
Aspectos neurocognitivos do alcoolismo

Neurocognitive aspects of alcoholism

Aspectos neurocognitivos del alcoholismo

1 Leonardo Ferreira Caixeta  [ORCID](#) - [Lattes](#)

2 Leonardo da Silva Prestes - [ORCID](#) - [Lattes](#)

3 Tiago Batista de Oliveira - [ORCID](#) - [Lattes](#)

4 Erika Aparecida Silveira - [ORCID](#) - [Lattes](#)

5 Maria Alves Barbosa - [ORCID](#) - [Lattes](#)

6 Leonardo Rodrigo Baldaçara - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Filiação dos autores: **1** [Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, UFG, Centro de Referência em Neuropsiquiatria e Neuropsicologia, CERNE, Hospital das Clínicas, EBSEH, Goiânia, GO, Brasil]; **2** [Serviço de Residência Médica em Psiquiatria da Secretaria Estadual de Saúde, Hospital Geral de Goiânia, HGG, Goiânia, GO, Brasil]; **3, 4, 5** [Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil]; **6** [Serviço de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Palmas, TO, Brasil]

Editor Chefe responsável pelo artigo: Marsal Sanches

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Caixeta LF, Baldaçara LR [1,6,7,8,10,13,14], Prestes LS, Oliveria TB [1,6,8,13,14], Silveira EA, Barbosa MA [1,6,8,10,13,14]

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 20/12/2023

Aprovado em: 24/03/2024

Publicado em: 10/04/2024

Como citar: Caixeta LF, Prestes LS, Oliveira TB, Silveira EA, Barbosa MA, Baldaçara L. Aspectos neurocognitivos do alcoolismo. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2024;14:1-27. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2024.v14.1120>

RESUMO:

Introdução: O uso prolongado e excessivo de álcool pode acarretar danos cerebrais estruturais e funcionais, ocasionando déficits cognitivos. As repercussões cognitivas mais conhecidas do alcoolismo foram descritas por psiquiatras: a síndrome de Wernicke (SW), a amnésia de Korsakoff (AK), e a Demência Associada ao Alcoolismo (DAA). **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa acerca dos aspectos cognitivos relacionados ao alcoolismo, com ênfase na DAA. **Resultados:** A SW é composta por uma tríade de oftalmoplegia, marcha atáxica e alterações no estado mental. A AK é uma síndrome residual após a SW, caracterizada por amnésia global, confabulações e alterações de comportamento. A DAA é uma síndrome orgânica com quadro de grave disfunção cognitiva, disfunção executiva, dificuldade no controle emocional e comprometimento da memória. Ainda atualmente há dúvidas quanto à etiopatogenia, status nosológico, prevalência e critérios diagnósticos para a DAA, devido à dificuldade de avaliação e a diversos fatores de confusão, portanto a compreensão atual dessa forma de demência permanece limitada. **Conclusões:** A DAA é uma forma de demência geralmente pré-senil e até certo ponto reversível, podendo ser classificada do ponto de vista neuroanatômico como córtico-subcortical e se manifestando clinicamente com sintomas amnésicos, frontais-disexecutivos, cerebelares e subcorticais. Até que tenhamos uma maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DAA, é altamente improvável que seja desenvolvido um conjunto único e reproduzível de critérios diagnósticos.

Palavras-chave: alcoolismo, cognição, demência, encefalopatia de Wernicke, síndrome de Korsakoff

ABSTRACT:

Introduction: Prolonged and excessive alcohol use can cause structural and functional brain damage, causing cognitive deficits. The best-known

cognitive repercussions of alcoholism were described by psychiatrists: Wernicke's syndrome (WS), Korsakoff's amnesia (AK), and Alcoholism-Associated Dementia (AAD). **Methods:** This is a narrative review about the cognitive aspects related to alcoholism, with an emphasis on AAD. **Results:** WS is composed of a triad of ophthalmoplegia, ataxic gait and changes in mental status. AK is a residual syndrome after WS, characterized by global amnesia, confabulations, and behavioral changes. AAD is an organic syndrome with severe cognitive dysfunction, executive dysfunction, difficulty in emotional control and memory impairment. There are still currently doubts regarding the etiopathogenesis, nosological status, prevalence, and diagnostic criteria for AAD, due to the difficulty of assessment and several confounding factors, therefore the current understanding of this form of dementia remains limited. **Conclusions:** AAD is a form of dementia that is generally pre-senile and to some extent reversible and can be defined from a neuroanatomical point of view as cortico-subcortical and clinically manifesting with amnesic, frontal-dysexecutive, cerebellar and subcortical symptoms. Until we have a greater understanding of the pathophysiological mechanisms of AAD, it is highly unlikely that a unique and reproducible set of diagnostic criteria will be developed.

Keywords: alcoholism, cognition, dementia, Wernicke encephalopathy, Korsakoff syndrome

RESUMEN:

Introducción: El consumo prolongado y excesivo de alcohol puede provocar daño cerebral estructural y funcional, provocando déficits cognitivos. Las repercusiones cognitivas del alcoholismo más conocidas fueron descritas por los psiquiatras: el síndrome de Wernicke (SW), la amnesia de Korsakoff (AK) y la demencia asociada al alcoholismo (DAA). **Métodos:** Se trata de una revisión narrativa sobre los aspectos cognitivos relacionados con el alcoholismo, con énfasis en la DAA. **Resultados:** El SW se compone de una tríada de oftalmoplejía, marcha atáxica y cambios en el estado mental. La QA es un síndrome residual después del SW, caracterizado por amnesia global, confabulaciones y cambios de comportamiento. La DAA es un síndrome orgánico con disfunción cognitiva grave, disfunción ejecutiva, dificultad en el control emocional y deterioro de la memoria. Actualmente todavía existen dudas sobre la etiopatogenia, el estado nosológico, la prevalencia y los criterios diagnósticos de la DAA, debido a la dificultad de la evaluación y a varios factores de confusión, por lo que la comprensión actual de esta forma de demencia sigue siendo

limitada. **Conclusiones:** La DAA es una forma de demencia generalmente presenil y en cierta medida reversible, pudiendo clasificarse desde el punto de vista neuroanatómico en cortico-subcortical y clínicamente se manifiesta con síntomas amnésicos, frontal-disejecutivos, cerebelosos y subcorticales. Hasta que tengamos una mayor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la DAA, es muy poco probable que se desarrolle un conjunto único y reproducible de criterios de diagnóstico.

Palabras clave: alcoholismo, cognición, demencia, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Korsakoff

Introdução

Na mitologia grega, o deus Baco sempre desencadeava duas reações antagônicas por onde passava: ou era motivo de adoração nas bacanais regadas a vinho, ou incitava repulsa naqueles que enxergavam na embriaguez a redução do espírito humano a uma condição primitiva e animal. Esse simbolismo traduz a ambiguidade que a bebida alcoólica representa na longa história da experiência humana com essa droga: se por um lado seus efeitos psíquicos possam reforçar e ampliar relações sociais, por outro pode deteriorá-las e encerrá-las [1]. O consumo de álcool acompanha história da humanidade desde o período em que a agricultura surgiu, momento em que os humanos se fixaram e começaram a plantar e preparar fermentações, fato reforçado por achados arqueológicos de objetos utilizados na fabricação e consumo de bebidas à base de frutas fermentadas. Entre as populações indígenas sul-americanas, com modo de vida que remontava a esse período, os incas já produziam a chicha (cerveja de milho) e os nativos brasileiros o cauim (bebida feita a partir da fermentação da mandioca), usados em rituais e outras tradições [2].

A partir da Revolução Industrial, quando a oferta de bebida se tornou cada vez mais acessível, o comprometimento de todo o organismo decorrente de seus efeitos deletérios e, em especial do Sistema Nervoso Central (SNC), se tornou alvo dos sistemas de saúde, até que, em 1952, com a primeira edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I), o alcoolismo passou a ser tratado efetivamente como doença [3].

Em todo o mundo, o consumo de álcool tem aumentado substancialmente, inclusive com início precoce na vida. No Brasil, 28% da população adulta apresentou pelo menos um episódio de binge drinking, ou seja, o beber se

embriagando no último ano, ao passo que 12% do total da população apresentou uso abusivo de álcool [4]. Em uma amostra nacional representativa de adolescentes foi estimada a prevalência do uso de álcool, tabaco e substâncias ilegais, sendo observado que mais da metade dos adolescentes eram usuários regulares de álcool e um em cada dez era abusador e/ou dependente [5].

Paradoxalmente, a mesma droga que pode ampliar a criatividade e facilitar a cognição social de forma aguda, pode produzir efeitos crônicos deletérios sobre a capacidade intelectual quando o uso é prolongado e excessivo. Os déficits cognitivos são mais frequentemente observados nos domínios das funções visuoespaciais, memória e funções executivas, com potencial de recuperação parcial se a abstinência for mantida [6].

O comprometimento das funções cognitivas ocorre pelo efeito direto do álcool sobre o SNC, além dos efeitos causados por seus metabólitos, especialmente o acetaldeído, bem como da carência nutricional relacionada ao seu consumo [6, 7]. Os quadros mais conhecidos são a síndrome de Wernicke, a amnésia de Korsakoff, geralmente abordadas em conjunto (síndrome de Wernicke-Korsakoff – SWK), e a Demência Alcoólica (Demência Associada ao Alcoolismo). Porém, mesmo quando ainda não existe um quadro demencial instalado, há certo acometimento de algumas funções cognitivas, o que ainda não foi classificado, mas que tem sido demonstrado, sendo talvez um estado prodômico, um “comprometimento cognitivo leve” do álcool, que ganha especial relevância por ser potencialmente reversível [6].

Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa acerca dos aspectos cognitivos relacionados ao alcoolismo, bem como os mecanismos pelos quais o álcool atua no Sistema Nervoso Central (SNC). Para a seleção das referências, utilizou-se como método a escolha de estudos publicados em língua inglesa e indexados no [PUBMED](#), bem como livros que contribuíssem para os principais tópicos desse tema, levando-se em consideração o objeto de estudo. As palavras-chave “*Alcohol*”, “*Cognition*” e “*Dementia*” foram cruzadas na sistemática de busca. A partir daí foram selecionadas publicações que pudessem colaborar especificamente para cada uma das seções abrangidas nessa revisão. A seleção foi baseada na apreciação qualitativa e na relevância dos textos publicados a partir da experiência dos autores seniores.

Resultados e discussão

Efeitos do Álcool sobre o SNC

A grande importância do lobo temporal, particularmente do complexo amígdalo-hipocampal, nos diversos processos cognitivos, especialmente em relação à memória, é conhecida pela comunidade científica há tempos. A fragilidade das estruturas temporais é outro fato muito relevante. Essas regiões do encéfalo chegam a ser responsáveis por cerca de 40% de todos os casos de epilepsia em adultos. Por seu desenvolvimento filo e ontogenético, os lobos temporais passaram por um processo de "translação e rotação para trás", ao redor da ínsula, estando a amígdala e o hipocampo, na espécie humana, alojados na fossa média, mas com irrigação terminal e de calibre reduzido, tornando o complexo formado por estas estruturas muito sensíveis às alterações de fluxo sanguíneo [8].

Outro aspecto relevante na fragilidade das estruturas mesiais temporais é a maior expressão de receptores glutamatérgicos, em especial no hipocampo, pois o glutamato, como principal neurotransmissor ativador do SNC, leva também a certa excitotoxicidade, sendo importante, principalmente nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), no processo de apoptose (morte) celular, e também um dos mecanismos aventados por vários pesquisadores nos processos amnésicos dos quadros depressivos [9, 10]. Esse comprometimento tem sido demonstrado, havendo diminuição do volume hipocampal nos etilistas, inclusive naqueles que praticavam apenas o binge drinking. Muito interessante observar que é possível uma recuperação, inclusive do volume do hipocampo, com a abstinência prolongada. Todas as funções relacionadas aos hipocampos poderiam, então, ser recuperadas, mesmo que parcialmente [11, 12].

O processo de amadurecimento cerebral ganha importante conotação na adolescência. Sendo uma fase de desenvolvimento da personalidade, além de extremamente importante do ponto de vista educacional, todos os cuidados devem ser tomados para que esse amadurecimento ocorra de forma adequada. Nessa fase, acontece uma importante mielinização da substância branca, principalmente nas regiões frontais, permitindo melhor conexão com os núcleos da base, além de maior desenvolvimento dos lobos temporais e pré-frontais, bem como das regiões frontais dorsolaterais. Tudo isso leva ao refinamento das funções cognitivas e, nessa fase, as redes neurais envolvidas no processo de afiliação, responsáveis pelo estabelecimento e afirmação das associações interpessoais dentro do grupamento familiar, também recebem novo impulso. O efeito do álcool parece ser devastador nesta fase, mesmo

naqueles indivíduos que apresentam um episódio de consumo isolado de quatro a cinco doses de destilado, podendo levar a déficit cognitivo irreversível, em qualquer função, até mesmo nos processos afetivos. O uso de substâncias, mesmo que esporadicamente, causa comprometimento estrutural e funcional do encéfalo dos adolescentes, podendo levar a uma “quebra” ou “poda” do desenvolvimento da árvore dendrítica da mais nobre região encefálica, a pré-frontal, comprometendo desde os processos atencionais, levar às disfunções executivas e afetando até mesmo o processamento do juízo crítico [13].

A literatura recente relata comprometimento das funções frontais em pacientes acometidos pela SWK e na demência alcoólica [14]. O comprometimento na cognição social dos etilistas tem levantado a hipótese de forte suscetibilidade dos lobos pré-frontais aos efeitos deletérios desta substância. Em uma metanálise, foi detectado importante comprometimento do relacionamento social, com má percepção da prosódia e do reconhecimento das expressões faciais, além de dificuldade nos processamentos do humor, acarretando desde estados de anestesia emocional até grande labilidade emocional [15]. Estudos também demonstraram diminuição do volume e do funcionamento dessas regiões nos etilistas [16].

Existe uma importante relação entre o etanol e os neurônios cerebelares, especialmente as células de Purkinje, mas também com acometimento das células granulares. Sabe-se que mesmo em doses baixas e com pequena frequência de uso, tanto o número de células como as suas conexões são afetados, levando a um comprometimento cerebelar, por vezes irreversíveis [17]. O cerebelo tem sido reconhecido como um componente essencial na circuitária cognitiva de larga escala, sendo importante em processos executivos, memória semântica, memória operacional e até mesmo em sua participação no modelo de Badeley de alça fonológica [18]. Tem-se, portanto, um modelo experimental de uma série de disfunções que podem ocorrer nesses pacientes, mas que ainda precisam ser mais bem esclarecidas, inclusive por intermédio da melhor compreensão do papel que o cerebelo desempenha na cognição e no comportamento.

Maior comprometimento colinérgico, afetando principalmente a memória (particularmente de evocação e aquisição de novas memórias), muito mais acentuado do que outros déficits, tem sido mais encontrado quando da ocorrência de DAA do que na SWK. Assim, um modelo evolutivo diferente tem sido proposto. 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 [19]. O uso abusivo de álcool tem sido, inclusive, relacionado a um maior risco de desenvolver a doença de Alzheimer [20].

O álcool tem, portanto, uma diversidade importante de alvos sobre o SNC, além do alto grau de estados comórbidos de transtornos psiquiátricos em etilistas, que também têm implicações específicas sobre a cognição e o comportamento, podendo gerar uma confusa associação das características neuropsicológicas próprias destas entidades patológicas envolvidas. A abordagem e a compreensão da relação do álcool com essas várias funções devem sempre levar em conta toda essa gama de fatores, tornando fundamental uma análise profunda e detalhada.

A Síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK)

Encefalopatia de Wernicke (EW) denomina um quadro neuropsiquiátrico composto por uma tríade de nistagmo e oftalmoplegia, marcha atáxica e alterações no estado mental, descrito pelo psiquiatra Carl Wernicke, em 1881 como 'Poliencefalite Hemorrágica Superior'. O psiquiatra alemão relatou três casos, sendo dois usuários intensivos de álcool e uma mulher que apresentava estenose pilórica em decorrência de ingestão de ácido sulfúrico, os quais apresentaram hemorragias na substância cinzenta ao redor do III e IV ventrículos. Em 1940, Campbell e Russell descreveram a associação nutricional e a encefalopatia de Wernicke (EW), sugerindo que a deficiência de tiamina fosse o seu fator causal [21, 22].

A tiamina tem importante papel no metabolismo cerebral de carboidratos (produção de energia) e de lipídios (produção e manutenção da bainha mielínica), 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. 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.

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. Tudo isso ocasiona a perda dos gradientes osmóticos das membranas, com consequente edema citotóxico, progressivo aumento de volume celular, inicialmente dos astrócitos e, posteriormente, dos neurônios [21, 23].

Os indivíduos com síndrome de dependência do álcool são um grupo de especial risco para o déficit de tiamina, pela má alimentação que acompanha seu estilo de vida, pelo comprometimento na absorção da tiamina que acontece no duodeno e pelos prejuízos causados pelo álcool no armazenamento hepático e no seu metabolismo, interferindo na sua fosforilação. A disfunção hepática que ocorre nos casos mais avançados de alcoolismo leva ao aumento desses últimos fatores (armazenamento e metabolismo). Faz-se necessário lembrar que a tiamina é consumida nos processos metabólicos dos carboidratos, sendo mais requerida nas dietas ricas em glicose e também nos aportes exógenos, que podem consistir em potencial iatrogenia por parte das equipes de saúde [21, 24].

Desde o final da década de 1970, estudos bioquímicos demonstraram interferência de fatores genéticos na EW em pacientes que apresentavam deficiência na afinidade da enzima transcetolase pela tiamina pirofosfato, assim comprometendo seu metabolismo. 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 [25]. Essas alterações associadas à deficiência de tiamina propiciariam maior risco de desenvolver lesões celulares e quadros patológicos.

Quanto ao quadro clínico, a EW tem início súbito e alta taxa de mortalidade, chegando a 17%. Sintomatologia prodrômica inespecífica, com vertigem, náuseas e mal-estar, pode estar presente, visto que as reservas orgânicas de tiamina são suficientes para a manutenção das funções apenas por 18 dias, em média, e que a ingestão de álcool torna mais rápida a depleção destas reservas. O quadro clássico, apresentando a chamada tríade de

Wernicke, só está presente em cerca de 16% dos casos e a grande maioria dos diagnósticos não é realizada ou só é feita post mortem. Em necrópsias, tem sido encontrada uma incidência de 2% de EW na população em geral e de 12% a 14% na população com histórico de uso abusivo de álcool [21, 26].

As alterações do estado mental e os distúrbios de consciência costumam estar relacionados ao comprometimento do tálamo e dos corpos mamilares, estando presentes em cerca de 82% dos casos, podendo os indivíduos afetados apresentarem desde agitação psicomotora, com confusão mental, alucinações e perturbações de comportamento (que podem ser confundidas com um surto psicótico), até uma lentificação, com apatia e abulia, rebaixamento do nível de consciência, podendo chegar a um estado de coma [23].

As alterações oculares envolvem paralisia de um ou mais dos músculos retos mediais, nistagmo, paralisia do olhar conjugado vertical (lesão do tegmento pontino e dos núcleos do III, IV e VI pares cranianos), além de comprometimento da acuidade visual decorrente de papiledema, com fenômenos hemorrágicos associados tanto na papila quanto na retina, que podem estar presentes.

A instabilidade postural e os distúrbios de marcha, que vão desde a dificuldade de deambulação inespecífica até a disbasia grave, com tremores atáxicos, decorrem do comprometimento cerebelar e de estruturas vestibulares. O sistema nervoso periférico também pode estar comprometido pela deficiência crônica de tiamina, o que pode exacerbar os sintomas motores e de alterações de marcha, devido a uma perda de força, pois o déficit tiamínico pode gerar uma Polineuropatia Periférica através da desmielinização e da diminuição da potência da capacidade de condução axonal. Um quadro de comprometimento cardiovascular pode estar presente, sendo mais frequente um estado de insuficiência cardíaca hiperdinâmica, com alto débito cardíaco, edema e ortopneia, embora também haja possibilidade de ocorrer um estado hipodinâmico, sem edema, com hipotensão grave e acidose láctica, podendo chegar a um estado de choque [21].

Critérios diagnósticos operacionais para EW foram definidos por Caine em 1997 e colaboraram para uma maior facilidade no diagnóstico em diversos cenários de emergência e com isso reduziu-se o subdiagnóstico dessa condição [27].

Em 1852, Magnus Huss fez alusão a um distúrbio importante de memória em indivíduos com síndrome de dependência do álcool severa. Entre 1887 e 1889, o psiquiatra russo Sergei Sergeievich Korsakoff afirmou ter encontrado em mais de 30 usuários de álcool e 16 pessoas com outros problemas (vômitos persistentes em oito, pós sepse em uma e intoxicação por chumbo e monóxido de carbono, além de doenças crônicas, nos demais) uma síndrome com um comprometimento característico de memória. O paciente parecia estar plenamente capaz do ponto de vista cognitivo em uma conversa informal, mas apresentava grave déficit de memória recente, o qual fazia com que o sujeito repetisse as mesmas perguntas, lesse a mesma página por horas a fio e não conseguisse se lembrar de pessoas que havia conhecido após o início da doença. Parecia ter havido a geração de uma "lacuna" na memória dessas pessoas, que passavam a preencher esses vazios com novas histórias, verdadeiras "fábulas", dando origem ao fenômeno conhecido como fabulação ou confabulação. Embora a EW tenha sido descrita 6 anos antes, Korsakoff não fez menção direta a esta, mas referiu-se a um quadro prodômico de agitação psicomotora e confusão mental, podendo estar associado a oftalmoplegia e a alterações de marcha sugestivas de ataxia na maioria dos casos. Em 1897, Murawieff já aventara a possibilidade de que as duas entidades teriam a mesma causa, e após estudos em animais, e graças às observações de de Wardener e Lenoxx em prisioneiros de guerra desnutridos, em 1947, verificou-se que o mecanismo que dá origem ao quadro agudo de EW seguido da SWK é a depleção de tiamina [14, 28].

Nem sempre se consegue identificar um episódio de EW precedendo o surgimento da SWK, pois, como afirmado anteriormente, a imensa maioria dos casos de EW passa despercebida pelas equipes de saúde. Quadros com maiores alterações no nível de consciência na EW aguda, sem demonstrar tanto comprometimento motor ou alterações mentais, também podem não ser adequadamente diagnosticados, principalmente quando associados a quadros infecciosos e traumatismos cranianos, acontecimentos muito frequentes nessa população e que levam ao agravamento da situação. Existem os quadros de início insidioso, progressivo, nos quais a tríade de Wernicke verdadeiramente não aparece ou surge de forma muito atenuada. Esses indivíduos são os que costumam procurar atendimento psiquiátrico, apresentando queixas de amnésia e dificuldades em suas atividades profissionais e de vida diária [28, 29].

Achados clássicos de patologia incluem perda neuronal, gliose e micro-hemorragias na substância cinzenta periaquedutal. Os corpos mamilares e

o tálamo medial apresentam as mesmas alterações em 100% dos pacientes. Os núcleos do tálamo anterior e o trato mamilotálamico também estão comprometidos. O núcleo dorso-medial do tálamo também pode estar envolvido, sendo um dos fatores relacionados à gravidade do comprometimento mnemônico [30, 31]. O acometimento das regiões frontais, especialmente órbito-frontal, tem sido descrito. Essas alterações podem ser encontradas nos estudos post mortem, mas cada vez mais têm sido estudadas in vivo, com a utilização de métodos não-invasivos de imagiologia [30, 32].

Os sintomas cognitivos e comportamentais da síndrome de Korsakoff (SK) incluem amnésia anterógrada e retrógrada, disfunção executiva, confabulação, apatia, bem como deficiências afetivas e sociocognitivas [33, 34]. Na SK, há um especial déficit de memória. A memória imediata, componente da memória operacional, ultrarrápida, está preservada, podendo-se afirmar que se encontra "intacta"; porém, existe severo comprometimento na evocação, na formação de novas memórias, afetando a memória episódica e, assim, impedindo que o paciente se recorde adequadamente de fatos passados em sua vida. Há certa preservação da memória semântica, da linguagem, estando a atenção relativamente preservada se comparada ao déficit mnemônico. Existe um déficit importante de recuperação de memórias, mas ainda pairam dúvidas se isto não seria causado por pobreza na codificação ou por lesões nas redes neurais responsáveis por estas recuperações. O componente de amnésia retrógrada chega a 20-30 anos. Nesse chamado "gradiente temporal", as memórias passadas são lembradas de forma muito melhor, em um modo de reativação, do que as memórias mais recentes, mas os substratos envolvidos nesta situação ainda estão sob controvérsia [23, 35].

A confabulação é a fabricação de memórias, podendo acontecer de forma espontânea, que geralmente ocorre nas fases agudas de EW, ou de forma elaborada, quando o paciente é estimulado pelo investigador ou uma terceira pessoa. Apesar de estar associado à amnésia, esse transtorno se aplica a acometimentos adicionais fora dos sistemas de memória, especialmente ao distúrbio de contexto temporal das memórias, característico das lesões orbitofrontais [36]. Esse fenômeno não é patognomônico da SWK, podendo estar presente em pacientes esquizofrênicos e em outros estados nos quais ocorra uma forma de ruptura da atenção dentro de um quadro confusional, como encontrado nos episódios de Delirium (Síndrome Confusional Aguda) [23, 33]. Os

pacientes podem apresentar diversos graus de comprometimento frontal, que vão desde abulia até desinibição. A história clínica e a entrevista frente a frente do paciente geralmente oferecem mais dados do que os testes de rastreio, como o Miniexame do Estado Mental (MEEM), e uma avaliação neuropsicológica mais detalhada deve ser realizada sempre que se suspeitar que há ocorrência da SWK.

Outras situações, além do uso abusivo de álcool, estão associadas à gênese da SWK, como: a) o uso de arroz polido, com retirada de toda a tiamina do grão neste processo, devendo-se enfatizar que este cereal é a base da dieta de cerca de dois terços da população mundial; b) as cirurgias gastrintestinais, ganhando especial importância atualmente as chamadas cirurgias bariátricas, para o tratamento da obesidade; c) as patologias oncológicas, como Leucemia Mielóide, Câncer de Pulmão não-pequenas células, entre outras; d) o tratamento quimioterápico, com especial toxicidade mediada pela interferência no metabolismo da tiamina; e) as doenças sistêmicas, como a insuficiência renal crônica, terapia renal substitutiva, SIDA e doenças infecciosas que cursem com estados sépticos; f) a depleção de magnésio, que atua como cofator nos processos enzimáticos da tiamina, devendo recordar que este é um elemento que fica especialmente reduzido nos usuários de álcool; g) o uso de determinados compostos químicos, como a exposição crônica ao formaldeído e medicamentos como fenitoína, cefalosporinas e tetraciclina; h) a nutrição desequilibrada, inclusive nos estados de bulimia e anorexia nervosa [22, 23].

Ainda na atualidade há falta de critérios de consenso para o diagnóstico da SK. O diagnóstico da SK é realizado pela associação de quadro clínico, história compatível – sempre investigando de forma ativa os hábitos do paciente, inclusive alimentares – e exames de neuroimagem. O tratamento se dá pela reposição de tiamina, além de terapias de suporte. A reabilitação neuropsicológica tem demonstrado ser uma aliada eficaz na recuperação dos déficits dos pacientes que apresentam esse quadro [23, 37].

A demência alcoólica

Refletindo debates etiológicos e nosológicos na área [38, 39], designações variadas passaram a ser usadas como termos 'guarda-chuva' para caracterizar o comprometimento cognitivo em indivíduos com síndrome de dependência do álcool severa: "dano cerebral relacionado ao álcool", "síndrome de amnésia alcoólica", "comprometimento cognitivo associado ao álcool", e "demência associada ao alcoolismo", esta última sendo a

expressão adotada nesse trabalho. O DSM-5 [40] adotou o termo "transtornos neurocognitivos associados ao álcool", distinguindo entre os tipos (tipo não amnésico versus tipo amnésico confabulatório) e a gravidade (maior ou menor) da deficiência, portando assumindo um diagnóstico menos categorial e dentro de um continuum, como também é o caso da expressão amplamente usada "comprometimento cognitivo associado ao álcool" [41, 42]. Dentro da CID-11, é feita uma distinção diagnóstica entre transtorno amnésico (SWK) e demência induzida por álcool [43].

A DAA representa, portanto, um comprometimento cognitivo diferente do quadro da SWK, os quais apresentam déficit mnemônico diferenciado, lembrando mais um quadro de demência do tipo Alzheimer do que propriamente um perfil neuropsicológico da SWK.

A demência associada ao alcoolismo (DAA) é um problema cognitivo heterogêneo de longo prazo que pode se desenvolver no curso do alcoolismo. A DAA é definida como uma síndrome orgânica com quadro de grave disfunção cognitiva, disfunção executiva, dificuldade no controle emocional e comprometimento da memória, mas que não é tão desproporcional quanto nos casos da SWK, de acordo com o DSM-5 [40]. Na DAA, o comprometimento parece ser lento e progressivo, ao contrário da evolução rápida e geralmente abrupta da SWK. Os substratos neuroanatômicos da DAA ainda permanecem obscuros, podendo ser uma variante da SWK, tendo como base a deficiência da tiamina, ou ter sua gênese relacionada ao comprometimento dos sistemas colinérgicos, como do núcleo basal de Meynert e suas vias [19, 44].

Ainda atualmente há dúvidas quanto à etiopatogenia, status nosológico, prevalência e critérios diagnósticos para a demência associada ao alcoolismo (DAA), devido à dificuldade de avaliação e a diversos fatores de confusão, portanto a compreensão atual dessa forma de demência permanece limitada [6]. Existem até dilemas sobre o diagnóstico independente da DAA [45, 46]. Assim, existe a necessidade de desenvolver diretrizes baseadas em evidências para o diagnóstico e tratamento da DAA através de mais estudos sistemáticos.

Epidemiologia da DAA

A prevalência de DAA varia de 1,19/1.000 em pacientes internados por vários dias residentes no Reino Unido a 25,6% em idosos alcoólatras clínicos dos Estados Unidos [47]. A proporção de DAA entre os casos de

demência de início precoce baseada em 3 estudos é de aproximadamente 10%, enquanto apenas 1,28% na demência de início tardio baseado em 1 estudo [42]. Em outras palavras, existe uma proporção relativamente elevada de DAA entre os casos de demência de início precoce e, além disso, muitos com seu curso potencialmente reversível [48].

Em um estudo explorando a prevalência de DAA em uma residência terapêutica de veteranos de guerra, foram coletados dados de 192 residentes, dos quais 158 (82%) foram diagnosticados com algum tipo de demência. A DAA foi diagnosticada em 16 residentes (10,1%), provável demência de Alzheimer (DA) em 26 (16,5%); demência vascular (DV) em 46 (29,1) e mista ou demência de origem indeterminada em 70 (44,3%). Aqueles com DAA estavam menos comprometidos cognitivamente e eram mais frequentemente solteiros. Os residentes com DAA demonstraram uma estabilização tanto da cognição como do estado funcional, enquanto aqueles com DA e DV mostraram um declínio geral tanto na cognição como no estado funcional [49].

Com o crescimento da coorte de pessoas jovens e de meia-idade, existe um risco provável de aumento da DAA [6].

Fisiopatologia da DAA

Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da DAA permanecem desconhecidos, mas são quase certamente multifatoriais. Acredita-se que mecanismos relacionados ao álcool, incluindo deficiência de vitamina B1, predisposição genética e fatores não relacionados ao álcool, como traumatismo cranioencefálico, demência vascular e alterações relacionadas à idade, contribuam para a etiologia da DAA [46].

A alteração cognitiva associada ao álcool na DAA parece ter sua fisiopatologia calcada numa neuropatologia cortical e subcortical [50].

Avaliação cognitiva na DAA

A avaliação cognitiva pormenorizada é o padrão-ouro para identificar deficiências cognitivas em pacientes com histórico de consumo excessivo de álcool. Infelizmente, a maioria dos serviços de atendimento de casos agudos e comunitários não têm acesso aos conhecimentos necessários para realizar estas avaliações, pelo que esta abordagem não é viável fora dos ambientes psiquiátricos ou neuropsiquiátricos especializados.

Ferramentas breves de avaliação cognitiva, como a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), têm sido usadas em combinação com outros critérios para identificar pacientes com suspeita de DAA em ambientes não especializados. Uma revisão sistemática recente examinou evidências de testes neuropsicológicos usados para avaliar DAA, incluindo instrumentos de triagem cognitiva breve. No entanto, a maioria dos estudos incluídos na revisão investigou SWK e faltam estudos sobre a DAA [42].

Em uma revisão recente, constatou-se que a ferramenta mais utilizada nos estudos incluídos naquele trabalho foi o MoCA [39]. Nos nove estudos que incluíram pacientes com DAA, as ferramentas utilizadas foram o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Exame Cognitivo de Addenbrooke (ACE), MoCA, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) e a Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico (RBANS).

Outro trabalho investigou o funcionamento neurocognitivo, psicossocial e cotidiano de um grupo de indivíduos com DAA usando a avaliação neurocognitiva com CANTAB e constatou-se que os participantes tiveram desempenho abaixo da média normativa em cinco subtestes. Os resultados mostraram desempenho comprometido nos domínios da memória, atenção e funcionamento executivo, que os autores sugerem ser indicativos de prejuízos de memória episódica [51].

Critérios diagnósticos da DAA

Até o momento, não existem critérios diagnósticos universalmente aceitos para a DAA. Com base nas críticas dirigidas aos critérios do DSM-IV para demência associada ao álcool, critérios diagnósticos alternativos foram propostos [Quadro 1] [52] e validados posteriormente através de um estudo longitudinal que explorou o curso funcional e cognitivo da demência relacionada ao álcool [49]. Esses critérios foram adaptados num “diagnóstico provável de danos cerebrais relacionados com o álcool” e foram, até certo ponto, adotados na prática clínica do Reino Unido, mas não são universais [53].

Em resumo, sem um consenso sobre os melhores critérios de diagnóstico para suspeita de DAA, a falta de clareza e a incerteza na atribuição de um diagnóstico continuarão e as oportunidades de intervenção serão perdidas.

Diferenciação de DAA com outras formas de demência

A diferenciação entre a DAA e outras formas de demência, sobretudo a doença de Alzheimer, é um desafio para os psiquiatras. A comorbidade

com o uso abusivo de álcool pode estar presente nos pacientes com doença de Alzheimer, aumentando o comprometimento cognitivo, e até mesmo atuando como fator de risco, como relatado anteriormente. Além disso, o alcoolismo pode surgir tardiamente na velhice como consequência e não causa de um processo neurodegenerativo. É o caso por exemplo do alcoolismo como sintoma de uma hiperoralidade, como se observa na síndrome de Kluver-Bucy, uma síndrome descrita tanto na DA quanto na demência frontotemporal [36].

Em um estudo comparando o perfil neuropsicológico de pacientes com DAA com DA e DV, os autores constataram que o subgrupo DAA exibiu déficits de controle executivo muito semelhantes aos pacientes com DV [50]. No entanto, os diferentes perfis neurocognitivos dos subgrupos de pacientes sugerem que os pacientes com DAA também podem, de fato, demonstrar algum grau de amnésia, uma vez que apresentam desempenho ligeiramente pior do que os pacientes subcorticais no reconhecimento verbal e na evocação livre tardia. No entanto, os pacientes com DAA não apresentaram comprometimento tão grave quanto os pacientes com DA nas tarefas de memória. Não foram identificadas diferenças significativas entre os três grupos de pacientes nos testes de linguagem. Em suma, os autores apresentaram evidências preliminares de um perfil neuropsicológico distinto para pacientes com DAA que inclui prejuízo tanto no controle executivo quanto nos testes de memória. Este padrão de desempenho sugere que o abuso de álcool a longo prazo, em comparação com a DA e a DV, pode estar associado à neuropatologia cortical e subcortical [50].

Em estudo interessante, apesar da amostragem pequena, buscou-se a diferenciação entre o perfil neuropsicológico dos pacientes com DAA e o daqueles portadores da doença de Alzheimer [44]. Foram aplicados testes de rastreio de demência, como o MEEM, o National Adult Reading Test Revised (NART-R), a bateria do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), o Trail-making test e o teste do desenho do relógio, além de um conjunto de testes neuropsicológicos, incluindo a Escala de Inteligência de Wechsler, o California Verbal Learning Test (CVLT), entre outros. Não houve diferenciação importante em relação ao MEEM nos dois grupos, mas os pacientes com doença de Alzheimer apresentaram prejuízo significativamente maior nos testes de evocação livre e no reconhecimento, além de comprometimento da memória semântica e da nomeação. Em comparação, os pacientes com DAA apresentaram pior desempenho nos testes de fluência verbal (categoria

fonêmica) e nos testes de avaliação da capacidade visuoespacial da bateria do CERAD, além de maior comprometimento na evocação livre de memórias com preservação da memória de reconhecimento. Apesar de ser um estudo relativamente antigo, feito em 2000, e da amostragem pequena, quando são associados esses resultados às informações já presentes na literatura, bem como aos melhores conhecimentos sobre o funcionamento das redes neurais envolvidas na cognição e no comportamento que foram explicitados nos últimos anos, pode-se entender que a DAA é um construto próprio, ainda que careça de maior atenção da comunidade científica, com perfil neuropsicológico próprio e, muito provavelmente, substrato neuroanatomopatológico específico.

Na confrontação dos perfis neuropsicológicos (focados nas funções executivas) entre DAA e SK comparados com grupo controle saudável, alguns autores encontraram diferenças significativas entre os grupos na memória de trabalho espacial (atualização), atenção sustentada e controle inibitório, mudança de contextos e planejamento. Os controles saudáveis tiveram desempenho significativamente melhor do que ambos os grupos de pacientes, mas não foram encontradas diferenças no desempenho entre o grupo DAA e SK. Diante desses achados, os autores concluíram que os pacientes com DAA e SK apresentaram prejuízos executivos significativos, mais proeminentes nas habilidades de atualização, mudança de contextos e planejamento geral, portanto com resultados equivalentes de função executiva entre pacientes com DAA e SK [14].

CCL alcoólico

A potencial reversibilidade do comprometimento do SNC pelo álcool com a abstinência é referida por diversos autores [12, 19, 32, 54], inclusive em alguns critérios diagnósticos da DAA. Diante do exposto, a hipótese de haver uma espécie de "comprometimento cognitivo leve" causado pelo alcoolismo constitui uma ideia plausível, de modo que se possa realizar uma separação entre os quadros potencialmente reversíveis (CCL alcoólico) e os quadros com demência instalada, como a DAA e a SWK [55].

O conceito de CCL alcoólico teria a utilidade de favorecer um diagnóstico mais precoce das alterações cognitivas proporcionadas pelo álcool. A detecção e o diagnóstico na primeira oportunidade são cruciais para facilitar o encaminhamento e o tratamento apropriados. As principais características de apresentação neste grupo de pacientes estão relacionadas a deficiências cognitivas que afetam a memória e o

funcionamento executivo com subsequente mudança comportamental, características conhecidas por afetar adversamente o prognóstico [53]. Pessoas com CCL podem experimentar problemas psiquiátricos e sociais variáveis como resultado dessas deficiências, incluindo dificuldades de raciocínio e problemas de controle de impulsos. Isso pode explicar por que eles têm dificuldades com a adesão às abordagens tradicionais ao tratamento do álcool, levando ao desenvolvimento de múltiplas comorbidades e a resultados ruins do tratamento em geral.

Conclusão

O alcoolismo é responsável por déficits cognitivos de diversas gravidades, que podem ser reversíveis ou não com a abstinência do álcool, mas também podem participar do comprometimento cognitivo relacionado a outras patologias, como a doença de Alzheimer. A DAA é uma forma de demência geralmente pré-senil e até certo ponto reversível, podendo ser classificada do ponto de vista neuroanatômico como córtico-subcortical e se manifestando clinicamente com sintomas amnésicos, frontais-disexecutivos, cerebelares e subcorticais. Até que tenhamos uma maior compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DAA, é altamente improvável que seja desenvolvido um conjunto único e reproduzível de critérios diagnósticos.

Referências

1. Caixeta L, Caixeta M. Manual prático de dependência de drogas. São Paulo: RED Publicações; 2015.
2. Curry A. Um caso de amor de 9 mil anos. National Geographic. 2017;17(203):1.
3. Sellman D. Alcoholism: development of the diagnostic concept. Aust N Z J Psychiatry. 1994;28(2):205-11. <https://doi.org/10.1080/00048679409075630> PMID:7993274
4. Castroand DS, Sanchez ZM, Zaleski M, Alves HN, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira RR. Sociodemographic characteristics associated with binge drinking among Brazilians. Drug Alcohol Depend. 2012;126(1-2):272-6. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.05.017> PMID:22695471

5. Madruga CS, Laranjeira R, Caetano R, Pinsky I, Zaleski M, Ferri CP. Use of licit and illicit substances among adolescents in Brazil - a national survey. *Addict Behav.* 2012;37(10):1171-5.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.05.008> PMID:22703876
6. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, Dayal P, Anand KS. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: a review study. *Int J High Risk Behav Addict.* 2016;5(3):e27976.
<https://doi.org/10.5812/ijhrba.27976> PMID:27818965 -
PMCID:PMC5086415
7. Gupta S, Warner J. Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Br J Psychiatry.* 2008;193(5):351-3.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051425> PMID:18978310
8. Aggleton JP. Looking beyond the hippocampus: old and new neurological targets for understanding memory disorders. *Proc Biol Sci.* 2014;281(1786):20140565.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0565> PMID:24850926 -
PMCID:PMC4046414
9. Brigman JL, Wright T, Talani G, Prasad-Mulcare S, Jinde S, Seabold GK, Mathur P, Davis MI, Bock R, Gustin RM, Colbran RJ, Alvarez VA, Nakazawa K, Delpire E, Lovinger DM, Holmes A. Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning. *J Neurosci.* 2010;30(13):4590-600.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.0640-10.2010> PMID:20357110 -
PMCID:PMC2869199
10. Joca SR, Padovan CM, Guimarães FS. Estresse, depressão e hipocampo. *Braz J Psychiatry.* 2003;25 Suppl 2:46-51.
<https://doi.org/10.1590/s1516-44462003000600011>
PMID:14978587
11. Laakso MP, Vaurio O, Savolainen L, Repo E, Soininen H, Aronen HJ, Tiihonen J. A volumetric MRI study of the hippocampus in type 1 and 2 alcoholism. *Behav Brain Res.* 2000;109(2):177-86.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00172-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00172-2) PMID:10762687
12. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Frommann N, Wolwer W, Gaebel W. Effects of abstinence on brain morphology in

alcoholism: a MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(3):143-50. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0846-3> PMID:19165528 - PMCID:PMC3085767

- 13. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The influence of substance use on adolescent brain development. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(1):31-8. <https://doi.org/10.1177/155005940904000110> PMID:19278130 - PMCID:PMC2827693
- 14. Janssen GTL, Egger JIM, Kessels RPC. Impaired executive functioning associated with alcohol-related neurocognitive disorder including Korsakoff's syndrome. *J Clin Med*. 2023;12(20):6477. <https://doi.org/10.3390/jcm12206477> PMID:37892615 - PMCID:PMC10607036
- 15. Uekermann J, Daum I. Social cognition in alcoholism: a link to prefrontal cortex dysfunction? *Addiction*. 2008;103(5):726-35. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02157.x> PMID:18412750
- 16. Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A. Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(5):357-68. <https://doi.org/10.1093/alcalc/36.5.357> PMID:11524299
- 17. Carta M, Mameli M, Valenzuela CF. Alcohol potently modulates climbing fiber->Purkinje neuron synapses: role of metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci*. 2006;26(7):1906-12. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4430-05.2006> PMID:16481422 - PMCID:PMC6674936
- 18. Baldaçara L, Borgio JGF, Araújo C, Nery-Fernandes F, Lacerda ALT, Moraes WADS, Montano MBMM, Rocha M, Quarantini LC, Schoedl A, Pupo M, Mello MF, Andreoli SB, Miranda-Scippa A, Ramos LR, Mari JJ, Bressan RA, Jackowski AP. Relationship between structural abnormalities in the cerebellum and dementia, posttraumatic stress disorder and bipolar disorder. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(4):203-11. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642012dn06040003> PMID:29213799 - PMCID:PMC5619331
- 19. Asada T, Takaya S, Takayama Y, Yamauchi H, Hashikawa K, Fukuyama H. Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests. *Intern*

Med. 2010;49(4):283-7.

<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2662> PMID:20154432

- 20. Harwood DG, Kalechstein A, Barker WW, Strauman S, St George-Hyslop P, Iglesias C, Loewenstein D, Duara R. The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(5):511-8. <https://doi.org/10.1002/gps.2372> PMID:19750560

- 21. Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García JA, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC, Seco-Hernández E, Novo-Veleiro I, Suárez-Cuervo C, Mateos-Díaz AM, Monte-Secades R, Machado-Prieto B, Puerta-Louro R, Prada-González C, Fernández-Rial A, Sabio-Repiso P, Vázquez-Vigo R, Antolí-Royo AC, Gomila-Grange A, Felipe-Pérez NC, Sanvisens-Bergé A, Antúnez-Jorge E, Fernández-Rodríguez CM, Alvela-Suárez L, Fidalgo-Navarro A, Marcos M; Wernicke-SEMI Group; Alcohol and Alcoholism Group; Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with wernicke encephalopathy: a multicenter observational study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(6):899-907. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.019> PMID:28578781

- 22. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):442-55. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70104-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70104-7) PMID:17434099

- 23. Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2875-90. <https://doi.org/10.2147/ndt.s130078> PMID:29225466 - PMCID:PMC5708199

- 24. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhofel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(2):134-42. PMID:15303623 - PMCID:PMC6668887

- 25. Loh EW, Tang NL, Lee DT, Liu SI, Stadlin A. Association analysis of GABA receptor subunit genes on 5q33 with heroin dependence in a Chinese male population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*

Genet. 2007;144B(4):439-43.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30429> PMID:17440936

- 26. Harper C, Gold J, Rodriguez M, Perdices M. The prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome in Sydney, Australia: a prospective necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(2):282-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.2.282> PMID:2784828 - PMCID:PMC1032524
- 27. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):51-60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.51> PMID:9010400 - PMCID:PMC486695
- 28. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):148-54. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn118> PMID:19151162
- 29. Zubarán C, Fernandes J, Martins F, Souza J, Machado R, Cadore M. Aspectos clínicos e neuropatológicos da síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Rev Saude Publica*. 1996;30(6):602-8. <https://doi.org/10.1590/s0034-89101996000600015> PMID:9302831
- 30. Kril JJ, Harper CG. Neuroanatomy and neuropathology associated with Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(2):72-80. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9195-0> PMID:22528862 - PMCID:PMC3371089
- 31. Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*. 2000;123(Pt 1):141-54. <https://doi.org/10.1093/brain/123.1.141> PMID:10611128
- 32. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*. 2009;44(2):155-65. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agn103> PMID:19066199 - PMCID:PMC2724861
- 33. Kopelman MD. What does a comparison of the alcoholic Korsakoff syndrome and thalamic infarction tell us about thalamic

amnesia? *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;54:46-56.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.014> PMID:25218758

- 34. Gerridzen IJ, Moerman-van den Brink WG, Depla MF, Verschuur EM, Veenhuizen RB, van der Wouden JC, Hertogh CM, Joling KJ. Prevalence and severity of behavioural symptoms in patients with Korsakoff syndrome and other alcohol-related cognitive disorders: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(3):256-73. <https://doi.org/10.1002/gps.4636> PMID:27918121
- 35. Fama R, Pitel AL, Sullivan EV. Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. *Neuropsychol Rev.* 2012;22(2):93-104. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9207-0> PMID:22644546
PMCID:PMC4724416
- 36. Caixeta L, Nitrini R. Subtipos clínicos da demência frontotemporal. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59(3-A):577-81. PMID:11588638
- 37. Cunha PJ, Novaes MA. Avaliação neurocognitiva no abuso e dependência do álcool: implicações para o tratamento. *Braz J Psychiatry.* 2004;26 Suppl 1:23-7. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462004000500007> PMID:15729440
- 38. Hayes V, Demirkol A, Ridley N, Withall A, Draper B. Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(6):509-23. <https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0030> PMID:27855543
- 39. Jones L, Owens L, Thompson A, Gilmore I, Richardson P. Informing the development of diagnostic criteria for differential diagnosis of alcohol-related cognitive impairment (ARCI) among heavy drinkers: a systematic scoping review. *PLoS One.* 2023;18(2):e0280749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280749> PMID:36753517
PMCID:PMC9907814
- 40. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

41. Walvoort SJ, Wester AJ, Doorakkers MC, Kessels RP, Egger JI. Alcoholgerelateerde cognitieve stoornissen in de DSM-5. Tijdschr Psychiatr. 2016;58(5):397-401. PMID:27213639
42. Heirene RM, Roderique-Davies G, Angelakis I, John B. Alcohol-related neurocognitive disorders: a naturalistic study of nosology and estimation of prevalence in South Wales, United Kingdom. J Stud Alcohol Drugs. 2020;81(5):584-94. PMID:33028471
43. World Health Organization. The ICD-11 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 2022.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
44. Saxton J, Munro CA, Butters MA, Schramke C, McNeil MA. Alcohol, dementia, and Alzheimer's disease: comparison of neuropsychological profiles. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2000;13(3):141-9. <https://doi.org/10.1177/089198870001300308> PMID:11001137
45. Monteiro MG. Demência alcoólica: uma entidade clínica?: Alcoholic dementia: a distinct clinical entity? Rev ABP-APAL. 1989;11(4):141-9.
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-198510?lang=pt>
46. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. Alzheimers Res Ther. 2013;5:3.
<https://doi.org/10.1186/alzrt157> PMID:23347747 - PMID:23347747 - PMCID:PMC3580328
47. Cheng C, Huang CL, Tsai CJ, Chou PH, Lin CC, Chang CK. Alcohol-related dementia: a systemic review of epidemiological studies. Psychosomatics. 2017;58(4):331-42.
<https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.02.012> PMID:28501289
48. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, Carta MG. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013;9:88-95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088> PMID:23878613 - PMID:23878613 - PMCID:PMC3715758

- 49. Oslin DW, Cary MS. Alcohol-related dementia: validation of diagnostic criteria. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(4):441-7. PMID:12837673
- 50. Schmidt KS, Gallo JL, Ferri C, Giovannetti T, Sestito N, Libon DJ, Schmidt PS. The neuropsychological profile of alcohol-related dementia suggests cortical and subcortical pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(5):286-91. <https://doi.org/10.1159/000088306> PMID:16166775
- 51. Horton L, Duffy T, Martin C. Neurocognitive, psychosocial and functional status of individuals with alcohol-related brain damage (ARBD) on admission to specialist residential care. *Drugs Educ Prev Policy*. 2015;22(5):416-27. <https://doi.org/10.3109/09687637.2015.1050997>
- 52. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(4):203-12. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199804\)13:4%3C203::aid-gps734%3E3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199804)13:4%3C203::aid-gps734%3E3.0.co;2-b) PMID:9646147
- 53. Wilson K, Halsey A, Macpherson H, Billington J, Hill S, Johnson G, Raju K, Abbott P. The psycho-social rehabilitation of patients with alcohol-related brain damage in the community. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(3):304-11. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agr167> PMID:22278316
- 54. Gazdzinski S, Durazzo TC, Mon A, Yeh PH, Meyerhoff DJ. Cerebral white matter recovery in abstinent alcoholics - a multimodality magnetic resonance study. *Brain*. 2010;133(Pt 4):1043-53. <https://doi.org/10.1093/brain/awp343> PMID:20133395 PMCID:PMC2850577
- 55. Pierucci-Lagha A, Derouesné C. Alcool et vieillissement. 2. Démence alcoolique ou déficit cognitif alcoolique? *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2003;1(4):237-49. PMID:15683959

Demência Associada ao Álcool Provável

A. Os critérios para o diagnóstico clínico de Demência Associada ao Álcool Provável incluem o seguinte:

1. Diagnóstico clínico de demência pelo menos 60 dias após a última exposição ao álcool.

2. Uso significativo de álcool, conforme definido por uma média mínima de 35 doses padrão por semana para homens (28 para mulheres) por um período maior que 5 anos. O período de uso significativo de álcool deve ocorrer dentro de 3 anos após o início da demência.

B. O diagnóstico de Demência Associada ao Álcool é apoiado pela presença de qualquer um dos seguintes:

1. Doença hepática, pancreática, gastrointestinal, cardiovascular ou renal relacionada ao álcool, ou seja, danos a outros órgãos-alvo.

2. Ataxia ou polineuropatia sensorial periférica (não atribuível a outras causas específicas).

3. Após 60 dias de abstinência, o comprometimento cognitivo estabiliza ou melhora.

4. Após 60 dias de abstinência, qualquer evidência de neuroimagem de dilatação ventricular ou sulcal melhora.

5. Evidência de neuroimagem de atrofia cerebelar, especialmente do vermis.

C. As seguintes características clínicas lançam dúvidas sobre o diagnóstico de Demência Associada ao Álcool.

1. Presença de comprometimento de linguagem, principalmente disnomia ou anomia.

2. A presença de sinais ou sintomas neurológicos focais (exceto ataxia ou polineuropatia sensorial periférica).

3. Evidência de neuroimagem de infarto cortical ou subcortical, hematoma subdural ou outra patologia cerebral focal.

4. Pontuação elevada na Escala de Isquemia de Hachinski.

D. As características clínicas que não apoiam nem lançam dúvidas sobre o diagnóstico de Demência Associada ao Álcool incluem:

1. Evidência na neuroimagem de atrofia cortical.

2. A presença de lesões periventriculares ou profundas da substância branca na neuroimagem na ausência de infarto(s) focal(ais).

3. A presença do alelo Apolipoproteína e4.

↑ Quadro 1. Classificação da DAA 'provável' [52]