaterra, Canadá e Dinamarca) enriquecem as farinhas com tiamina; com essa medida, a deficiência de tiamina ficou restrita a alguns grupos de pacientes.” (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49).

¹⁴⁸ Outros achados envolvem alterações no gene TKTL1, ou em genes responsáveis pela expressão de proteínas envolvidas no transporte da tiamina (SLC19A2, WKS3L), ou se referem às mutações que ocorrem nos genes agrupados na subunidade 5q33, relacionados com a expressão dos receptores GABA, mutações estas que também estão ligadas à maior frequência de EW, além de estarem implicadas na dependência de álcool, metanfetaminas e heroína (Caixeta *et al.*, 2024; Loh *et al.*, 2007).

Isso tudo, quando associado a uma nutrição pobre em vitamina B1 e outras¹⁴⁹, pode contribuir ainda mais para diversos prejuízos, especialmente entre os dependentes de álcool. Destaca-se ainda que “a acidose láctica focal pode ser um dos mecanismos que levam a uma deficiência de tiamina cerebral (reduzindo a permeabilidade à tiamina no cérebro).” (Maciel Kerr-Corrêa, 2004, p. 49). Encontra-se que isso pode ocorrer em razão da redução do processo oxidativo do piruvato que pode ser consequente de uma diminuição na atividade de desidrogenases dependentes da própria tiamina.

Um dos danos acarretados dessa situação é o acúmulo de lactato nos neurônios, o qual acarreta acidose (alteração de pH) e posteriormente, morte celular.¹⁵⁰ Há então uma grande formação de radicais livres, o que é comum de se observar em vários quadros neurodegenerativos (demenciais ou não), inclusive na SWK, mas como isso seria provado cientificamente? Bem, “a administração crônica de álcool em ratos, com subsequente SAA, causa um aumento na formação de radicais livres em várias regiões cerebrais, bem como aumento da molécula de óxido nítrico pela metabolização do etanol.” (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49).

Aliás, “em animais nos quais a deficiência de tiamina foi induzida experimentalmente, a microdiálise demonstrou aumento significativo de glutamato extracelular, seletivo para o tálamo posterior ventral.” (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49). Tais aspectos são potencialmente reversíveis, como mostram vários artigos, a partir da administração de tiamina no córtex e na ponte cerebral, exceto no tálamo. Isso porque, nas regiões onde ocorre excesso de glutamato, pode ocorrer uma neurodegeneração diferenciada¹⁵¹ - excitotóxica¹⁵² (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004; Lima *et al.*, 2007).

¹⁴⁹ Annweiler e colegas conseguiram observar que, mediante uma administração diária (ou consumo) de 800 IU de vitamina D, os idosos com declínio cognitivo apresentaram melhora significativa, e que esse hábito resultou em uma redução no risco de desenvolver o Mal de Alzheimer 7 anos depois do acompanhamento. O efeito protetor foi então confirmado por outro estudo, de caráter experimental, que também concluiu ter havido melhora das funções cognitivas, e que os benefícios da suplementação em questão começaram a aparecer a partir de 4 semanas, especialmente quanto à função executiva e à velocidade de processamento de informações (Santos *et al.*, 2020). Agora, sobre a unidade aqui utilizada, tem-se que ela significa “international units” ou unidades internacionais, sendo então um sistema de mensuração muito utilizado em território brasileiro para a quantificação de vitaminas (ex: A, E e D), mas também de medicamentos como a insulina e a nistatina, de forma que a massa é indicada por U.I. ou I.U. em gramas, miligramas ou microgramas (Vitasay, 2023).

¹⁵⁰ “Concomitantemente, ocorre diminuição da utilização de glicose intracelular, com aumento da concentração de lactato, tanto em neurônios como em células gliais, levando à morte celular apoptótica. Outro mecanismo envolvido é a disfunção mitocondrial, aumentando o estresse oxidativo e a produção de radicais livres e citocinas, levando à disfunção precoce celular e ao acúmulo de óxido nítrico.” (Caixeta *et al.*, 2024, p. 9).

¹⁵¹ “Na deficiência de tiamina, os processos de regulação glutamatérgica intra e extracelulares mediados pelos astrócitos são comprometidos, com aumento da capacidade de excitotoxicidade do glutamato, alterando a permeabilidade da barreira hematoencefálica.” (Caixeta, 2024, p. 8).

¹⁵² “Excitotoxicidade foi o termo originalmente usado por Olney (1990) para se referir à habilidade do glutamato ou outros aminoácidos excitatórios em mediar a morte de neurônios do SNC. Entretanto, os diferentes

Em casos mais avançados, pode-se encontrar perdas neuronais e até gliose de forma mais intensa, o que leva muitos cientistas a afirmar que exames como a ressonância nuclear magnética, nesses casos, é mais eficaz para o diagnóstico clínico, quando comparados com a tomografia cerebral, por exemplo. Dado o fato de que, muitas vezes, exames complementares não são feitos, pode-se aqui novamente pensar que quadros como a SWK acabam sendo muito subdiagnosticados.

Embora a SWK não configure demência segundo alguns autores, vale destacar brevemente que, quando se trata de neurodegeneração em especial, vários estudos mostram a importância do diagnóstico etiológico estar baseado em exames laboratoriais e neuropsicológicos, porque estes testes irão auxiliar a execução do diagnóstico diferencial das demências.¹⁵³ A propósito, é possível que sub diagnósticos estejam ocorrendo também com a Síndrome de Marchiafava-Bignami ou degeneração primária do corpo caloso¹⁵⁴, uma doença rara que afeta dependentes de álcool, geralmente já em faixas etárias senis.

Microscopicamente, pode-se observar com nitidez áreas de intensa desmielinização, havendo grande quantidade de macrófagos apesar de não ser evidente nenhuma inflamação. “Menos consistentes, lesões de natureza similar são encontradas na porção central das comissuras anterior e posterior e ponte.” (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49). Alguns dos sintomas chegam a ser compatíveis com um quadro de intoxicação crônica e até com a síndrome de abstinência, o que dá mais chances da doença ser mal diagnosticada¹⁵⁵.

Na verdade, “o diagnóstico dessa patologia raramente é feito durante a vida mas, via de regra, na necropsia, por meio de exame anátomo-patológico.” (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49). Além disso, tanto a etiologia quanto a patologia ainda não foram bem explicadas científico-medicinalmente, então esclarecer aqui como exatamente essa condição se dá é uma tarefa impossível para o presente trabalho, no entanto, percebe-se a necessidade de trazer mais

subtipos de receptores para o glutamato não participam igualmente na excitotoxicidade, com os receptores NMDA sendo ativados mais rapidamente durante a morte neuronal do que os receptores AMPA e Kainato.” (Lima *et al.*, 2007, p. 29; Choi, 1988). Portanto, pode ser que a morte neuronal esteja atrelada a uma exposição severa ao glutamato, o que talvez requeira a ativação dos receptores do tipo NMDA.

¹⁵³ “Os exames laboratoriais obrigatórios na investigação etiológica de uma síndrome demencial são o hemograma, as provas de função tireoidiana, hepática e renal, as transaminases hepáticas, as reações sorológicas para sífilis e o nível sérico de vitamina B12. Esses exames permitem a identificação de diversas causas potencialmente reversíveis de demência, além de possibilitarem a detecção de eventuais doenças associadas.” (Caramelli; Barbosa, 2002, p. 8).

¹⁵⁴ A principal alteração é encontrada na porção medial do corpo caloso onde, ao exame de olho nu, vê-se uma diminuição da densidade do tecido, com leve depressão avermelhada ou amarelada, dependendo do tempo da lesão (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49).

¹⁵⁵ “Em alguns casos, descreveram-se quadros de demência progressiva, com sintomas como disartria, movimentos vagarosos e instáveis, incontinência esfinteriana transitória, hemiparesia e afasia.” (Maciel; Kerr-Corrêa, 2004, p. 49).

luz ao potencial negativo e direto do álcool sobre o cérebro, algo que deveria ser mais reconhecido pela comunidade científica.

Com isso não se pretende afirmar que a ciência ainda não decidiu por tornar negligenciáveis os riscos à saúde que o álcool traz, mas as conclusões de diversas pesquisas levam a uma cautela quanto à afirmação de que o álcool ocasiona diretamente todos esses quadros patológicos, algo que não parece se sustentar nos próprios achados dos estudos. Por exemplo, se uma associação entre uma patologia e o álcool foi estatisticamente significativa, porque tanto receio em dizer que o mais possível é o etanol ser o responsável direto?

Às vezes as escolhas vocabulares feitas em uma simples seção de artigo, quando realizadas em massa, podem desmerecer o assunto sobre o qual se fala, mas outras perguntas que se pode fazer aqui é: Se o etanol não foi o agente direto por trás das patologias aqui analisadas, o que foi? Haveria outra explicação sustentável frente a tantas similaridades entre uma patologia álcool-relacionada e outra? É importante também reforçar o fato de que “o álcool é a única substância psicoativa que fornece calorias consideradas “vazias” (7,1 kcal/g), por não fornecer outros nutrientes como proteínas, minerais, oligoelementos ou vitaminas.” (Toffolo *et al.*, 2011, p. 342).

O consumo calórico do álcool facilita o sobrepeso entre os etilistas. No entanto, “[...] seu consumo crônico e pesado está relacionado à desnutrição, tanto primária (por interferir no consumo de alimentos fontes de macro e micronutrientes) quanto secundária (por ser responsável pela má absorção e agressão celular decorrentes de sua citotoxicidade direta)” (Toffolo *et al.*, 2011, p. 342). Isso pode levar a uma razoável hipótese de que, ainda que um indivíduo alcoólatra consumisse suplementos vitamínicos durante toda a sua vida como etilista, ele ainda poderia desenvolver hipovitaminoses.

Apesar disso, considerando-se que, a depender do tipo de bebida alcoólica consumida e da frequência de ingestão, haverá um valor energético a ser conferido ao indivíduo, esse consumo poderá até suprimir algumas das necessidades calóricas diárias, havendo até a possibilidade de se chegar ao sobrepeso com chopp ou licores, por exemplo (Brito-Filho *et al.*, 2016). Entretanto, é preciso destacar que o álcool também atua nisso, pois assume prioridade na escala de metabolismo, “[...] alterando outras vias metabólicas, incluindo a oxidação lipídica, o que favorece o estoque de gorduras no organismo.

Dependendo da forma que ele é metabolizado, sua participação como fonte calórica é diferente.” (Kachani *et al.*, 2008, p. 21). Aliás, aproveitando-se do fato de que o tópico “armazenamento de gorduras” foi mencionado em correlação com o consumo de bebidas alcoólicas, é importante aqui lembrar que colesterol alto é um fator de risco para a Doença de

Alzheimer, então pode-se argumentar mais uma vez que a demência alcoólica pode ser também toda aquela que, de alguma maneira, direta ou indiretamente, esteve relacionada com um consumo crônico de álcool de forma significativa (Nunes, 2023; Sampaio, 2016).

Logo, é possível hipotetizar que bebidas como chopp podem contribuir para quadros demenciais não só pelo álcool, mas também pelo aumento de calorias no organismo que esse tipo de produto promove. Voltando-se à questão vitamínica, é importante destacar que a tiamina auxilia a catabolização de carboidratos e lipídios, em prol da produção de energia e manutenção das bainhas de mielina, bem como “[...] na produção de neurotransmissores derivados de glicose e aminoácidos (como GABA e glutamato), além de participar nas transmissões colinérgica e serotoninérgica e influenciar na condução axonal.” (Caixeta *et al.*, 2024, p. 8).

Por último, um outro ponto que não se pode deixar de pontuar, dado que já foram aqui muito explicados os tópicos “hipovitaminoses” e “desnutrição”, é a presença de álcool em alguns alimentos. De forma surpreendente, uma pesquisa realizada pela Associação Brasileira de Defesa do Consumidor (Proteste) demonstrou que o álcool está presente em uma enorme variedade de produtos, alguns pertencentes a marcas muito conhecidas e, portanto, vistas por várias pessoas como confiáveis.

Entre as mercadorias destacavam-se pães de forma que fariam consumidores não serem capazes de passar no teste do bafômetro após comê-los¹⁵⁶, por mais surpreendente que isto seja, mas porque tal situação seria possível? Bem, segundo o levantamento, se esses pães fossem bebidas, os produtos de cinco marcas seriam facilmente considerados alcoólicos, dado que o teor encontrado foi superior a 0,5%. São eles: Visconti (3,37%), Bauducco (1,17%), Wickbold 5 Zeros (0,89%), Wickbold Sem Glúten (0,66%), Wicke Leve (0,52%) e Panco (0,51%) (Bocchini, 2024).

12.4 ANEMIA

¹⁵⁶ Outras marcas poderiam causar o mesmo efeito no teste do bafômetro a depender da quantidade ingerida, e se destaca aqui o fato de que os índices do Departamento Estadual de Trânsito (Detran) estabelece como quantidade segura de álcool no organismo, isto é, em circulação sanguínea, um valor inferior a 3,3 gramas de álcool, o que reflete diretamente na pesquisa que havia sido mencionada, já que, de acordo com ela, duas fatias do pão de forma da Visconti teriam algo próximo a 1,69 g de álcool. A Bauducco teria 0,59 g, e a Wickbold 5 Zeros, por sua vez, cerca de 0,45 g. Será então que não consumir etanol é realmente uma opção viável frente ao fato de que há pouca conscientização sobre a presença dessa substância em alimentos tão comuns ao dia a dia do brasileiro? De todo modo, para as grávidas e lactantes, bem como seus bebês, isso significa um risco maior de saúde porque, mesmo em doses baixas, o álcool pode afetar a cognição e a memória. Um exemplo para os nascituros seria a Síndrome alcoólica fetal (SAF), a qual provoca anomalias no neurodesenvolvimento que podem levar ao retardo mental e outros problemas (Bocchini, 2024).

Partindo-se então para o tema “anemia”, também abordada por Souza *et al.* (2018), pode-se pensar que ela talvez esteja relacionada à desnutrição e à própria ocorrência de demência, inclusive a alcoólica. Isso porque, se a anemia confere maiores chances de comprometimento cognitivo, este por sua vez contribuiria para o desenvolvimento de demência, o que leva ao argumento de que o quadro anêmico pode estar associado à neurodegeneração, vide até mesmo a existência da anemia megaloblástica entre alcoólatras (Mello, 2021).

Esse tipo específico está muito relacionado com a deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e ácido fólico (vitamina B9), mas também com a própria ingestão crônica e abusiva de etanol. De todo modo, dado que vários estudos apontam para prevalências significativas de anemia entre alcoólatras, há que se investigar se a anemia também poderia ser um fator de risco para a demência alcoólica, porque há fontes que indicam que o álcool diretamente provoca alterações hematológicas que podem prejudicar a eritropoiese, levando à má formação de hemácias.

Isso dificultaria o carregamento de oxigênio por vias sanguíneas, e, portanto, para fundamentar a relação da anemia com o desenvolvimento de demência entre alcoólatras é preciso mencionar que Eichner e Hillman, ao investigar a presença de quadro anêmico entre etilistas, constataram que 62% dos pacientes internados estavam nessa condição (alcoolistas anêmicos).¹⁵⁷ (Andrade, 2014). Talvez então a anemia seja um fator pouquíssimo mencionado no contexto das demências, especialmente a alcoólica.¹⁵⁸

Voltando-se ao fator desnutrição inerente a este assunto (Maio *et al.*, 2000), há que se explicar que, embora possa parecer estranha a inclusão de um artigo como o de Souza, N. D. S. *et al.*, 2018, onde se fala de anemia mas não se menciona álcool em nenhum momento, a relação entre a carência de nutrientes e a ocorrência de quadro anêmico é algo que não se pode ignorar, porque se um indivíduo alcoólatra pode desenvolver hipovitaminoses por consumir álcool, especialmente quando como substituto de refeições e/ou com pouco

¹⁵⁷ “Algumas explicações levantadas para a diminuição dos níveis de hemoglobina na circulação são: perdas hemorrágicas resultantes de gastrites causadas pela ingestão aguda de etanol; por sangramento de varizes esôfago-gástricas secundárias a hipertensão portal; por anemia megaloblástica por deficiência de folato; por anemia ferropriva por carência de ferro (Gualandro, 1992; McGuffin; Goff; Hillman, 1975); por anemia leve ou moderada que acompanha doenças inflamatórias crônicas (principalmente hepatopatias em alcoólatras) ou ainda por hemólise geralmente associada a doença hepática (Gualandro, 1992; Lee; Bithell; Foersters, 1993).” (Andrade, 2014).

¹⁵⁸ “De acordo com a literatura, a ingestão de grandes doses de álcool provoca uma redução da celularidade da medula óssea. A adição de etanol em culturas celulares de medulas ósseas suprime a maturação dos precursores eritróides da medula óssea, confirmando a ação tóxica desta droga sobre essas células (Alling *et al.*, 1984), o que provavelmente explica os baixos níveis de hemácias encontrados nos alcoolistas avaliados no presente estudo.” (Andrade, 2014).

acompanhamento de comida, haveria grande chance dessa mesma pessoa desenvolver anemia em razão de seu alcoolismo.

No entanto, é interessante argumentar que a prevalência de anemia entre alcoólatras, no Brasil, pode ter um grande antagonista: o tradicional prato de arroz com feijão. Dado que o primeiro é, em geral, industrialmente enriquecido com várias vitaminas (inclusive as do complexo B - a exemplo da niacina), e que o último ingrediente é rico em ferro, um nutriente crucial para a eritropoiese, há que se considerar que a culinária brasileira poderia barrar a ocorrência de quadros anêmicos ou no mínimo reduzir as chances deles se agravarem.

Em contrapartida, a anemia falciforme pode ser outro problema que nem a culinária brasileira conseguiria minimizar enquanto fator de risco à saúde, e talvez até à própria demência. Há que se levar em consideração que várias fontes afirmam que esse tipo de anemia é mais comum em pessoas negras (Brasil, 2022; Hospital Sírio-Libanês, 2024) e que o Brasil é o país com a maior população negra fora do continente africano. Não apenas isto, mas o país é composto por muitos mestiços descendentes de negros, então até brancos podem ter a doença (Machado *et al.*, 2019).

Esse contexto precisa ser levado em consideração por quaisquer políticas públicas que se relacionem nesse nível de profundidade com um assunto como a anemia, porque pode reforçar uma ideia que não se sustenta no particular contexto histórico social brasileiro: de que a anemia falciforme é exclusiva de pessoas pretas. Bem, dito isso e seguindo em frente para um outro tópico importante, a relação entre sexo e concentração de hemoglobina, há que se destacar que o estudo de Souza *et al.* (2018) também abordou tal questão.

Vários estudos indicam que homens idosos menor CH em relação a mulheres senis, e isso pode decorrer, principalmente da “[...] redução na produção de testosterona com o avançar da idade, a qual tem impacto significativo na redução dos níveis de hemoglobina no organismo.” (Sousa *et al.*, 2018, p. 940). Neste mesmo estudo citado, observou-se que quanto menor a concentração de hemoglobina maior a pontuação no MAC-Q¹⁵⁹.

Observou-se ali ainda que pessoas desnutridas costumam apresentar uma dieta pobre em ferro, ácido fólico e vitamina B12 (cobalamina), o que contribui para uma baixa

¹⁵⁹ Bem, “o MAC-Q é composto por seis questões relacionadas ao funcionamento da memória em atividades cotidianas. As respostas são pontuadas em uma escala tipo Likert de cinco pontos e variam de “muito melhor agora” até “muito pior agora”. O escore total varia de sete a 35 pontos. Quanto maior o escore, maior a intensidade de queixa em relação à memória e pontuações ≥ 25 indicam comprometimento de memória associado à idade permitindo classificar o idoso como tendo queixa relacionada à memória “negativa.” (Bernardes *et al.*, 2017, p. 2-3). Portanto, uma maior pontuação no teste de fato significa maior comprometimento cognitivo.

concentração de hemoglobina, já que estes componentes são importantíssimos para a eritropoiese, o processo produtivo e maturativo dos glóbulos vermelhos, ou seja, eritrócitos, também chamados de hemácias¹⁶⁰. No entanto, outros itens também contribuem para essa baixa concentração, como a menor eficiência renal em produzir a eritropoetina e a maior presença de citocinas pró-inflamatórias atreladas ao envelhecimento.

Estas, por sua vez, afetam o funcionamento das células eritroides ao hormônio eritropoetina. Isso porque a eritropoetina (EPO) é produzida por células justaglomerulares dos rins quando há redução de oxigênio disponível, caso não só da anemia, mas também da hipóxia e da elevação dos níveis de androgênios. Em adultos não anêmicos, por exemplo, o processo se dá na medula óssea, mas em indivíduos com anemia severa ele pode ocorrer no baço ou no fígado. Ademais, pode-se hipotetizar que alguns tipos de anemia, como a falciforme, podem acarretar uma deficiência vitamínica mais grave e mais rapidamente.

Aliás, em estudos sobre vitamina D e cálcio, realizados por Rovner *et al.* e Buisson *et al.*, encontrou-se alta prevalência de níveis séricos insuficientes do primeiro item citado em crianças com anemia falciforme, bem como consumo de ambos os componentes abaixo da ingestão adequada, havendo variância na carência vitamínica de 33 a 65% entre infantes com a referida condição anêmica (Mataratzis *et al.*, 2010).

Se isso ocorre tão frequentemente entre crianças, qual seria a frequência entre adultos? E entre etilistas e ex-etilistas? Bem, há que se ter mais pesquisas relacionadas a esse tema (anemia) em associação com os tópicos aqui mencionados (ex: etilismo, declínio cognitivo, demência, hipovitaminose, desnutrição), onde se diferencie os tipos de anemia ou quadros favoráveis a ela, como o de traço falcêmico, e, conjuntamente, avaliando suas associações com os resultados de uma variedade de exames: hematológicos, neurológicos e outros.

¹⁶⁰ Aliás, aproveitando-se o fato de que já foram abordadas a anemia e a hipovitaminose cobalamínica, é importante lembrar que existe uma condição que combina esses dois itens, a anemia perniciosa, uma derivação da anemia megaloblástica. Destaca-se inclusive que a anemia pode causar fraqueza e mal estar, já a falta de vitamina B12 tem potencial de ocasionar alteração dermatológica, neural, e na mucosa (língua lisa), bem como desequilíbrio e formigamento nas mãos e pés. No entanto, é importante destacar que a deficiência do fator intrínseco (FI) é a responsável pela hipovitaminose B12. O FI é uma molécula produzida pelo trato estomacal com o objetivo de proteger a vitamina em questão de degradações, permitindo que ela seja absorvida no final do intestino delgado (Jornal da USP, 2020).

12.5 CONSUMO ABUSIVO DE ÁLCOOL

Bem, finalmente, a respeito do tópico “consumo abusivo de álcool”, dentre os achados observados na presente revisão bibliográfica, destaca-se que, no estudo de Machado *et al.* (2017), realizado no Brasil, foram inseridos na categoria branca indivíduos de peles branca e amarela. Algumas pesquisas mostram que as prevalências relativas ao consumo de amarelos e brancos são extremamente diferentes, inclusive pelo fato de que essa população não é tão numerosa aqui como em outros países, e a maior parte pode estar concentrada nas regiões sudeste e sul (Garcia; Freitas, 2015; Silva *et al.*, 2022).

Por diversas vezes os números referentes a esse tópico na população amarela brasileira se aproximam ou diferem muito pouco daqueles referentes à população indígena, então seria interessante que portais como o CISA (Centro de Informações sobre Saúde e Álcool) fornecessem dados relativos à raça/cor no Painel Álcool e Saúde. Aliás, reforça-se que o estudo de Machado *et al.* (2017) não mostrou associação estatisticamente significativa entre raça/cor e os padrões de consumo analisados.

No entanto, algo que foi relevante na pesquisa citada é que houve uma maior prevalência tanto de uso recente quanto de uso excessivo na faixa etária dos 25 a 34 anos. Isso possivelmente já era esperado, dadas questões sócio-culturais e psicológicas que incentivam jovens e adultos a consumirem álcool, tais como busca por relacionamentos (amorosos e/ou não) e processo de *coping* com desilusões afetivas ou transtornos mentais. Algumas interações sociais, especialmente a depender do local onde se dão (ex: bares e boates), podem também estimular o etilismo, como despedidas de solteiro e festivais musicais.

Agora, a respeito da maior prevalência de consumo recente de álcool em áreas urbanas em comparação com as rurais, tanto entre homens quanto entre mulheres, é preciso pensar que isso pode ocorrer talvez pela maior facilidade que um espaço com um comércio mais pungente, como o urbano, promove no que concerne a aquisição de bebidas alcoólicas e situações nas quais se possa consumi-las. Por exemplo, pode ser que locais rurais tenham menos bares e boates, com grande distância entre as residências e tais ambientes, o que já desencoraja a ingestão.

Dito isso e aprofundando agora a discussão no tópico “associação entre consumo alcoólico e ocorrência de demência”, observa-se que ainda são necessárias mais pesquisas para delimitar de forma mais certa tal relação. Na pesquisa de César, (2014), por exemplo, quase 40% dos avaliados relataram consumo de bebida alcoólica, e coincidentemente o

diagnóstico de demência foi mais frequente entre os etilistas crônicos (30%), bem como na de ex-etilistas (38,2%).

Outro artigo que ajudou a elucidar o tópico nesta revisão bibliográfica foi o de Lopes, (2006) onde foi encontrado um risco maior para diagnóstico demencial entre os consumidores abusivos de álcool. Logo, mediante tal informação, pode-se ver que este se trata de um resultado importante para a argumentação de que o álcool pode ao menos acelerar processos neurodegenerativos que também poderiam ocorrer "naturalmente" conforme o avanço da idade, se é que se pode dizer isso.

Ademais, da mesma forma que Jorm *et al.* (1987) e Ritchie *et al.* (1992) encontraram uma proporção numericamente mensurável entre demência e idade, é importante que algum estudo tente alcançar tal medida de associação entre o desfecho em questão e o consumo de álcool, abusivo ou não. Sugere-se isto em face de argumentações como a utilizada na publicação de Lopes (2006), em que se aborda, entre outras coisas, o suposto efeito protetor etílico, quando consumido moderadamente, para alguns quadros de demência, talvez a vascular (em especial), por razão de sua atuação preventiva a lesões vasculares.

Nessa linha de pensamento exposta no artigo, explicita-se que talvez, o álcool, apenas na presença de deficiências vitamínicas, promova prejuízos cognitivos com potencial de causar demência¹⁶¹, mesmo que consumido moderadamente. Tal raciocínio é bastante questionável, pois é possível que mesmo um consumo moderado crônico acarrete uma gama de danos à saúde, e ainda que a ingestão deste citotóxico culmine com menores riscos de desenvolver um grupo limitado de agravos, torna-se razoável concluir que, à luz da comparação com os detrimientos em potencial, não se encontra compensação alguma a fazer jus à afirmação de que bebidas alcoólicas trazem benefícios.

Isso seria como dizer que, embora o álcool apresente potencial de causar patologias graves que podem resultar em demência ou doenças hepáticas, renais e gastrointestinais, ele também reduz significativamente o risco de AVC. Ora, um indivíduo demenciado que nunca tenha sofrido um acidente vascular-cerebral pode ser considerado saudável? É difícil dizer, portanto, que um elemento inegavelmente tóxico forneça algum benefício, especialmente quando se lembra que o primeiro caso analisado por Carl Wernicke em relação à EW, o qual

¹⁶¹ “Com relação ao alcoolismo foi constatado que 90% da população mundial adulta consome algum tipo de bebida alcoólica sendo que desses, 10% apresentarão uso nocivo de álcool e outros 10% se tornarão dependentes, ou seja, em cada 5 bebedores, 1 terá algum problema de saúde relacionado à ingestão etílica.” (Sakai *et al.*, 2014, p. 240).

se tratou de ingestão de ácido sulfúrico, apresentou a maioria dos sintomas vistos pelo profissional em questão nos pacientes alcoólatras tratados pelo mesmo.

Ademais, como já foi descrito aqui, pode ser que mesmo que um indivíduo consuma suplementos vitamínicos enquanto mantém seu consumo alcoólico, ele ainda possa desenvolver alguma patologia comum entre desnutridos, já que o etanol dificulta a metabolização de vários nutrientes, incluindo vitaminas. Quando alguém então defende que se pode desfrutar melhor dos benefícios da ingestão etílica quando ela se dá em conjunto com a suplementação vitamínica, tal defesa pode ser equivalente a dizer que se poderia desfrutar dos benefícios de um veneno quando seu uso for acompanhado por seu antídoto.

Aliás, com isso em mente, faz sentido dizer que bebidas alcoólicas sequer possuem efeito protetor para algum agravo? Nota-se então uma necessidade de haver mais pesquisas sobre este tema, mas há que se pontuar novamente a grande cautela dos pesquisadores em afirmar que o álcool causa demência. Mesmo quando se encontra comprometimento cognitivo e diagnósticos de demência maior entre etilistas e ex-etilistas, ou consumidores abusivos de álcool, a escolha vocabular tende a promover eufemismo, isto é, minimizar ou suavizar o papel do etanol nesses desfechos.

Se ainda não se pode afirmar que o etanol causa diretamente demência, mesmo na ausência de deficiências nutricionais e anemia, é possível dizer que a existência da patologia aqui estudada (demência alcoólica) não é sequer consenso na ciência e na medicina. Portanto, cabe aqui outra pergunta: Será que o etanol, enquanto fator de risco, é mais forte que déficits vitamínicos e anemias? Embora pareça interessante para alguns, tal questão é extremamente irrelevante para a validade de pesquisas no tema, pois pode ser que uma hipovitaminose seja mera consequência do quadro do alcoolismo.

Ela poderia contribuir junto a ele para o aparecimento de uma demência de algum tipo, tanto que muitas pesquisas utilizam a expressão “demência associada ao álcool” ao invés de “demência alcoólica”, o que não pode ser tratado como mísera coincidência terminológica. Há como questionar ainda se uma vida adulta inteira com consumo moderado de álcool não poderia também acarretar comprometimento cognitivo ou demência, mas, nesse caso, é possível que só se elucide tal ideia com estudos de coorte prospectiva ou caso-controle durante um longo período de tempo, o que demandaria um fomento talvez demasiado escasso para um assunto como este.

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como a busca de fatores associados poderia vir acompanhada do encontro de dados referentes à prevalência de demência alcoólica, a impossibilidade de se encontrar tal porcentagem, através da revisão bibliográfica, é algo que não se pode ignorar. Apesar disso, foi possível encontrar a prevalência de demência entre etilistas e ex-etilistas através dela. Isso porque pode ser que, até o momento, sejam pouquíssimos os estudos epidemiológicos que abordam o potencial neurodegenerativo do álcool.

Tal cenário talvez decorra de uma inexistência de consenso científico-acadêmico sobre a substância diretamente causar neurodegeneração demencial ou ao menos comprometimento cognitivo, mais precocemente ou não. Embora o comprometimento cognitivo seja um importante fator de risco à demência, quando ele se mostra associado ao alcoolismo em um estudo, pode ocorrer carência de possibilidades comparativas, frente à escassa quantidade de pesquisas que se concentram no tema.

Outro ponto é que há dúvidas sobre se um Alzheimer, por exemplo, em um indivíduo alcoólatra decorre necessariamente dos danos cumulativos do álcool, e possivelmente há poucas informações sobre métodos laboratoriais que possam atestar a relação entre a exposição ao álcool e o referido desfecho. Pode-se hipotetizar isso frente à controvérsia sobre um fato que já deveria ser esclarecido sobre o álcool: se ele se liga ou não a receptores de neurotransmissores. É importante então que sejam evidenciados e esclarecidos vestígios práticos e histológicos da presença de lesões provocadas pelo álcool.

No entanto, a possível escassez de detalhes sobre a toxicodinâmica do etanol no corpo humano, principalmente no cérebro, fomenta a conclusão de que o assunto é muito negligenciado, inclusive frente à controvérsia outrora citada. Enquanto pode ser mais fácil se encontrar talvez um fortíssimo consenso neurocientífico sobre os efeitos de outras drogas no sistema nervoso central, por algum motivo o álcool é abordado com grande cautela, mesmo quando as associações entre o etilismo e um determinado desfecho aparecem estatisticamente significativas de maneira alarmante.

Por outro lado, possivelmente também se encontra mal evidenciada a relação do álcool com hipovitaminoses e anemia, em especial no que tange à causalidade do que seria um quadro demencial ou de comprometimento cognitivo influenciado por etanol. Aliás, há que se analisar os danos de cada tipo de bebida alcoólica a longo prazo, detalhando-se até mesmo seus teores etílicos e investigando se a exposição a pequenas doses de álcool, em baixíssimas frequências e ao longo de muitos anos, poderia configurar hormese.

Se sim, isso poderia significar que ínfimas ingestões de álcool poderiam aumentar a tolerância do indivíduo à substância ou fazer seu organismo lidar melhor com os efeitos tóxicos do etanol em raras situações de “bebedeira”, por estabelecer uma pressão adaptativa sobre as células. Apesar de toda essa complexidade, a revisão bibliográfica conseguiu, de certa forma, mostrar dificuldades terapêuticas e diagnósticas por trás de fatores associados ao etilismo.

Por último, entender que a demência alcoólica pode ir além do grupo de patologias mais comumente atreladas a ela (como a Psicose de Korsakoff e a Encefalopatia de Wernicke), abarcando inclusive os quadros demenciais advindos das fases mais graves de doenças como a Pelagra e Beribéri seco, pode trazer muito mais reconhecimento à enfermidade. Isso porque, sem que se assuma o álcool como agente neurodegenerativo, dificilmente políticas públicas serão seriamente planejadas para a população, frente ao fato de que a substância parece ser uma das drogas menos vistas como tal.

No entanto, sabendo-se que, no presente trabalho, foram notórias as relações entre demência e fatores como a hipovitaminose D/B12; anemia; comprometimento cognitivo e etilismo, é preciso haver programas em saúde que abordem esses problemas em larga escala, talvez focando em idosos urbanos de baixa ou nenhuma renda, com histórico de alcoolismo e insegurança alimentar, mas pode ser importante abranger também a população em faixas etárias adultas próximas ao que oficialmente se considera terceira idade. Isso porque, embora a demência não tenha cura, pode-se preveni-la, mas para tanto, há que se investir em políticas que afastem a sociedade dos riscos ao quadro.

REFERÊNCIAS

- ABREU, I. D.; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 131-136, maio 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300005>.
- AGÊNCIA FRANCE-PRESSE. Demência custa mais caro do que o câncer nos Estados Unidos: O mal afeta 15% das pessoas com idades acima de 70 anos e custa para a sociedade entre 41.000 e 56.000 dólares por pessoa anualmente. *Correio Braziliense*, Brasília, 3 abr. 2013. Disponível em: https://www.correiobraziliense.com.br/app/noticia/ciencia-e-saude/2013/04/03/interna_ciencia_saude,358401/demencia-custa-mais-car-do-que-o-cancer-nos-estados-unidos.shtml. Acesso em: 11 maio 2024.
- AGÊNCIA SENADO. Projeto de lei altera conceito de bebida alcoólica para restringir propaganda. *Senado Notícias*, Brasília, 7 maio 2019. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2019/05/07/projeto-de-lei-altera-conceito-de-bebida-alcoolica-para-restringir-propaganda#:~:text=A%20Lei%209.294%2C%20de%201996,a%2013%20graus%20Gay%20Lussac>. Acesso em: 11 maio 2024.
- ALARCON, S. Critérios para o diagnóstico de dependência química. In: ALARCON, S.; JORGE, M. A. S. (comp.). *Álcool e outras drogas: diálogos sobre um mal-estar contemporâneo*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012. p. 131-150. DOI: <https://doi.org/10.7476/9788575415399.0007>.
- ALDSKOGIUS, H.; KOZLOVA, E. Central neuron-glia and glial-glia interactions following axon injury. *Progress in Neurobiology*, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 1-26, 1998. DOI: 10.1016/s0301-0082(97)00093-2.
- ALLING, C. *et al.* Changes in fatty acid composition of major glycerophospholipids in erythrocyte membranes from chronic alcoholics during withdrawal. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 283-289, 1984. DOI: 10.3109/00365518409083809.
- ALMEIDA, R. M. M.; PASA, G. G.; SCHEFFER, M. Álcool e violência em homens e mulheres. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, Porto Alegre, v. 22, n. 2, p. 252-260, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722009000200012>.
- ALVES, H.; KESSLER, F.; RATTO, L. R. C. Comorbidade: uso de álcool e outros transtornos psiquiátricos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, p. 51-53, maio 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500013>.
- ALVES, L. F. A. *et al.* Beribéri pós bypass gástrico: uma complicação não tão rara. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 564-568, jun. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000300021>.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL; BUPA. *Demência nas Américas: custo atual e futuro e prevalência da doença de Alzheimer e outras demências*. [S. l.]: Alzheimer's Disease International: Bupa, 2013. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/dementia-in-the-americas-BRAZILIAN-PORTUGUESE.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2024.

AMARAL, A. P. *A importância da vulnerabilidade ao stress no desencadear de doença física e mental perante circunstâncias de vida adversas*. 2008. 242 f. Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/7502>. Acesso em: 12 out. 2023.

AMARAL, A. P.; SILVA, C. F. Estado de saúde, stress e desempenho académico numa amostra de estudantes do ensino superior. *Revista Portuguesa de Pedagogia*, Coimbra, v. 42, n. 1, p. 111-133, 2008. DOI: https://doi.org/10.14195/1647-8614_42-1_6.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV*. Porto Alegre: Artmed, 1995.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM III-R*. São Paulo: Manole, 1989.

ANDRADE, S. P. *Alterações hematológicas em alcoolistas internos em hospital do município de Vitória de Santo Antão*. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) – Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/18230>. Acesso em: 2 nov. 2024.

ANNWEILER, C. *et al.* Vitamin D-related changes in intracranial volume in older adults: a quantitative neuroimaging study. *Maturitas*, Philadelphia, v. 80, n. 3, p. 312-317, 2015. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.011.

ANTONIAZZI, A. S.; DELL'AGLIO, D. D.; BANDEIRA, D. R. O conceito de coping: uma revisão teórica. *Estudos de Psicologia*, Natal, v. 3, n. 2, p. 273-294, jul. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-294X1998000200006>.

ANTTILA, T. *et al.* Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population-based study. *BMJ*, London, v. 329, n. 7465, p. 539, 2004. DOI: 10.1136/bmj.38181.418958.BE.

ARAÚJO, T.; ROCHA, L. Estudo do envelhecimento amplia compreensão de alterações no cérebro, diz pesquisadora: Cientistas brasileiros descobriram ligação entre proteína e o envelhecimento do cérebro. *CNN Brasil*, [s. l.], 2 fev. 2022. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/saude/estudo-do-envelhecimento-amplia-compreensao-de-altera-coes-no-cerebro-diz-pesquisadora/>. Acesso em: 27 out. 2023.

ART DES CAVES. O que é mosto? Entenda sua importância na produção do vinho. *Blog Art des Caves*, [s. l.], 24 maio 2023. Disponível em: <https://blog.artdescaves.com.br/o-que-e-mosto-sua-importancia-producao-vinho>. Acesso em: 29 ago. 2024.

ASADA, T. *et al.* Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests. *Internal Medicine*, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 283-287, 2010. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2662>.

ASSUNÇÃO, A. K. M. *et al.* Comparação dos casos de beribéri entre indígenas e não indígenas, Brasil, 2013 a 2018. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 7, p. 1993-2002, jul. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232023287.16422022>.

LOPES, C. A. Por que o álcool não é tratado como uma droga? *Rede Abraço*, [s. l.], 24 fev. 2022. Disponível em: [https://ocid.es.gov.br/por-que-o-alcool-nao-e-tratado-droga#:~:text=O%20que%20muitos%20esquecem%20\(ou,e%20%C3%A0%20regulamenta%C3%A7%C3%A3o%20do%20Estado.Acesso em: 11 maio 2024](https://ocid.es.gov.br/por-que-o-alcool-nao-e-tratado-droga#:~:text=O%20que%20muitos%20esquecem%20(ou,e%20%C3%A0%20regulamenta%C3%A7%C3%A3o%20do%20Estado.Acesso em: 11 maio 2024).

AZZIMONDI, G. *et al.* Comparative study of the prevalence of dementia in two Sicilian communities with different psychosocial backgrounds. *Neuroepidemiology*, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 199-209, 1998. DOI: 10.1159/000026173.

BBC NEWS BRASIL. 9 sinais biológicos de que você está envelhecendo. *BBC News Brasil*, [s. l.], 19 out. 2018. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-45871539>. Acesso em: 29 out. 2023.

BELLETTINI, C. V. *et al.* Congenital intrahepatic portosystemic shunt diagnosed during intrauterine life. *Revista Paulista de Pediatria*, Sao Paulo, v. 34, n. 3, p. 384-387, jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2016.03.016>.

BENSON, M. *et al.* Identifying diagnoses of schizophrenia spectrum disorder in large data sets. *Psychiatric Services*, [s. l.], v. 73, n. 11, p. 1210-1216, 2022. DOI: 10.1176/appi.ps.202100696.

BERNARDES, F. R. *et al.* Queixa subjetiva de memória e a relação com a fluência verbal em idosos ativos. *CoDAS*, Sao Paulo, v. 29, n. 3, p. e20160109, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20172016109>.

BERNARDO, H. T. *Modelo de exposição intermitente ao etanol altera parâmetros do sistema colinérgico, estresse oxidativo e comportamento em peixe-zebra*. 2017. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2017. p. 29. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/5476/1/Henrique%20Teza.pdf>. Acesso em: 20 maio 2023.

BLASKO, I. *et al.* How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*, London, v. 3, p. 169-176, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00101.x>.

BLEULER, E. P. *Textbook of Psychiatry*. New York: MacMillan Co., 1924. p. 350. [authorized English edition, A. A. Brill].

BOCCHINI, B. Pesquisa mostra presença de álcool em pães de forma. *Agência Brasil*, Brasília, 11 jul. 2024. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2024-07/pesquisa-mostra-presenca-de-alcool-e-m-paes-de-forma>. Acesso em: 30 ago. 2024.

BONHOEFFER, K. Der Korsakowsche Symptomenkomplex in seinen Beziehungen zu den verschiedenen Krankheitsformen. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und ihre Grenzgebiete*, [s. l.], v. 61, p. 744-752, 1904.

BRADFORD, J.; HARRIS, V. L. Amnesia, amygdala interviews, and polygraphy. In: ROSNER, R. I. (ed.). *Principles and practice of forensic psychiatry*. London: Arnold, 2003. p. 643-650.

BRADFORD, J. M. W.; SMITH, S. M. Amnesia and homicide: the Padola case and a study of 30 cases. *Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*, [s. l.], v. 7, p. 129-131, 1979. Disponível em: <https://jaapl.org/content/jaapl/7/3/219.full.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anemia falciforme. BVS, 13 maio 2022. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/anemia-falciforme/>(<https://bvsmms.saude.gov.br/anemia-falciforme/>). Acesso em: 2 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Escala CDR (Clinical Dementia Rating scale) - Avaliação clínica da demência. *Ministério da Saúde*, Brasília, 10 fev. 2022. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/demencia/avaliacao-clinica-da-demencia/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

BRENNAN, J. R. *et al.* Abstract linguistic structure correlates with temporal activity during naturalistic comprehension. *Brain and Language*, San Diego, v. 157-158, p. 81-94, 2016. DOI: 10.1016/j.bandl.2016.04.008.

BRITO-FILHO, S. B. *et al.* Effect of chronic ingestion of wine on the glycemic, lipid and body weight homeostasis in mice. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 146-150, jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600030005>.

BROCA, P. Remarques sur le siège de la faculté de la parole articulée, suivies d'une observation d'aphémie. In: HECAEN, H.; DUBOIS, J. (ed.). *La naissance de la neuropsychologie du langage*. Paris: Flammarion, 1969. p. 108-123. [Original work published 1861].

BROWN, A. S.; DERKITS, E. J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*, Washington, DC, v. 167, n. 3, p. 261-280, 2010. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.

BROWN, F. Saiba qual é a idade legal para beber álcool nestes 21 países populares para férias. *CNN Portugal*, [s. l.], 19 ago. 2023. Disponível em: <https://cnnportugal.iol.pt/bebidas-alcoolicas/alcool/saiba-qual-e-a-idade-legal-para-beber-alcool-nestes-21-paises-populares-para-ferias/20230819/64dabab4d34e72171a0c2486>. Acesso em: 29 ago. 2024.

BRUCATO, F.; BENJAMIN, D. E. Synaptic pruning in Alzheimer's disease: role of the complement system. *Global Journal of Medical Research*, [s. l.], v. 20, n. 6, 2020. DOI: 10.34257/gjmr/vol20is6pg1.

BUARQUE, D. Bebida alcoólica ajudou a civilizar a humanidade, diz filósofo americano. *BBC NEWS Brasil*, [s. l.], p. 1, 12 fev. 2022. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-60341935>. Acesso em: 19 abr. 2024.

BUISON, A. M. *et al.* Low vitamin D status in children with sickle cell disease. *Journal of Pediatrics*, New York, v. 145, n. 5, p. 622-627, 2004. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.055.

BUSSAB, V. S. R. Fatores hereditários e ambientais no desenvolvimento: a adoção de uma perspectiva interacionista. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, Porto Alegre, v. 13, p. 233-243, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722000000200004>.

BUTTERWORTH, R.F.; KRILL, J.J.; HARPER, C.G. Thiamine-dependent enzyme changes in the brain of alcoholics relationship to the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Hoboken, NJ, v. 17, n. 5, p. 1084-1088, 1993. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1993.tb05668.x.

CAIXETA, L. F. *et al.* Aspectos neurocognitivos do alcoolismo. *Debates em Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 14, 2024. DOI: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1120>.

CAMPOS, M. O grupo das esquizofrenias ou demência precoce: relatório apresentado ao III Congresso Brasileiro de Neurologia, Psiquiátrica e Medicina Legal. Rio de Janeiro, julho 1929. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 17, supl. 2, p. 709-732, dez. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702010000600030>.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 24, p. 7-10, abr. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462002000500003>.

CARDOZO, P. L.; LIMA, I. B. Q. Synaptic elimination in neurological disorders. *Current Neuropharmacology*, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 1071-1095, 2019. DOI: 10.2174/1570159X17666190603170511.

CARMICHAEL, E. A.; STERN, R. O. Korsakoff syndrome: its histopathology. *Brain*, Oxford, v. 54, n. 2, p. 189-213, 1931. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/54.2.189>.

CARTA, M.; MAMELI, M.; VALENZUELA, C. F. Alcohol potently modulates climbing fiber→Purkinje neuron synapses: role of metabotropic glutamate receptors. *Journal of Neuroscience*, Chestnut Hill, MA, v. 26, n. 7, p. 1906-1912, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4430-05.2006>.

CASTAIGNE, P. J. *et al.* La maladie de Marchiafava-Bignami: étude anatomo-clinique de dix observations. *Revue Neurologique*, Paris, v. 125, p. 179-196, 1971.

CASTRO, L. A.; BALTIERI, D. A. Tratamento farmacológico da dependência do álcool. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, supl. 1, p. 43-46, maio 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500011>.

CATANIA, A. C. Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição. Tradução: D. G. Souza. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999.

CERUTTI, S. M. *et al.* Behavioural and neuroanatomical correlates of long-term detelencephalation in pigeons. *Journal of Physiology and Biochemistry*, Netherlands, v. 53, p. 104, 1997.

CÉSAR, K. G. *Estudo da prevalência de comprometimento cognitivo leve e demência na cidade de Tremembé, estado de São Paulo*. 2014. 154 f. Tese (Doutorado em Neurologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

CESÁRIO, L. M. S.; CHARIGLIONE, I. P. F. S. The perception of family caregivers regarding the changes that occur after the diagnosis of dementia. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 743-754, nov. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.180123>.

CHA, Y. M. *et al.* Sedative and GABAergic effects of ethanol on male and female rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Hoboken, NJ, v. 30, n. 1, p. 113-118, 2006. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00005.x.

CHAFETZ, M. E. Alcoholism and alcoholic psychoses. In: FREEMAN, A. M.; KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. (ed.). *Comprehensive textbook of psychiatry*. 2nd. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1975. p. 1331-1348.

CHAGAS, N. M. S.; BORGES, D. G. S.; CHAGAS, M. H. N. Delirium como fator de risco para demência em idosos: uma atualização. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 65, n. 1, p. 94-98, jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000109>.

CHAVEZ, K. A. P.; O'BRIEN, B.; PILLON, S. C. Uso de drogas e comportamentos de risco no contexto de uma comunidade universitária. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 13, n. 2, p. 1194-1200, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000800014>.

CHOI, D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, [s. l.], v. 1, n. 8, p. 623-634, 1988. DOI: 10.1016/0896-6273(88)90162-6.

CHRÓNOS. In: ENCICLOPÉDIA Barsa. Rio de Janeiro: Encyclopaedia Britannica, 1999. 1 CD-ROM.

CHUNG, W. S. *et al.* Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature*, London, v. 504, p. 394-400, 2013. DOI: 10.1038/nature12776.

CISA. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. Álcool e Sistema Nervoso Central. CISA, [s. l.], 30 jun. 2004. Disponível em: <https://cisa.org.br/sua-saude/informativos/artigo/item/46-alcool-e-sistema-nervoso-central>. Acesso em: 23 ago. 2024.

CIULLA, L. Álcool: do berço da civilização ao cotidiano da sociedade moderna. *Clínica Ciulla*, Porto Alegre, 2 abr. 2019. Disponível em: <https://www.psiquiatriaportoalegre.com.br/alcool-do-berco-da-civilizacao-ao-cotidiano-da-sociedade-moderna/>. Acesso em: 30 abr. 2024.

- CLARK, D. B. *et al.* Health problems in adolescents with alcohol use disorders: Self-report, liver injury, and physical examination findings and correlates. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Hoboken, NJ, v. 25, n. 9, p. 1350-1359, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02358.x>.
- CLAY, K.; SCHMICK, E.; TROESKEN, W. The rise and fall of Pellagra in the American South. *National Bureau of Economic Research*, [s. l.], p. 1-60, 20 maio 2018. Disponível em: <https://www.nber.org/papers/w23730>. Acesso em: 29 ago. 2024.
- CLECKLEY, H. M.; SYDENSTRICKER, V. P.; GEESLIN, L. E. Nicotinic acid in the treatment of atypical psychotic states associated with malnutrition. *JAMA*, Chicago, v. 112, n. 21, p. 2107-2110, 1939. DOI: 10.1001/jama.1939.02800210001001.
- COHEN-MANSFIELD, J.; BILLING, N. Agitated behaviours in the elderly. I: a conceptual review. *Journal of the American Geriatrics Society*, Malden, MA, v. 34, n. 10, p. 711-721, 1986. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1986.tb04302.x.
- CONNER, K. R. *et al.* Violence, alcohol, and completed suicide: a case-control study. *American Journal of Psychiatry*, Washington, DC, v. 158, n. 10, p. 1701-1705, 2001. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.10.1701.
- CONRAD, M. E.; BARTON, J.C. Anemia and iron kinetics in alcoholism. *Seminars in Hematology*, Philadelphia, v.17, n. 3, p. 149-163, 1980.
- COOK, R.; CALABRESE, E. J. A importância da hormese para a saúde pública. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, ago. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000400017>.
- COSTA, L. V. A. Política nacional do idoso: perspectiva governamental. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL: UMA AGENDA PARA O FIM DO SÉCULO. MPAS, 1., 1988, Brasília. **Anais** [...]. [S. l.: s. n.], 1988.
- COSTARDI, J. V. V. *et al.* A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 381-387, jul. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.04.381>.
- COURVILLE, C. B. *Effects of alcohol on the nervous system of man*. Los Angeles: San Lucas Press, 1955.
- CUNHA, P. J.; NOVAES, M. A. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: Implicações para o tratamento. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 23-27, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500007>.
- CUNTZ, H. *et al.* One rule to grow them all: a general theory of neuronal branching and its practical application. *PLoS Computational Biology*, San Francisco, v. 6, n. 8, e1000877, 2010. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000877.

CURRY, A. A história do consumo do álcool ao longo dos tempos: o álcool não é apenas uma bebida que altera a consciência: desde os primórdios da civilização, tem sido um importante catalisador para a cultura humana, incentivando o desenvolvimento da arte, da linguagem e da religião. *National Geographic Portugal*, [s. l.], 13 maio 2020. Disponível em: https://www.nationalgeographic.pt/historia/a-historia-do-consumo-do-alcool-ao-longo-dos-tempos_1180. Acesso em: 30 abr. 2024.

DADALTO, E. V.; CAVALCANTE, F. G. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 147-157, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.38482020>.

DAVIS, D. H. *et al.* Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*, Oxford, v. 135, Pt 9, p. 2809-2816, 2012. DOI: 10.1093/brain/aws190.

DEL SER, T. *et al.* An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*, Oxford, v. 122, Pt. 12, p. 2309-2319, 1999. DOI: 10.1093/brain/122.12.2309.

DEN HEIJER, T. *et al.* Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *American Journal of Clinical Nutrition*, Philadelphia, v. 80, n. 4, p. 992-997, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/80.4.992.

DEVAUD, L. L.; ALELE, P.; RITU, C. Sex differences in the central nervous system action of ethanol. *Critical Reviews Neurobiology*, New York, v. 15, n. 1, p. 41-59, 2003. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v15.i1.20.

DROR, V. *et al.* Rasagiline prevents neurodegeneration in thiamine deficient rats—a longitudinal MRI study. *Brain Research*, Amsterdam, v. 1557, p. 43-54, 2014. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.12.030.

DUARTE, N. A. *Demências reversíveis causadas por défices nutricionais*. 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2017. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8077>. Acesso em: 29 ago. 2024.

DUNGLISON, R. *A medical lexicon: dictionary of medical science*. 13th. ed. Philadelphia: Blanchard and Lea, 1856. p. 56. Disponível em: <https://archive.org/details/medicallexicondi13dung/page/254/mode/2up>. Acesso em: 29 ago. 2024.

EBELS, E. J. Underlying illness in Wernicke's encephalopathy: analysis of possible causes of underdiagnosis. *European Neurology*, [s. l.], v.12, n. 4, p. 226-228, 1974. DOI: 10.1159/000114622.

EDMONSON, C. A.; ZIATS, M. N.; RENNERT, O. M. A Noninflammatory Role for Microglia in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neurology*, Lausanne, Switzerland, v. 7, p. 9, 2016. DOI: 10.3389/fneur.2016.00009.

EDMONSON, C.; ZIATS, M. N.; RENNERT, O. M. Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum. *Molecular Autism*, London, v. 5, p. 9, 2014. DOI: 10.1186/2040-2392-5-3.

ELBREDER, M. F. *et al.* Perfil de mulheres usuárias de álcool em ambulatório especializado em dependência química. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 9-15, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852008000100003>.

EICHNER, E. R.; HILLMAN, R. S. The evaluation of anemia in alcoholic patients. *American Journal of Medicine*, Arizona, v. 50, n. 2, p. 218-232, 1972. DOI: 10.1016/0002-9343(71)90151-3.

ELTOKHI, A. *et al.* Dysregulation of synaptic pruning as a possible link between intestinal microbiota dysbiosis and neuropsychiatric disorders. *Journal of Neuroscience Research*, Richmond Hill, Ontario, v. 98, n. 7, p. 1335-1369, 2020. DOI: 10.1002/jnr.24616.

EPSTEIN, E. E.; FISCHER-ELBER, K.; AL-OTAIBA, Z. Women, aging, and alcohol use disorders. *Journal of Women & Aging*, Philadelphia, v. 19, n. 1-2, p. 31-48, 2007. DOI: 10.1300/J074v19n01_03.

FARINATTI, P. T. V. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 129-138, jul. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1517-86922002000400001>.

FATEMI, S. H.; FOLSOM, T. D.; REUTIMAN, T. J.; LEE, S. Expression of astrocytic markers aquaporin 4 and connexin 43 is altered in brains of subjects with autism. *Synapse*, New York, v. 62, n. 7, p. 501-507, 2008. DOI: 10.1002/syn.20519.

FEINBERG, I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *Journal of Psychiatric Research*, Chesterton, IN, v. 17, p. 319-334, 1982. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90038-3.

FERRARI, E. A. M. *et al.* Plasticidade neural: relações com o comportamento e abordagens experimentais. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, Brasília, v. 17, n. 2, p. 187-194, maio 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-37722001000200011>.

FERREIRA, V. M. R.; ARCO-VERDE, Y. F. S. Chrónos & Kairós: o tempo nos tempos da escola. *Educar em Revista*, Curitiba, n. 17, p. 63-78, jan. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/0104-4060.220>.

FINKEL, S. I. *et al.* Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, Cambridge, UK, v. 8, suppl. 3, p. 497-500, 1996. DOI: 10.1017/s1041610297003943.

G1 PB. Consumo de bebida alcoólica é proibido em transportes coletivos na PB. *G1*, [João Pessoa], p. 1, 6 out. 2017. Disponível em: <https://g1.globo.com/pb/paraiba/noticia/consumo-de-bebida-alcoolica-e-proibido-em-transportes-coletivos-na-pb.ghtml>. Acesso em: 11 maio 2024.

GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119-130, maio 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300004>.

GARCIA, L. P.; FREITAS, L. R. S. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 24, n. 2, p. 227-237, jun. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000200005>.

GARCIA, L. P.; FREITAS, L. R. S. *Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013*. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada: Universidade de Brasília, 2013.

GARCIA-MIJARES, M.; SILVA, M. T. A. Dependência de drogas. *Psicologia USP*, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 213-240, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-65642006000400012>.

GAVASSO, W. C.; BELTRAME, V. Functional capacity and reported morbidities: a comparative analysis in the elderly. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 398-408, maio 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160080>.

GHENO, G.; MAGNABOSCO, V.; MAZZEI, G. [Macrocytosis and anemia in chronic alcoholism. Correlation with the results of hepatic needle biopsy]. *Minerva Medica*, Torino, Italy, v.72, n. 20, p. 1301-1316, 1981.

GLÓRIA, L. *et al.* Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *American Journal Gastroenterology*, [s. l.], v. 92, n. 3, p. 485-489, 1997.

GIGLIOTTI, A.; BESSA, M. A. Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, supl. 1, maio 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500004>.

O GLOBO. Exagerou na cerveja? Empresa lança bebida que promete curar ressaca ao acelerar a quebra do álcool. *O Globo*, Rio de Janeiro, 2 nov. 2023. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2023/11/02/empresa-lanca-bebida-que-promete-curar-ressaca-ao-acelerar-a-quebra-do-alcool.ghtml>. Acesso em: 7 maio 2024.

GOODWIN, D. W. Alcoholic amnesia. *Addiction*, [s. l.], v. 90, n. 9, p. 315-323, 1995. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/09652149542292>. Acesso em: 17 set. 2024.

GOODWIN, D. W. Is alcoholism hereditary? A review and critique. *Archives of General Psychiatry*, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 545-549, 1971. DOI: 10.1001/archpsyc.1971.01750180065011.

GOUVEIA, C. Bebidas alcoólicas indígenas: as bebidas alcoólicas são elaboradas e consumidas desde os primórdios da humanidade por diversos povos. *LBA - Universidade Federal da Paraíba - UFPB Laboratório de Análises e Pesquisas de Bebidas Alcoólicas*, [s. l.], p. 1, 3 out. 2020.

GRAEFF, F. G. Brain defense systems and anxiety. In: BURROWS, G. D. *et al.* (ed.). *Handbook of anxiety*. Amsterdam: Elsevier, 1990. v. 3, p. 307-54.

GRANACHER, R. P. Commentary: alcoholic blackout and allegation of amnesia during criminal acts. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 371-374, 2004. Disponível em: <https://jaapl.org/content/32/4/371.long>. Acesso em: 17 set. 2024.

GRANCHI, G. Existe quantidade segura de consumo de álcool? Entenda recomendação parabrasileiros. *GI*, [s. l.], p. 1, 12 fev. 2023. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/02/12/existe-quantidade-segura-de-consumo-de-alco-ol-entenda-recomendacao-para-brasileiros.ghtml>. Acesso em: 7 maio 2024.

GUALANDRO, S. F. M. *Efeitos diretos e indiretos do etanol sobre o eritron: estudo em alcoolistas sob regime ambulatorial*. 1992. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1992.

GUSMÃO, M. S. F. *et al.* Multimorbidade em idosos comunitários: prevalência e fatores associados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. e220115, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562022025.220115.pt>.

HAAS, R. H. Thiamin and the brain. *Annual Review of Nutrition*, [s. l.], v. 8, p. 483-515, 1988. DOI: 10.1146/annurev.nu.08.070188.002411.

HARWOOD, D. G. *et al.* The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Hoboken, NJ, v. 25, n. 5, p. 511-518, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.2372>.

HÄUSSER, M.; MEL, B. Dendrites: bug or feature? *Current Opinion in Neurobiology*, London, v. 13, n. 3, p. 372-383, 2003. DOI: 10.1016/s0959-4388(03)00075-8.

HECAEN, H.; AJURIAGUERRA, J. Les encephalopathies alcooliques subaigues et chroniques. *Revue Neurologique*, [s. l.], v. 94, p. 528-555, 1956.

HERING, E. Memory as a universal function of organized matter. In: BUTLER, S. (ed.). *Unconscious memory*. London: Jonathan Cape, 1920. p. 63-86.

HEYMAN, G. M. Resolving the contradictions of addiction. *Behavioral and Brain Sciences*, Cambridge, UK, v. 19, n. 4, p. 561-610, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0140525X00042990>,

HIDIROGLOU, N. *et al.* Effects of chronic alcohol ingestion on hepatic folate distribution in the rat. *Biochemical Pharmacology*, [s. l.], v. 47, n. 9, p. 1561-1566, 1994. DOI: 10.1016/0006-2952(94)90532-0.

HOMMER, D. W. Male and female sensitivity to alcohol-induced brain damage. *Alcohol Research & Health*, Washington, DC, v. 27, n. 2, p. 181-185, 2003. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6668882/>. Acesso em: 7 maio 2024.

HOPE, T. *et al.* Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *British Journal of Psychiatry*, London, v. 174, p. 39-44, 1999.

HOPWOOD, J. S.; SNELL, H. K. Amnesia in relation to crime. *Journal of Mental Science*, [s. l.], v. 79, p. 27-41, 1931.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Anorexia alcoólica: como o excesso de álcool e a restrição alimentar afetam a saúde. *Vida Saudável - O blog do Einstein*, São Paulo, p. 1, 29 jun. 2023. Disponível em: <https://vidasaudavel.einstein.br/anorexia-alcoolica-como-o-excesso-de-alcool-e-a-restricao-alimentar-afetam-a-saude/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. Doença falciforme é um dos distúrbios genéticos mais comuns no Brasil. *Hospital Sírio-Libanês Blog*, São Paulo, 27 out. 2024. Disponível em: <https://hospitalsiriolibanes.org.br/blog/hematologia/doenca-falciforme-e-um-dos-disturbios-geneticos-mais-comuns-no-brasil> (<https://hospitalsiriolibanes.org.br/blog/hematologia/doenca-falciforme-e-um-dos-disturbios-geneticos-mais-comuns-no-brasil>). Acesso em: 2 nov. 2024.

HU, C. *et al.* Microglia: synaptic modulator in autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, [s. l.], v. 13, p. 958661, 2022. DOI: 10.3389/fpsy.2022.958661.

HULSE, G. K. *et al.* Dementia associated with alcohol and other drug use. *International Psychogeriatrics*, Cambridge, UK, v. 17, suppl. 1, p. S109-127, 2005. DOI: 10.1017/s1041610205001985.

HUTTENLOCHER, P. R.; DABHOLKAR, A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, [s. l.], v. 387, n. 2, p. 167-178, 1997. DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z.

HUTTENLOCHER, P. R. *et al.* Synaptogenesis in human visual cortex—Evidence for synapse elimination during normal development. *Neuroscience Letters*, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 247-252, 1982. DOI: 10.1016/0304-3940(82)90379-2.

INGRAM, R. E.; LUXTON, D. D. Vulnerability-stress models. In: HANKIN, B. L.; ABELA, J. R. Z. (ed.). *Development of psychopathology: a vulnerability-stress perspective*. UK: Sage Publications, 2005. p. 324-346.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Censo 2000*. Brasília: IBGE, 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas*. Rio de Janeiro: IBGE, 2014.

ISLES, A. R. Neural and behavioral epigenetics; what it is, and what is hype. *Genes Brain Behavior*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 64-72, 2015. DOI: 10.1111/gbb.12184.

IVES, Laurel. Não existe nível seguro de consumo de álcool, mostra pesquisa. *BBC Health*, [s. l.], p. 1, 24 ago. 2019. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-45294852>. Acesso em: 7 maio 2024.

IZQUIERDO, I. *et al.* Separate mechanisms of short-term and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, Amsterdam, v. 103, n. 1, p. 1-11, 1999. DOI: 10.1016/s0166-4328(99)00036-4.

IZQUIERDO, I. The neurobiology of memory consolidation. *Neuroscience*, [s. l.], v. 18, p. 1-11, 1992.

JACKSON, J. H. *Selected writings of John Hughlings Jackson, vols I, II*. Edited by Taylor, J. London: Hodder, 1931-1932.

JACKSON, J. H. *Selected writings*. London: Hoddor and Stoughton, 1932.

JAFFARD, R. A diversidade da memória. *Revista Viver Mente Cérebro*, [s. l.], v. 2, n. esp., p. 5-7, 2006.

JELLINEK, E. M. The abstract archive of the Quarterly Journal of Studies on Alcohol [CAAAL 153]. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, [s. l.], v. 2, 216-222, 1941. DOI: 10.15288/qjsa.1941.2.216.

JELLINEK, E. M. Phases in the drinking history of alcoholics. *Quarterly Journal Studies on Alcohol*, [s. l.], v. 7, 1-88, 1946.

JELLINEK, E. M. Phases of alcohol addiction. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, [s. l.], v. 13, p. 673-684, 1952.

JELLINEK, E. M. *The disease concept of alcoholism*. [S. l.]: Hillhouse Press, 1960.

JÉQUIER, M.; WILDI, E. Le syndrome de Marchiafava-Bignami. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, [s. l.], v. 77, p. 393-415, 1956.

JOHNSON, L. E. Deficiência de niacina: Pellagra. *MSD*, [s. l.], p. 1, 6 nov. 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-nutricionais/deficiência,-dependência-e-toxicidade-das-vitaminas/deficiência-de-niacina>. Acesso em: 15 abr. 2024.

JOLLIFFE, N. *et al.* Nicotinic acid deficiency encephalopathy. *JAMA*, Chicago, v. 114, n. 4, p. 307-312, 1940. DOI: 10.1001/jama.1940.02810040017004.

JONES, B. A.; BEAMER, M.; AHMED, S. Fractalkine/CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. *Molecular Interventions*, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 263-270, 2010. DOI: 10.1124/mi.10.5.3.

JORM, A. F.; JOLLEY, D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *American Academy of Neurology*, San Diego, v. 51, p. 728-733, 1998. DOI: 10.1212/wnl.51.3.728.

JORM, A. F.; KORTEN, A. E.; HENDERSON, A. S. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Malden, MA, v. 76, p. 465-479, 1987. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb02906.x.

JORNAL DA USP. Anemia perniciosa: doença autoimune causada pela deficiência de vitamina B12. *Jornal da USP*, São Paulo, 21 fev. 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/anemia-perniciosa-doenca-autoimune-causada-pela-deficiencia-de-vitamina-b12/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

JORNAL DA USP. Em 2030, Brasil terá a quinta população mais idosa do mundo. *Jornal da USP*, São Paulo, 26 nov. 2019. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/em-2030-brasil-tera-a-quinta-populacao-mais-idosa-do-mundo/>. Acesso em: 29 ago. 2024.

KACHANI, A. T.; BRASILIANO, S.; HOCHGRAF, P. B. O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 35, supl. 1, p. 21-24, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000700006>.

KANNABIKH, Y. V. *Istoria psikiatrii* [History of Psychiatry]. Leningrad: Medgiz, 1929. 520 p.

KESHAVAN, M. *et al.* The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges. *World Psychiatry*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 110-111, 2020. DOI: 10.1002/wps.20725.

KIM, H. J. *et al.* Deficient autophagy in microglia impairs synaptic pruning and causes social behavioral defects. *Molecular Psychiatry*, [s. l.], v. 22, p. 1576-1584, 2017. DOI: 10.1038/mp.2016.103.

KIRCH, C.; GOLLO, L. L. Single-neuron dynamical effects of dendritic pruning implicated in aging and neurodegeneration: towards a measure of neuronal reserve. *Scientific Reports*, [s. l.], v. 11, n. 1309, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78815-z>.

KORSAKOFF, S. S. Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relationship to disturbance in the psychic sphere in multiple neuritis of non-alcoholic origin. *Psychiatry Herald*, [s. l.], v. 4, fascículo 2, 1887.

KORSAKOFF, S. S. Eine psychische Störung combinirt mit multipler Neuritis (Psychosis polyneuritica seu Cerebropathia psychica toxæmica). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, [s. l.], v. 46, p. 475-485, 1890.

KOSTOVIĆ, I. *et al.* Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *International Journal of Psychophysiology*, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 85-102, 1995. DOI: 10.1016/0167-8760(94)00081-O.

KROGSETH, M. *et al.* Delirium is an important predictor of incident dementia among elderly hip fracture patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Basel, Switzerland v. 31, n. 1, p. 63-70, 2011. DOI: 10.1159/000322591.

KUMAR, S. *et al.* Hallucinations: etiology and clinical implications. *Industrial Psychiatry Journal*, Pune, India, v. 18, n. 2, p. 119-126, 2009. DOI: 10.4103/0972-6748.62273.

LAAKSO, M. P. *et al.* A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behavioral Brain Research*, Amsterdam, v. 109, n. 2, p. 177-186, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00172-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00172-2).

LARANJEIRA, R. *et al.* Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 22, n. 2, p. 62-71, jun. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000200006>.

LAROCHE, S. Marcas da identidade. *Revista Viver Mente Cérebro*, [s. l.], v. 2, n esp., p. 36-43, 2006.

LAWSON, R. On the symptomatology of alcoholic brain disorders. *Brain*, Oxford, v. 1, p. 182-194, 1878. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/1.2.182>.

LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTERS, J. *Wintrobe's clinical hematology*. 9. ed. Lea & Febiger, 1993.

LEE, H.; ROH, S.; KIM, D. J. Alcohol-induced blackout. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, Switzerland, v. 6, n. 11, p. 2783-27920, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph6112783>.

LENROOT, R. K.; GIEDD, J. N. Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Amsterdam, v. 30, n. 6, p. 718-729, 2006. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001.

LEWIS, A. Psychoses-alcoholic psychoses. In: BRITISH Encyclopaedia of Medical Practice, 2. ed. London: Butterworth and Co., 1952. v. 10, p. 394-402.

LIEBER, C. S. The metabolism of alcohol. *Scientific American*, New York, v. 234, n. 3, p. 25-33, 1976. DOI: 10.1038/scientificamerican0376-25.

LIEBER, C. S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clinical Chemistry Acta*, Amsterdam, v. 257, n. 1, p. 59-84, 1997. DOI: 10.1016/s0009-8981(96)06434-0.

LIEBER, C. S. Perspectives: do alcohol calories count? *American Journal of Clinical Nutrition*, Philadelphia, v. 54, n. 6, p. 976-982, 1991. DOI: 10.1093/ajcn/54.6.976.

LIEBER, C. S. The influence of alcohol on nutritional status. *Nutrire Review*, [s. l.], v. 46, n. 7, p. 241-254, 1988. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1988.tb05443.x.

LIMA, R. R. *et al.* Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. *Revista Paraense de Medicina*, Belém, v. 21, n. 1, p. 27-31, mar. 2007. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000100005&lng=p t&nrm=iso. Acesso em: 18 set. 2024.

LIMA, A. F. B. S.; FLECK, M. P. A. Qualidade de vida e depressão: uma revisão da literatura. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, Porto Alegre, v. 31, n. 3, supl., 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-81082009000400002>.

LIMA, A. P. O modelo estrutural de Freud e o cérebro: uma proposta de integração entre a psicanálise e a neurofisiologia. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 37, n. 6, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832010000600005>.

LINDBOE, C. F.; LOBERG, E. M. Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics: an autopsy study. *Journal of Neurological Sciences*, New Orleans, v. 90, p. 125-129, 1989. DOI: 10.1016/0022-510x(89)90095-6.

LIPIAN, M. S.; MILLS, M. J. Malingering. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. J. (ed.). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. p. 1898-1907.

LISITSIN, Y. P. *Kozhevnikov A. Ya i moskovskaya shkola nevropatologov* [Kozhevnikov A. Ya and Moscow neurological school]. Moskva: Medgiz, 1961. 257 p.

LISTIK, C. *et al.* Acquired hepatocerebral degeneration: a case report. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 59-63, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642012DN06010010>.

LIU, Y.; HO, R. C.; MAK, A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and metaregression. *Journal of Affective Disorders*, Chesterton, IN, v. 139, p. 230-239, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.003.

LOH, E. W. *et al.* Association analysis of GABA receptor subunit genes on 5q33 with heroin dependence in a Chinese male population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, Hoboken, NJ, v. 144B, n. 4, p. 439-443, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30429>.

LONDON, M.; HÄUSSER, M. Dendritic computation. *Annual Review of Neuroscience*, [s. l.], v. 28, p. 503-532, 2005. LONDON, M.; HÄUSSER, M. Dendritic computation.

LOPES, C. E.; ABIB, J. A. D. Teoria da percepção no behaviorismo radical. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, Brasília, v. 18, n. 2, p. 129-137, maio 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-37722002000200003>.

LOPES, C. A. Por que o álcool não é tratado como droga? *Rede Abraço*, [s. l.], 24 fev. 2022. Disponível em: <https://ocid.es.gov.br/por-que-o-alcool-nao-e-tratado-droga>. Acesso em: 18 set. 2024.

LOPES, M. A. *Estudo epidemiológico de prevalência de demência em Ribeirão Preto*. 2006. 153 f. Tese (Doutorado em Psiquiatria) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. DOI:10.11606/T.5.2006.tde-18042007-110300.

LOUREIRO, A. P. M.; DI MASCIO, P.; MEDEIROS, M. H. G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: implicações em mutagênese e carcinogênese. *Química Nova*, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 777-793, set. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000500014>.

LYKETSOS, C. G.; LOPEZ, O.; JONES, B. *et al.* Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, Chicago, v. 288, p. 1475-1483, 2002. DOI: 10.1001/jama.288.12.1475.

MACHADO, Í. E. *et al.* Pesquisa Nacional de Saúde 2013: relação entre uso de álcool e características sociodemográficas segundo o sexo no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 408-422, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700030005>.

MACHADO, Í. E. *et al.* Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 22, supl. 2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190008.supl.2>.

MACIEL, C.; KERR-CORRÊA, F. Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, supl. 1, p. 47-50, maio 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500012>.

MAIESE, K. Efeitos do envelhecimento sobre o sistema nervoso. *Manual MSD – Versão Saúde para a Família*, [s. l.], 9 mar. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais,-da-medula-espinhal-e-dos-nervos/biologia-do-sistema-nervoso/efeitos-do-envelhecimento-sobre-o-sistema-nervoso>. Acesso em: 20 mar. 2024.

MAIO, R.; DICHI, J. B.; BURINI, R. C. Implicações do alcoolismo e da doença hepática crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 120-124, abr. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032000000200009>.

MAK, A. Clinical implications of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Advances in Psychiatric Treatment*, London, v. 15, n. 6, p. 451-458, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1192/apt.bp.108.005785>.

MALAMUD, W.; SKILLICORN, S. A. Relationship between Wernicke and Korsakoff syndrome. *Archives of Neurology and Psychiatry*, [s. l.], v. 76, p. 585-596, 1956.

MANN, K. *et al.* Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, Hoboken, NJ, v. 29, n. 5, p. 896-901, 2005. DOI: 10.1097/01.alc.0000164376.69978.6b.

MANSUR, L. L.; RADANOVIC, M. *Neurolingüística: Princípios para a prática clínica*. São Paulo: Edições Inteligentes, 2004.

MARCHIAFAVA, E.; BIGNAMI, A. Sopra un'alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, [s. l.], v. 8, p. 544-549, 1903.

MARÍN-LEÓN, L.; OLIVEIRA, H. B.; BOTIGA, N. J. Mortalidade por dependência de álcool no Brasil: 1998 - 2002. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 12, n. 1, p. 115-121, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-73722007000100014>.

MARQUES, A. Aspectos neurológicos da Pelagra. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 2, n. 4, p. 399-425, dez. 1944. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1944000400005>.

MARQUES, A. C. P. R.; CRUZ, M. S. O adolescente e o uso de drogas. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 22, supl. 2, p. 32-36, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000600009>.

MARTIN, P. R.; ECKARDT, M. J. Pharmacological interventions in chronic organic brain syndromes associated with alcoholism. In: NARANJO, C. A.; SELLERS, E. M. (ed.). *Research advances in new psychopharmacological treatments for alcoholism*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1985. p. 257-272.

SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1809-98232011000300005>.

MATAPANDEU, G.; DUNN, S. H.; PAGELS, P. An outbreak of pellagra in the Kasese catchment area, Dowa, Malawi. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Arlington, VA, v. 96, n. 5, p. 1244-1247, 2017. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0423.

MATARATZIS, P. S. R.; ACCIOLY, E.; PADILHA, P. C. Deficiências de micronutrientes em crianças e adolescentes com anemia falciforme: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 247-256, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000078>.

MATOSO, L. C. *Método crioscópico para quantificação de etanol em bebidas*. 2013. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em Alimentos) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2013.

MAUDSLEY, H. The pathology of mind: a study of its distempers, deformities and disorders. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 130-143, 2002. [Publicado originalmente em 1879. Revisado e transcrito por Maria Aparecida de Azevedo Barros]. DOI: <https://doi.org/10.1590/1415-47142002002011>.

MCGREGOR, J. C.; POLLOCK, J. G.; ANTON, H. C. Wet beriberi in an alcoholic. *British Medical Journal*, London, v. 3, 1975. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5975.79>.

MCKEITH, I.; CUMMINGS, J. Behavioral changes and psychological symptoms in dementia disorders. *The Lancet Neurology*, London, v. 4, n. 11, p. 735-742, 2005. DOI: 10.1016/S14744422(05)70219-2.

MCKIM, W. A. *Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology*. 4th. ed. New Jersey: Prentice Hall, 2004.

MEDEIROS, C.; SERRAS, R. J. Degeneración hepaticocerebral adquirida: una rara complicación neurológica de la cirrosis hepática. *Galicia Clínica*, Coruña - España, v. 84, n. 1, p. 46, 2023. DOI: <https://doi.org/10.22546/68/2766>.

MEIO & MENSAGEM. Índia é o novo alvo das cervejarias globais: aumento de renda e queda nos estigmas sociais no país alimentam novo apetite para bebidas fermentadas. *Meio & Mensagem*, [s. l.], 26 jul. 2012. Disponível em: <https://www.meioemensagem.com.br/marketing/india-e-o-novo-alvo-das-cervejarias-globais>. Acesso em: 20 nov. 2023.

- MELLO, V. A. O alcoolismo e sua influência no aparecimento da anemia megaloblástica. *Revista FT*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 121, abr. 2023. DOI: 10.5281/zenodo.7825365.
- MELO, L. A.; LIMA, K. C. Prevalência e fatores associados a multimorbidades em idosos brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 10, p. 3869-3877, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.34492018>.
- MELONI, J. N.; LARANJEIRA, R. Custo social e de saúde do uso do álcool. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, supl. 1, p. 7-10, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500003>.
- MEYER, A. On parenchymatous systemic degenerations mainly in the central nervous system. *Brain*, Oxford, v. 24, n. 1, p. 47-115, 1901. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/24.1.47>.
- MILLER, L.; GENERES, W. M.; KELLEY, R. Wernicke-Korsakoff Syndrome: signs, effects, and treatment. *American Addiction Centers*, [s. l.], 20 mar. 2024. Disponível em: <https://americanaddictioncenters.org/alcohol/risks-effects-dangers/wernicke-korsakoff-syndrome>. Acesso em: 12 set. 2024.
- MINICUCCI, M. F. *et al.* Edema generalizado e circulação hiperdinâmica: um possível caso de beribéri. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 83, n. 2, p. 173-175, ago. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400009>.
- MONTELEONE, J. Cauim, a bebida ritual dos índios. *Brasil de Fato*, [s. l.], 6 set. 2019. Disponível em: <https://www.brasildefato.com.br/2019/09/06/cauim-a-bebida-ritual-dos-indios>. Acesso em: 12 set. 2024.
- MOONEN, G. *et al.* Neuron glial interactions and neural plasticity. *Progress In Brain Research*, [s. l.], v. 86, p. 63-72, 1990. DOI: 10.1016/s0079-6123(08)63167-2.
- MORAIS, Isabela. História, cultura e moralismo na mesa do bar. *Revista Espaço Aberto - USP*, São Paulo, 10 set. 2011. Disponível em: <http://www.usp.br/espacoaberto/?materia=historia-cultura-e-moralismo-na-mesa-do-bar>. Acesso em: 20 maio 2023.
- MORATO, E. Neurolingüística. In: MUSSALIM, F.; BENTES, A. C. (ed.). *Introdução à lingüística: domínios e fronteiras*. São Paulo: Cortez, 2001. p. 143-170.
- MOREL, F. Une forme anatomoclinique particulière de l'alcoolisme chronique cliniquement rappelant la pseudo-paralysie des anciens auteurs, anatomiquement présentant une sclérose corticale laminaire. *Schweizer Archiv für Neurologie*, [s. l.], 1939.
- MORGAN, B. P. Complement in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Seminars in Immunopathology*, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 113-124, 2018. DOI: 10.1007/s00281-017-0662.
- MORGAN, J. T. *et al.* Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Brain Research*, Amsterdam, v. 1456, p. 72-81, 2012. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.03.036.

MOURA, E. C.; MALTA, D. C. Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: características sociodemográficas e tendência. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 14, supl. 1. p. 61-70, set. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2011000500007>.

MUKAMAL, K. J. *et al.* Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the cardiovascular health study. *Stroke*, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 1939-1946, 2001. DOI: [10.1161/hs0901.095723](https://doi.org/10.1161/hs0901.095723).

MULLEN, P. W. The metabolism and pharmacokinetics of alcohol in man. *Alcohol*, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 49-55, 1977. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-7368\(77\)71115-6](https://doi.org/10.1016/S0015-7368(77)71115-6).

MURAWIEFF, W. Zwei Fälle von Polioencephalitis acuta haemorrhagica superior (Wernicke). *Neurologisches Zentralblatt*, [s. l.], v. 16, p. 56-61, 106-115, 1897.

NAKAMURA, P. OMS alerta que não existe nível de consumo de álcool que seja seguro para a saúde; entenda os riscos. *GZH*, [s. l.], p. 1, 17 fev. 2023. Disponível em: <https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/noticia/2023/02/oms-alerta-que-nao-existe-nivel-de-consumo-de-alcool-que-seja-seguro-para-a-saude-entenda-os-riscos-cle8n0jsx003e016ofvtdqsof.html>. Acesso em: 20 maio 2024.

NASCIMENTO, H. G.; FIGUEIREDO, A. E. B. Demência, familiares cuidadores e serviços de saúde: o cuidado de si e do outro. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 1381-1392, abr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018244.01212019>.

NOBREGA, M. P. S.; OLIVEIRA, E. M. Mulheres usuárias de álcool: análise qualitativa. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 39, n. 5, p. 816-823, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000500018>.

NUNES, B. HDL, o colesterol bom, pode ter ligação com risco de demência, aponta estudo. *Metrópoles*, [s. l.], 05 dez. 2023. Disponível em: <https://www.metropoles.com/saude/hdl-colesterol-bom-demencia-estudo>. Acesso em: 30 ago. 2024.

O'CONNELL, B. A. Amnesia and homicide. *British Journal of Delinquency*, London, v. 10, p. 262-276, 1960.

OLIVEIRA, A. L. R. *Apoptose de neurônios motores, interneurônios e neurônios sensitivos induzida pela transecção do nervo ciático em ratos recém-nascidos: padrão temporal e efeitos do tratamento com fatores neurotróficos (NGF e CNTF)*. 1999. 191 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.

OLIVEIRA, H. A.; LEOPOLDINO, J. F. S. Encefalopatia de Wernicke a propósito de um caso com síndrome pilórica obstrutiva. *Arquivo de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 53, n. 3a, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1995000300021>.

OLIVEIRA, T. R. *et al.* Sarcopenia, chronic pain, and perceived health of older: a cross-sectional study. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, v. 36, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/fm.2023.36106>.

OLNEY, J. W. Excitotoxicity: an overview. *Canada Diseases Weekly Report*, Ottawa, v. 16, suppl. 1E, p. 47-57; discussion 57-48, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1966279/>. Acesso em: 12 out. 2023.

O'MALLEY, G. F.; O'MALLEY, R. Intoxicação e abstinência de álcool. *Manuais MSD: Versão para profissionais da saúde*, [s. l.], 3 dez. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/t%C3%B3picos-especiais/drogas-il%C3%A9gicas-e-intoxicantes/intoxica%C3%A7%C3%A3o-e-abstin%C3%Aancia-de-%C3%A1lcool>. Acesso em: 23 ago. 2024.

O'MALLEY, G. Encefalopatia de Wernicke. *MSD*, [s. l.], 4 dez. 2022.

O'MALLEY, R. Psicose de Korsakoff. *MSD*, [s. l.], 7 dez. 2022.

ONU NEWS. É mito que o álcool “em pequenas doses” pode trazer benefícios à saúde. *BVS*, [s. l.], 9 fev. 2024. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/e-mito-que-o-alcool-em-pequenas-doses-pode-trazer-beneficios-a-saude/>. Acesso em: 7 maio 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Neurociências: consumo e dependência de substâncias psicoativas: resumo*. Genebra: OMS, 2004.

OSCAR-BERMAN, M.; EVERT, D. L. Alcoholic Korsakoff's syndrome. In: NUSSBAUM, P.D. (ed.). *Handbook of neuropsychology and aging*. Plenum Press, 1997. p. 201-215. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1857-4_14.

OSCAR-BERMAN, M. *et al.* Impairments of brain and behavior: the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health & Research World*, v. 21, n. 1, p. 65-75, 1997. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6826797/>. Acesso em: 7 maio 2024.

OVSYANNIKOV, S. A.; OVSYANNIKOV, A. S. Sergey S. Korsakov and the beginning of Russian psychiatry. *Journal of the History of the Neurosciences*, Philadelphia, v. 16, n. 1-2, p. 58-64, 2007. DOI: 10.1080/09647040600564658.

PALLAVICINI, G. J. *et al.* Behavior of brain perfusion with SPECT tomography 99mTc ethylene dicysteine (ECD) in alcohol and cocaine dependents during abstinence. *Revista Española de Medicina Nuclear*, Madrid, v. 21, n. 6, p. 410-416, 2002. DOI: 10.1016/s0212-6982(02)72117-4.

PALMERIA, P. *et al.* IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology*, [s. l.], 2012. DOI: 10.1155/2012/985646.

PANISSA, V.; MIARKA, B.; JULIO, U. F. Diferenças entre homens e mulheres nas respostas fisiológicas e no desempenho do esforço único e repetido. *Revista Inova Saúde*, Criciúma, vol. 2, n. 1, jul. 2013.

PAOLICELLI, R. C. *et al.* Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, New York, v. 333, p. 1456-1458, 2011. DOI: 10.1126/science.1202529.

PECHANSKY, F.; SZOBOT, C. M.; SCIVOLETTO, S. Uso de álcool entre adolescentes: Conceitos, características epidemiológicas e fatores etiopatogênicos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, supl. 1, p. 14-17, 2004. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500005>.

PENHA, E. M. Licor de frutas. *Embrapa Agroindústria de Alimentos*. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2006.

PEREIRA, X. B. F. *et al.* Prevalência e fatores associados ao deficit cognitivo em idosos na comunidade. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200012>.

PETRELLI, F.; PUCCI, L.; BEZZI, P. Astrocytes and Microglia and Their Potential Link with Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Lausanne, Switzerland, v. 10, p. 21, 2016. DOI: 10.3389/fncel.2016.00021.

PETTER, O. Beber de barriga vazia para não engordar é novo tipo de transtorno alimentar: Hábito identificado como ‘drunkorexia’ se caracteriza por pular refeições e reduzir ingestão de calorias dos alimentos para ingeri-las como álcool. *O Globo*, Rio de Janeiro, 31 out. 2017. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/beber-de-barriga-vazia-para-nao-engordar-novo-tipo-de-transtorno-alimentar-22011677>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PHELPS, C. H. Neural plasticity in aging and Alzheimer’s disease: some selected comments. *Progress In Brain Research*, [s. l.], v. 86, p. 3-9, 1990. DOI: 10.1016/s0079-6123(08)63162-3.

PILLAY, A. L.; VAN DER VEEN, M. B.; WASSENAAR, D. R. Non-fatal suicidal behaviour in women: The role of spousal substance abuse and marital violence. *South African Medical Journal*, [s. l.], v. 91, n. 5, p. 429-432, 2001.

PIMENTA, F. A. P. *et al.* Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Sao Paulo, v. 59, n. 4, p. 326-334, 12 jul. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.02.002>.

PINEL, P. *Traité médico-philosophique sur L'aliénation mentale*. 2. ed. Paris: Brosson, 1809.

PINEL, P. *Tratado médico-filosófico sobre a alienação mental ou a mania*. Tradução: J. A. Galli. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007.

PINTO, R. C. N.; SANTANA, A. P. Semiologia das afasias: uma discussão crítica. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, Porto Alegre, v. 22, n. 3, p. 413-421, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722009000300012>.

PRENDERGAST, M. A. Do women possess a unique susceptibility to the neurotoxic effects of alcohol? *Journal of American Medicine Womens Association*, Lexington, KY, v. 59, n. 3, p. 225-227, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354377/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

PURCELL, A. E. *et al.* Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology*, [s. l.], v. 57, p. 1618-1628, 2001. DOI: 10.1212/WNL.57.9.1618.

O QUE significa COPING para a psicologia? [S. l.: s. n.], 2019. 1 vídeo (3 min). Publicado pelo canal *Psicologia também é Ciência*. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=wTz3HSOTMqo>. Acesso em: 12 out. 2023.

RAMOS, M. G.; ROCHA, F. L. Eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos nas demências: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 3, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000300008>.

RAO, S. N.; CHANDAK, G. R. Cardiac beriberi: often a missed diagnosis. *Journal of Tropical Pediatrics*, London, v. 56, n. 4, p. 284-285, 2010. DOI: [10.1093/tropej/fmp108](https://doi.org/10.1093/tropej/fmp108).

RASKIND, M. A. The clinical interface of depression and dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, [s. l.], v. 59, suppl. 10, p. 9-12, 1998. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/clinical-interface-depression-dementia/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

REDE D'OR. Afasia de Wernicke. *Rede D'Or*, [s. l.], 9 maio 2020. Disponível em: <https://www.rededorsaoluiz.com.br/doencas/afasia-de-wernicke>. Acesso em: 15 abr. 2024.

RFI. 'Blecaute alcoólico': casos de amnésia após consumo de bebidas preocupam cientistas: perda de memória devido à ingestão de álcool é estudada há pouco mais de 20 anos. Pesquisadores relacionam esquecimento à velocidade do consumo. *GI*, [s. l.], 14 ago. 2018. Disponível em: <https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2018/08/14/blecaute-alcoolico-casos-de-amnesia-apos-consumo-de-bebidas-preocupam-cientistas.ghtml>. Acesso em: 15 abr. 2024.

RIBEIRO, E. G. *et al.* Frailty in the elderly: screening possibilities in Primary Health Care. *Revista Brasileira de Enfermagem*, Brasília, v. 75, n. 2, p. e20200973, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0973>.

RIDEL, J. L. *et al.* Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends in Neuroscience*, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 570-577, 1997. DOI: [10.1016/s0166-2236\(97\)01139-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01139-9).

RIJSBERGEN, M. W. *et al.* Delirium in acute stroke: a predictor of subsequent cognitive impairment? A two-year follow-up study. *Journal of Neurological Sciences*, New Orleans, v. 306, n. 1-2, p. 138-142, 2011. DOI: [10.1016/j.jns.2011.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.03.024).

RITCHIE, K.; KILDEA, D.; ROBINE, J. M. The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. *International Journal of Epidemiology*, Oxford, v. 21, n. 4, p. 763-769, 1992. DOI: [10.1093/ije/21.4.763](https://doi.org/10.1093/ije/21.4.763).

ROCHA, S. V. *et al.* Cluster of factors associated with physical frailty in community-dwelling elderly people. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, Florianópolis, v. 23, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-0037.2021v23e83465>.

RODRIGUES, F. A. Detalhamento sobre o triptofano e sua importância no combate aos agentes que levam à depressão: avaliação sobre o produto Triptolife. *CPAH Scientific Journal of Health*, [s. l.], v. 1, n. 3, p. 130-141, 2021. DOI: <https://doi.org/10.56238/cpahjournalv3n1-001>.

ROMEIRO, F. G. *et al.* Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 69, n. 3, p. 496-501, jun. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000400017>.

ROMERO, M. Empresa oferece cerveja como benefício em anúncio de vaga de emprego e MPT investiga: Oferecer bebidas alcoólicas é proibido pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT). *GI*, [s. l.], p. 1, 10 jan. 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/pi/piaui/noticia/2020/01/10/empresa-oferece-cerveja-como-beneficio-em-anuncio-de-vaga-de-emprego-e-mpt-investiga.ghtml>. Acesso em: 7 maio 2024.

ROSA, C. R. O álcool e a violência doméstica: efeitos e dramas. *VirtuaJus*, Belo Horizonte, v. 2, n. 2, 2017. Disponível em: <https://periodicos.pucminas.br/index.php/virtuajus/article/view/15099>. Acesso em: 7 maio 2024.

ROSA, P. R. A.; FERREIRA, C. R. Degeneração walleriana de origem vascular em ressonância magnética de paciente com paralisia supranuclear progressiva provável: fator etiológico ou associação fortuita? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 63, n. 3b, p. 878-880, set. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000500032>.

ROSENBLOOM, M. J. *et al.* Persistent cognitive deficits in community-treated alcoholic men and women volunteering for research: Limited contribution from psychiatric comorbidity. *Journal of Studies on Alcohol*, Piscataway, NJ, v. 66, n. 2, p. 254-265, 2005. DOI: 10.15288/jsa.2005.66.254.

ROVNER, A. J. *et al.* High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v. 108, n. 9, p. 1512-1516, 2008. DOI: 10.1016/j.jada.2008.06.433.

RYAN, C.; BUTTERS, N.; MONTGOMERY, K. Memory deficits in chronic alcoholics: continuities between the "intact" alcoholic and the alcoholic Korsakoff patient. In: BEGLEITER, H. (ed.). *Biological effects of alcohol*. New York: Plenum Press, 1980. p. 701-718.

SAKAI, A. P. F. S.; MEDEIROS, F. V. F.; OLIVEIRA, M. M. Etanol e cognição em idosos. *Revista Geriatria & Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, 2014. Disponível em: <https://ggaging.com/details/85>. Acesso em: 20 nov. 2023.

SAKAI, J. How synaptic pruning shapes neural wiring during development and, possibly, in disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, [s. l.], v. 117, n. 28, p. 16096-16099, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2010281117>.

SALES, E. Aspectos da história do álcool e do alcoolismo no século XIX. *Cadernos de História UFPE*, Recife, v. 7, n. 7, 2010. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/index.php/cadernosdehistoriaufpe/article/view/110065>. Acesso em: 3 mar. 2024.

SAMPAIO, F. M. *Dislipidemia como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer: revisão sistemática*. 2016. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

SÁNCHEZ, E. Hormese, ou por que pequenas doses de estresse são saudáveis. *A Mente é Maravilhosa*, [s. l.], p. 1, 2 jan. 2023. Disponível em: <https://amenteemaravilhosa.com.br/hormese-ou-por-que-pequenas-doses-de-estresse-sao-saudaveis/>. Acesso em: 3 mar. 2024.

SANTOS, C. C. *Fatores predisponentes ao comportamento violento em portadores da síndrome da dependência alcoólica atendidos em um centro de referência em dependência química*. 2013. 127 f. Dissertação (Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

SANTOS, C. S.; BESSA, T. A.; XAVIER, A. J. Fatores associados à demência em idosos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 603-611, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.02042018>.

SANTOS, J. G. *et al.* Conhecimentos e sobrecarga do familiar cuidador frente ao paciente com demência. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. e200231, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200231>.

SANTOS, V. S. Beribéri. *Mundo Educação*, [s. l.], p. 1, 6 abr. 2018. Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/doencas/beriberi.htm>. Acesso em: 3 mar. 2024.

SATRE, D. D. *et al.* Differences in seven-year alcohol and drug treatment outcomes among older adults. *American Journal on Addictions*, Medford, MA, v. 16, n. 3, p. 216-221, 2007. DOI: 10.1080/10550490701375673.

SAVAGE, D.; LINDENBAUM, J. Anemia in alcoholics. *Medicine*, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 322-338, 1986. DOI: 10.1097/00005792-198609000-00005.

SCHEIBEL, M. E. *et al.* Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Experimental Neurology*, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 392-403, 1975. DOI: 10.1016/0014-4886(75)90072-2.

SCHIMITH, P. B.; MURTA, G. A. V.; QUEIROZ, S. S. A abordagem dos termos dependência química, toxicomania e drogadição no campo da Psicologia brasileira. *Psicologia USP*, São Paulo, v. 30, p. e180085, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-6564e180085>.

SCHWEINSBURG, B. C. *et al.* Effects of alcoholism and gender on brain metabolism. *American Journal Psychiatry*, Arlington, VA, v. 160, n. 6, p. 1180-1183, 2003. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.6.1180.

SECHI, G.; SERRA, A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurology*, London, v. 6, n. 5, p. 442-455, 2007. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70104-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70104-7).

SEKAR, A. *et al.* Schizophrenia risk from complex variation of complement component period 4. *Nature*, London, v. 530, n. 7589, p. 177-183, 2016. DOI: 10.1038/nature16549.

SELTZER, B.; SHERWIN, I. "Organic brain syndromes": an empirical study and critical review. *American Journal of Psychiatry*, Washington, DC, v. 135, n. 1 p. 13-21, 1978. DOI: 10.1176/ajp.135.1.13.

SHATZ, C. J. Competitive interactions between retinal ganglion cells during prenatal development. *Journal of Neurobiology*, [s. l.], v. 21, p. 197-211, 1990. DOI: 10.1002/neu.480210113.

SHATZ, C. J.; KIRKWOOD, P. A. Prenatal development of functional connections in the cat's retinogeniculate pathway. *Journal of Neuroscience*, Chestnut Hill, MA, v. 4, n. 5, p. 1378-1397, 1984. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.04-05-01378.1984.

SILVA, A. R. Mnemosyne e Lethe: a interpretação heideggeriana da verdade. *Archai*, Brasília, n. 13, p. 71-84, jul./dez. 2014. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/archai/article/view/8485>. Acesso em: 27 out. 2023.

SILVA, A.; ENES, A. Síndrome de Wernicke-Korsakoff: revisão literária da sua base neuroanatômica. *Arquivos de Medicina*, Porto, p. 1-7, 27 mar. 2013. Disponível em: https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132013000300004. Acesso em: 27 out. 2023.

SILVA, L. E. S. *et al.* Prevalência de consumo abusivo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 31, n. esp. 1, p. e2021379, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200003.especial>.

SILVA, P. N. Do patterns of synaptic pruning underlie psychoses, autism and ADHD? *BJPpsych Advances*, London, v. 24, n. 3, p. 212-217, 2018. DOI: 10.1192/bja.2017.27.

SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1809-98232011000300005>.

SIMÃO, M. O. *Mulheres e homens alcoolistas: um estudo comparativo de fatores sociais, familiares e de evolução*. 1999. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999. p. 147.

SISSA, G.; DETIENNE, M. *Os deuses gregos*. São Paulo: Companhia das Letras, 1990. 317 p.

SKINNER, B. F. Selection by consequences. *Science*, New York, v. 213, n. 4507, p. 501-504, 1981. DOI: 10.1126/science.7244649.

SMITH, D. T. Deficiência de ácido nicotínico. Pellagra. *Clinics in North America*, [s. l.], v. 27, p. 379-408, mar. 1943.

SOUSA JÚNIOR, D. T.; VERDE, T. F. C. L.; LANDIM, L. A. S. R. Foods rich in tryptophan and its effect on serotonin release and possible benefits in anxiety disorder. *Research, Society and Development*, [s. l.], v. 10, n. 14, p. e471101422190, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.22190.

SOUSA, N. D. S. *et al.* Prevalência de anemia e correlação da concentração de hemoglobina com fatores cognitivos em idosos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 935-944, mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.09082016>.

SOUSA, T. F.; JOSÉ, H. P. M.; BARBOSA, A. R. Conduitas negativas à saúde em estudantes universitários brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 12, p. 3563-3575, dez. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001200013>.

SOUZA, L. P. S. E. *et al.* Consumo de bebidas alcoólicas e excesso de peso em adultos brasileiros - Projeto CUME. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 26, supl. 3, p. 4835-4848, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.3.20192019>.

SOWELL, E. R. *et al.* Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience*, Chestnut Hill, MA, v. 24, n. 38, p. 8223-8231, 2004. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004.

SPIES, T. D.; DEWOLFE, H. F. Observation on etiological relationship of severe alcoholism to pellagra. *American Journal of Medical Sciences*, Philadelphia, v. 186, p. 521-532, 1933.

SQUEGLIA, L. M.; JACOBUS, J.; TAPERT, S. F. The influence of substance use on adolescent brain development. *Clinical EEG and Neuroscience*, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 31-38, 2009. DOI:10.1177/155005940904000110.

STEFANACCI, G. Richard. Mudanças no corpo com o envelhecimento. *Manual MSD: Versão Saúde para Família*, [s. l.], 8 maio 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/quest%C3%B5es-sobre-a-sa%C3%BAde-de-pessoa-s-idosas/o-envelhecimento-corporal/mudan%C3%A7as-no-corpo-com-o-envelhecimento>. Acesso em: 27 out. 2023.

STERN, Y. *et al.* Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, [s. l.], v. 53, n. 9, p. 1942-1947, 1999. DOI: 10.1212/wnl.53.9.1942.

STEVENS, B.; *et al.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell*, [s. l.], v. 131, n. 6, p. 1164-1178, 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.036.

STILL, C. S. Nicotinic acid and nicotinamide deficiency: pellagra and related disorders of the nervous system. In: VINKEN, P. J.; BRUYN, G. (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North-Holland Publishing Co., 1976. v. 28, p. 59-104.

STRECKER, E. A.; EBAUGH, F. G.; EWALT, J. R. *Practical Clinical Psychiatry*. Philadelphia: The Blakiston Co., 1951. p. 155-169.

SWEENEY, D. F. Alcoholic blackouts: legal implications. *Journal of Substance Abuse Treatment*, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 155-159, 1990. DOI: 10.1016/0740-5472(90)90016-j.

TAKANO, T. Role of microglia in autism: recent advances. *Developmental Neuroscience*, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 195-202, 2015. DOI: 10.1159/000398791.

TANEY, K. S.; ROETHER, M.; YANG, C. Alcohol dementia and thermal dysregulation: a case report and review of the literature. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 563-570, 2008. DOI: 10.1177/1533317508323479.

TANG, G.; *et al.* Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, [s. l.], v. 83, n. 5, p. 1131-1143, 2014. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.040.

TAU, G. Z.; PETERSON, B. S. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 147-168, 2010. DOI: 10.1038/npp.2009.115.

TAVARES JÚNIOR, J. W. L. *et al.* Clinical characteristics and diagnostic accuracy of the revised Addenbrooke Cognitive Examination (ACE-R) in older adults with a low educational level. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 70, n. 1, p. 45-53, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000310>.

TECNAL. Teor alcoólica em bebidas destiladas e fermentadas. *Tecnal Blog*, [s. l.], 9 ago. 2019. Disponível em: https://tecnal.com.br/pt-BR/blog/276_teor_alcoolico_em_bebidas_destiladas_e_fermentadas. Acesso em: 27 out. 2023.

TEIXEIRA, I. N. D. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 6, p. 2845-2857, set. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000600022>.

TEIXEIRA, J. F. *Mentes e máquinas: uma introdução à ciência cognitiva*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1998.

TETREAUULT, N. A. *et al.* Microglia in the cerebral cortex in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, [s. l.], v. 42, p. 2569-2584, 2012. DOI: 10.1007/s10803-012-1513-0.

THOMAS, V. S.; ROCKWOOD, K. J. Alcohol abuse, cognitive impairment, and mortality among older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, Malden, MA, v. 49, n. 4, p. 415-420, abr. 2001. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49085.x.

THOMSON, A. D. *et al.* Wernicke's encephalopathy revisited: translation of the case history section of the original manuscript by Carl Wernicke 'Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studierende' (1881) with a commentary. *Alcohol and Alcoholism*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 174-179, mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm144>.

TOFFOLO, M. C. F. *et al.* Escolha de alimentos durante a abstinência alcoólica: influência na fissura e no peso corporal. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 60, n. 4, p. 341-346, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000400017>.

TOH, B. H.; VAN DRIEL, I. R.; GLEESON, P. A. Pernicious anemia. *New England Journal of Medicine*, Waltham, MA v. 337, n. 20, p. 1441-1448, 1997. DOI: 10.1056/NEJM199711133372007.

TOMAZ, C. Psicobiologia da memória. *Psicologia USP*, São Paulo, v. 4, n. 1-2, p. 49-59, 1993. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-51771993000100004&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 19 abr. 2024.

TRAPP, B. D. *et al.* Evidence of synaptic pruning by cortical microglia. *Glia*, Hong Kong, v. 55, n. 4, p. 360-368, 2007. DOI: 10.1002/glia.20462.

TROEN, B. The biology of aging. *Mount Sinai Journal of Medicine*, Hoboken, NJ, v. 70, n. 1, p. 3-22, 2003.

UNIICA. Amnésia alcoólica: o que acontece? *Uniica: Unidade Integrada de Crise e Apoio à Vida*, [s. l.], 23 jan. 2023. Disponível em: <https://uniica.com.br/sem-categoria/amnesia-alcoolica-o-que-acontece/>. Acesso em: 19 abr. 2024.

UNIFESP/EPM. Álcool. UNIFESP - Departamento de Psicobiologia, São Paulo, 5 jul. 2022. Disponível em: <https://www2.unifesp.br/dpsicobio/drogas/alcool.htm>. Acesso em: 30 abr. 2024.

VALENCIA, A. M. Como o cérebro humano se ‘reconfigura’ a partir dos 40 anos (e o que fazer para mantê-lo saudável). *BBC News Brasil*, [s. l.], 6 jan. 2024. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/c51z402jjz4o>. Acesso em: 20 mar. 2024.

VALENTE JR., A. A.; BUSATTO FILHO, G. Aspectos neurorradiológicos do transtorno obsessivo-compulsivo: o papel dos gânglios da base. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 23, supl. 2, p. 42-45, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000600010>.

VARELA, M. C. Como o álcool prejudica o cérebro. *BBC NEWS Brasil*, [s. l.], 23mar. 2023. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/czvw49z0ly2o>. Acesso em: 23 ago. 2024.

VARGAS, D. L. *et al.* Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, Hoboken, NJ, v. 57, p. 67-81, 2005. DOI: 10.1002/ana.20315.

VEIN, A. Sergey Sergeevich Korsakov (1854-1900). *Journal of Neurology*, [s. l.], v. 256, n. 10, p. 1782-1783, 2009. DOI: 10.1007/s00415-009-5289-x.

VERNANT, J.-P. *Mito & pensamento entre os Gregos*. 2. ed. Tradução: Haiganuch Sarian. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1990.

VERNANT, J.-P. *O universo, os deuses, os homens*. São Paulo: Companhia das Letras, 2003.

VICTOR, M.; YAKOVLEV, P. I. Korsakoff's psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis: a translation of Korsakoff's original article with brief comments on the author and his contribution to clinical medicine. *Neurology*, v. 5, p. 394-406, 1955.

VICTOR, M. Alcoholic dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 88-99, 1994. DOI: 10.1017/s031716710004899x.

VICTOR, M.; ADAMS, R. D.; COLE, M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine*, Baltimore, v. 44, p. 345-395, 1965. DOI: 10.1097/00005792-196509000-00001.

VIEIRA, A. C. C. *et al.* Afasias e áreas cerebrais: argumentos prós e contras à perspectiva localizacionista. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, Porto Alegre, v. 24, n. 3, p. 588-596, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722011000300020>.

VIEIRA, E. Alzheimer: centenas de milhões de dólares podem ter sido desperdiçados em pesquisa fraudulenta. *Gazeta do Povo*, Curitiba, p. 1, 15 abr. 2024. Disponível em: <https://www.gazetadopovo.com.br/ideias/alzheimer-centenas-de-milhoes-de-dolares-podem-ter-sido-desperdicados-em-pesquisa-fraudulenta/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

VITASAY. O que significa U.I na vitamina D? Quanto tomar por dia? *Blog Vitasay*, [s. l.], 24 maio 2023. Disponível em: <https://www.vitasay.com.br/blog/prevencao/o-que-significa-ui-na-vitamina-d-quanto-tomar-por-dia>. Acesso em: 30 ago. 2024.

VOINEAGU, I. *et al.* Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, London, v. 474, n. 7351, p. 380-384, 2011. DOI: 10.1038/nature10110.

WACKER, P.; NUNES, P. V.; FORLENZA, O. V. Delirium: uma perspectiva histórica. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 97-103, maio 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300001>.

WATZKE, S.; ULLRICH, S.; MARNEROS, A. Gender and violence-related prevalence of mental disorders in prisoners. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Munich, Germany, v. 256, n. 7, p. 414-421, 2006. DOI: 10.1007/s00406-006-0656-4.

WAUTIER, J.; GUILLAUSSEAU, P. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes & Metabolism*, Paris, v. 27, p. 535-542, 2001.

WEINERT, B.; TIMIRAS, P. Invited review: theories of aging. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, MD v. 95, n. 4, p. 1706-1716, 2003. DOI: 10.1152/japplphysiol.00288.2003.

WELLS, C. E. Diagnosis of dementia. *Psychosomatics*, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 517-522, 1979. DOI: 10.1016/S0033-3182(79)70774-2.

WERNICKE, C. Some new studies on aphasia. In: READER in the History of Aphasia. Philadelphia, PA: John Benjamins, 1994. v. 4, p. 69-98. [Original work published, 1874].

WICKELGREN, W. Alcoholic intoxication and memory storage dynamics. *Memory & Cognition*, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 385-389, 1975. DOI: 10.3758/BF03212929.

WITTMANN-VIEIRA, R.; GOLDIM, J. R. Percepção de coerção de pacientes submetidos a procedimento médico invasivo. *Revista Bioética*, Brasília, v. 27, n. 4, p. 683-690, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422019274351>.

WOBROCK, T. *et al.* Effects of abstinence on brain morphology in alcoholism: a MRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Heidelberg, Germany, v. 259, n. 3, p. 143-150, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0846-3>.

WOHLEB, F. S. *et al.* Peripheral innate immune challenge exaggerated microglia activation, increased the number of CNS macrophages, and prolonged social withdrawal in socially defeated mice. *Psychoneuroendocrinology*, Amsterdam, v. 37, n. 9, p. 1491-1505, 2012. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.02.003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Organization of care in psychiatry of the elderly: a technical consensus statement - Programme on mental health*, World Psychiatric Association, Geneva: WHO, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global status report on alcohol*. Geneva: WHO, 2004.

ZALESKI, M. *et al.* Aspectos neurofarmacológicos do uso crônico e da síndrome de abstinência do álcool. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 26, supl. 1, p. 40-42, maio 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000500010>.

ZILBERMAN, M. L.; BLUME, S. B. Violência doméstica, abuso de álcool e substâncias psicoativas. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 27, supl. 2, p. s51-s55, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000600004>.

ZORZETTO, M. *et al.* Complement C4A and C4B gene copy number study in Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer's Research*, v. 14, n. 3, p. 303-308, 2017. DOI: [10.2174/1567205013666161013091934](https://doi.org/10.2174/1567205013666161013091934).

ZUBARAN, C. *et al.* Aspectos clínicos e neuropatológicos da síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 30, n. 6, p. 602-608, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89101996000600015>.