



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**[JOÃO ANDRÉ DOS SANTOS FERREIRA]**

***[ÁLCOOL E COGNIÇÃO EM IDADE GERIÁTRICA]***

**[ARTIGO DE REVISÃO]**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**[PROF. DR. MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO]**

**[JANEIRO/2014]**

*Trabalho redigido em conformidade com o  
antigo acordo ortográfico.*



**Palavras chave** Álcool, Etanol, Cognição, Demência, Déficit cognitivo, Demência de Alzheimer, Demência alcoólica, Neuroprotecção, Neurotoxicidade.

**Resumo** O processo de produção de etanol é milenar, e desde então que as bebidas alcoólicas têm vindo a fazer parte do nosso quotidiano. Sabe-se hoje em dia que o consumo abusivo de álcool acarreta graves consequências para o indivíduo e para a sociedade. Existe evidência de uma forte correlação entre este padrão de consumo e alterações cognitivas significativas, modificação na estrutura e fisiologia cerebral e surgimento de patologias potencialmente fatais. Por outro lado, os efeitos desta molécula parecem ser dose-dependentes e, cada vez mais, surge nova evidência de que um padrão de consumo leve a moderado durante a idade geriátrica se associa a um efeito protector contra demência e déficit cognitivo, assim como risco cardiovascular.

Para o efeito desta revisão servi-me de diversos estudos publicados sobretudo entre 2000 e 2014, após pesquisa na base de dados PubMed. Estes estudos apresentaram resultados algo discrepantes, porém, as publicações mais recentes em que além de uma amostra mais idosa se utilizaram exames de estado mental para avaliação cognitiva dos grupos parecem ser cada vez mais unânimes em relação a este efeito benéfico do etanol. Contudo, é necessária mais informação acerca dos mecanismos neurobiológicos do álcool numa população envelhecida, assim como maior compreensão acerca do padrão óptimo de consumo que confere maior protecção da cognição no idoso.

**Keywords**

Alcohol, Ethanol, Cognition, Dementia, Cognitive impairment, Alzheimer's disease, Alcoholic dementia, Neuroprotection, Neurotoxicity.

**Abstract**

The Ethanol-making process is millennial, and since then alcoholic beverages have been part of our daily lives. Today, we know that abusive alcohol consumption leads to serious consequences to the individual and society itself. There exists evidence of a strong relation between this drinking pattern and altered cognition, structural and physiological brain changes and the emergence of potentially fatal diseases. On the other side, the effects of this molecule seems dose-dependent and there is increasingly new evidence that low to moderate alcohol consumption during geriatric age protects against dementia, cognitive impairment and cardiovascular risk. In this review there were analyzed studies published mainly between 2000 and 2014 returned after a Pubmed search. These studies presented somewhat discrepant results, however, recent studies where older populations were followed and mental state examinations were used to evaluate cognitive score seem to be more and more unanimous about ethanol beneficial effect. Nevertheless, there is a need for further investigation on alcohol neurobiology in older populations as well as further comprehension about an optimal drinking pattern that will bring better cognitive protection in the elderly.

## Índice

1. Materiais e métodos.....	1
2. Introdução.....	2
3. Farmacocinética do etanol.....	4
4. Efeito Neurotóxico do etanol.....	7
4.1. <i>Quais são os mecanismos directos de neurotoxicidade?</i> .....	9
4.2. <i>Quais são os mecanismos indirectos de neurotoxicidade?</i> .....	10
4.3. <i>Que distúrbios nutricionais se relacionam com o consumo de etanol?</i> .....	11
4.4. <i>Quais são os efeitos agudos do consumo pesado de álcool na cognição?</i> .....	14
4.5. <i>Terá o consumo pesado de álcool consequências a nível da morfologia cerebral?</i> .....	16
4.6. <i>Demência alcoólica – uma nova patologia</i> .....	16
4.7. <i>Doença de Marchiafava-Bignami e consumo pesado de álcool</i> .....	21
5. Efeito neuroprotector do álcool.....	23
5.1. <i>Quais são os mecanismos de neuroprotecção?</i> .....	24
5.2. <i>Será que o consumo moderado de álcool se associa a défices cognitivos? Que factores parecem modificar esta relação?</i> .....	24
5.3. <i>Será que a presença do alelo APOE ε4 influencia a interacção do etanol com a cognição?</i> .....	34

5.4. <i>Será que o consumo de álcool durante a meia-idade influencia o risco cognitivo em idade tardia?</i> .....	36
5.5. <i>Será que é possível definir um nível ótimo de consumo de etanol?</i> .....	37
6. Discussão e conclusão.....	39
7. Referências bibliográficas.....	42

## **1. Materiais e métodos**

Em primeiro lugar, efetuei uma pesquisa recorrendo à base de dados da PubMed utilizando termos como “alcohol”, “ethanol”, “dementia”, “cognitive impairment”, “cognition”, “Alzheimer’s disease”, “cognitive decline”, “elderly”, “protection”, “neurodegeneration”, “white matter atrophy” e “moderate alcohol consumption”, isoladamente ou em diversas combinações. Tentei restringir a minha pesquisa a artigos publicados entre 2000-2013. Obtive diversos tipos de estudo, e nestes incluíam-se meta-análises, estudos de coorte (entre os quais estudos prospectivos e de séries-tempo), estudos “cross-sectional”, artigos de revisão e alguns estudos caso-controlo. Os artigos que referenciei antes de 2000 são, salvo raras exceções, artigos cujos resultados não foram actualizados ou então estudos que em determinada altura se revestiram de elevada importância para o andamento da investigação. À medida que ia estudando os diversos trabalhos, verificava manualmente a bibliografia relevante dos diferentes artigos de modo a aprofundar e aprimorar a informação que adquiria. Através da minha procura surgiram artigos em diversas línguas mas, devido ao facto de não ter capacidade para ler e interpretar corretamente esses trabalhos, estudei apenas os publicados na língua inglesa. Após ter efetuado esta pesquisa é provável que me tenham “escapado” alguns estudos importantes, pelo que aproveito para pedir desculpa por este mesmo facto.



## 2. Introdução

A fermentação de açúcar em etanol é uma das primeiras reacções orgânicas que o ser humano aprendeu a dominar e a história do seu fabrico é ancestral. O etanol é uma substância psicoactiva poderosa que enriquece a nossa história com inúmeros relatos do seu uso recreacional. Foram encontrados resíduos de etanol seco em cerâmica com mais de 9000 anos na China, o que indica que as populações do Neolítico que aí habitavam poderão ter consumido bebidas alcoólicas [1]. Hoje sabe-se que o consumo de grandes quantidades de etanol acarreta consigo consequências negativas, mas existe evidência crescente de que o consumo moderado de álcool se associa a menor mortalidade e incidência de doença entre adultos de meia-idade (45-65 anos) e mais velhos (>65 anos) nas sociedades industrializadas [2-4].

Actualmente, o mundo encontra-se à beira de um novo marco demográfico. Desde os primórdios do nosso registo histórico que o número de crianças mais jovens foi sempre superior ao dos idosos. Em cerca de 3 anos, porém, o número de idosos (>65 anos) irá superar o das crianças com menos de 5 anos. Conduzido por taxas de fertilidade que caem e pelo marcado aumento da expectativa de vida, o envelhecimento vai continuar, e mesmo acelerar. Projecta-se que o número de idosos cresça dos 524 milhões estimados em 2010 para cerca de 1.5 biliões em 2050, contribuindo os países em desenvolvimento em grande parte para este fenómeno [5].

Portugal não é excepção a este panorama. De acordo com os dados mais recentes do INE (Instituto Nacional de Estatística) materializados nos Censos 2011, continua a ocorrer o fenómeno do duplo envelhecimento da população, caracterizado pelo aumento da população idosa e pela redução da população jovem. Em 1981, cerca de ¼ da população pertencia ao grupo etário mais jovem (0-14) anos, e apenas 11,4% estava incluída no grupo etário dos mais

idosos (65 ou mais anos). Em 2011, Portugal apresentou cerca de 15% da população no grupo etário mais jovem, e cerca de 19% da população com 65 ou mais anos de idade, tendo que o grupo de 75 e mais anos é o que cresce a taxas superiores [6].

Deste modo, dado que o consumo de etanol representa uma prática extremamente comum entre a população mundial, penso que o estudo desta relação entre o consumo de álcool e cognição numa população cada vez mais envelhecida e numerosa se reveste de elevada importância.

Através deste trabalho proponho-me a aprofundar a relação entre álcool e cognição, procurando estudar as variáveis inerentes ao tema que levam a um processo cognitivo reduzido nos idosos e, por outro lado, as que conduzem a um melhor estado mental nesta faixa etária.

### 3. Farmacocinética do etanol

O etanol ( $C_2H_5OH$ ) é uma molécula fisiologicamente não essencial, com conteúdo energético de 7 kcal/g (29 kJ/g) produzida pela fermentação alcoólica do piruvato proveniente de plantas com elevado teor de hidratos de carbono (eg. cevada, uva, milho, trigo). As principais fontes de etanol na dieta são a cerveja, o vinho e bebidas espirituosas, que são utilizadas como bebida ou na preparação de refeições.

O etanol não precisa de digestão gastrointestinal, mas pode sofrer metabolismo de primeira passagem (MPP) pela álcool desidrogenase gástrica (ADH). Cerca de 2% do etanol sofre MPP pela ADH gástrica[7]. Os homens adultos possuem uma maior actividade da ADH gástrica do que as mulheres, por conseguinte, a biodisponibilidade do álcool nas mulheres adultas é superior à dos homens[8]. Nos idosos, a actividade da ADH gástrica encontra-se significativamente reduzida[9], o que leva a um aumento da biodisponibilidade com a idade. O etanol que não sofre MPP difunde-se através do estômago e intestino proximal entrando na circulação portal.

O hepatócito é a unidade mais importante para o metabolismo do etanol[10], e é nele que se encontra a ADH hepática, um enzima citoplasmática não-induzível mas saturável que oxida o álcool em acetaldeído, capturando equivalentes redutores na forma de dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzida ( $NADH+H^+$ ) pelo coenzima dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidada ( $NAD^+$ ). As reservas de  $NAD^+$  são limitadas, pelo que este precisa de ser regenerado.

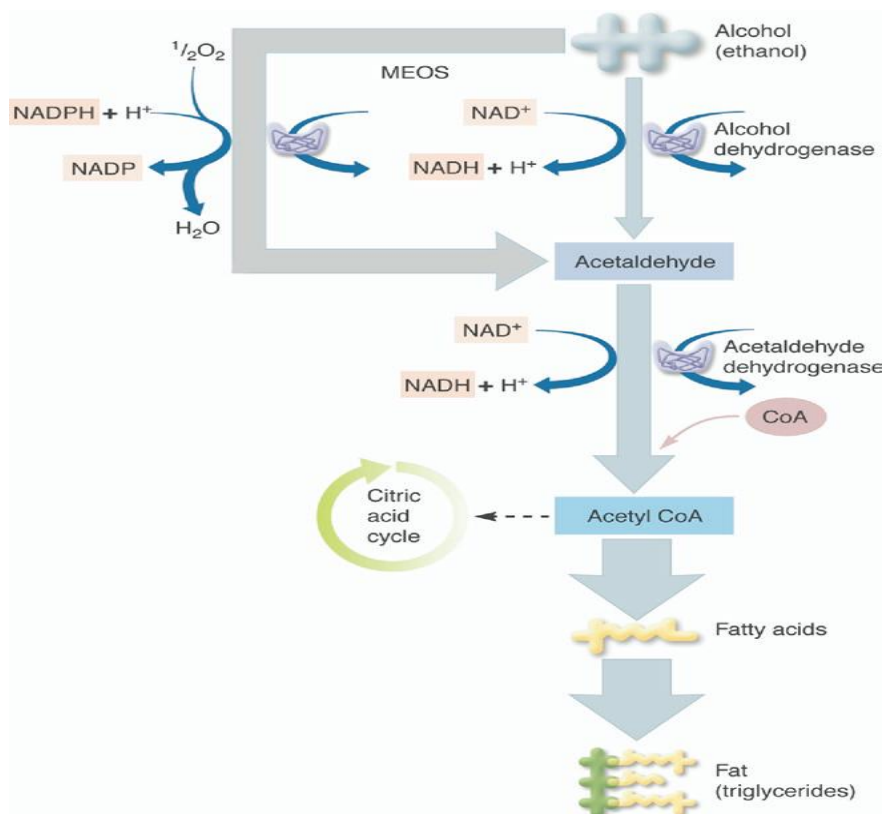
A taxa de processamento do etanol pela ADH hepática é limitada a cerca de 15 gramas por hora. Em alternativa, o metabolismo do etanol pode ocorrer no retículo endoplasmático liso de grande parte das células via reacções de Fase I, pelo Sistema Microsómico de Oxidação do Etanol (SMOE), catalizado por monoxigenases[11]. Na Figura 1 ilustram-se as

vias de metabolismo do etanol pelo SMOE e ADH [12]. A indução do MEOS permite uma maior transformação do álcool em conjunto com a ADH, e pode reforçar o metabolismo de compostos apolares no organismo. Deste modo, alguns fármacos e nutrientes podem ser cometabolizados, provocando situações que vão desde reacções adversas medicamentosas [13,14], deficiências vitamínicas (eg, retinol)[15] a formação de espécies reactivas de oxigénio (ROS)[16].

A concentração sanguínea de álcool (CSA) máxima é atingida aproximadamente 45 a 75 minutos após uma dose oral de etanol em homens de 20 a 60 anos [17]. Parece não existir diferença significativa no tempo decorrido até à CSA máxima entre os dois sexos [18]. Contudo, não é claro se existem diferenças entre sexos na CSA máxima.

A composição corporal altera-se com o envelhecimento, fenómeno que influencia a CSA. Enquanto a massa corporal de um adulto jovem é constituída por aproximadamente 70% de água, aos 65 anos a gordura corporal parece duplicar [13], resultando em uma quantidade menor de água corporal total e volume de fluidos intersticiais [19]. O etanol dissolve-se rapidamente na água devido ao grupo hidroxilo, que lhe permite criar ligações de hidrogénio com as moléculas de água. Por conseguinte, é rapidamente distribuído por todo o compartimento aquoso, que inclui substâncias sólidas, água ligada a estruturas, espaços extracelulares e intracelulares. Por conseguinte, devido a esta redução da água corporal nos idosos, a distribuição do etanol encontra-se comprometida o que vai aumentar a CSA relativamente a um adulto mais jovem com a mesma massa corporal.

Figura 1 - Metabolismo do etanol: vias da álcool desidrogenase e sistema microssômico de oxidação do etanol (MEOS).



Nota: Na figura são descritas as vias de metabolização do etanol que ocorrem a nível do hepatócito e a nível do retículo endoplasmático de outras células.  
Adaptado de [12]

#### 4. Efeito Neurotóxico do álcool

Designamos por alcoólicos todos aqueles psiquicamente dependentes de etanol – isto é, o “craving” é, para eles, uma preocupação diária. Utilizamos também este termo para descrever aqueles que são fisicamente dependentes do etanol - isto é, a cessação do seu consumo causa de facto sintomas e sinais físicos de abstinência alcoólica. O termo é também por vezes extendido de modo a englobar os “consumidores problema”, que podem não ser psiquicamente ou fisicamente dependentes de etanol, mas que se envolvem frequentemente em “problemas” quando consomem bebidas alcoólicas [20].

Nos Estados Unidos da América, país de onde surge mais pesquisa na área do alcoolismo, um estudo de 2003 [21] estimou que 7% dos adultos e 19% dos adolescentes são alcoólicos ou “consumidores problema” e que o etanol explica mais de 100.000 mortes por ano ou 5% de toda a mortalidade. Assim como decorre com outras dependências, o alcoolismo – *i.e.*, uso compulsivo, “craving” – depende das vias mesolímbicas dopaminérgicas do chamado “sistema de recompensa” [22].

Sabemos que o consumo de grandes quantidades de álcool tem efeitos negativos. A sua influência na saúde é moldada pela quantidade consumida, duração e frequência dos hábitos de consumo, tipo de bebida, factores ambientais e da própria disposição genética do indivíduo. Consumo pesado (>2-3 bebidas/dia para homens e >1-2 bebidas/dia para mulheres) frequente e “binge drinking”, beber pesado episódico ou beber periódico de alto risco (padrão de consumo de bebidas alcoólicas que provoca uma CSA  $\geq 0.8$  g/L, ou seja, consumo de cerca de 70 g de etanol ou mais para homens ou de 56 g ou mais para mulheres num período de 2 horas, definidos pelo *National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism*) podem causar doença cardiovascular, cancro e morte precoce e estão associados a abuso de álcool, intoxicação alcoólica, síndrome de abstinência alcoólica, dependência do álcool, défice

cognitivo relacionado com o álcool e demência relacionada com o álcool (*alcohol related dementia*, ARD), que se impõem como fardos importantes para a economia e para o bem-estar físico e psicológico das populações [23-25]. Além do mais, o consumo excessivo de álcool parece levar a alterações orgânicas na região do córtex frontal envolvido principalmente com processos de cognição e controlo inibitório. Esta associação entre etanol, cognição e alterações no córtex frontal tem, recentemente, sido alvo de estudo intenso [26,27].

Durante o processo normal de envelhecimento podem aparecer défices na função do córtex frontal (memória curto prazo, velocidade de processamento de informação, tomada de decisões, planeamento e julgamento) e na capacidade de reprodução de memórias adquiridas [28]. Além destes efeitos que vão ocorrendo com o envelhecimento, o risco e prevalência de défice cognitivo ligeiro e de demência parecem aumentar com a idade nos idosos [24]. Até ao momento da execução deste manuscrito não existe cura para demência nem estratégias terapêuticas que nos permitam evitar a transição de défice cognitivo ligeiro para demência. Porém, existe evidência epidemiológica de que um estilo de vida saudável pode prevenir o desenvolvimento de demência nos idosos [28, 29]. Por conseguinte, o exercício, a actividade física, uma dieta equilibrada e um consumo leve-moderado de álcool são hábitos de vida saudáveis que se relacionam com menor risco de demência. [30,31].

Ainda não se chegou a um consenso quanto ao tipo de bebida alcoólica e ao nível óptimo de consumo associados com um estilo de vida saudável, devido à disparidade dos estudos efectuados e às possíveis variáveis de confundimento que possam estar presentes como o género e diferenças raciais e culturais.

Início portanto o meu estudo analisando os efeitos “neurotóxicos” do etanol na idade geriátrica, começando pelos mecanismos associados, descrevendo as principais alterações na

função cognitiva, estrutura encefálica e sinais e sintomas associados a um padrão lesivo de consumo de álcool.

#### *4. 1 – Quais são os mecanismos directos de neurotoxicidade?*

O encéfalo é extremamente sensível aos efeitos neurotóxicos do etanol, logo o abuso crónico de álcool conduz frequentemente a distúrbios cognitivos resultantes do dano provocado pelo mesmo. Assim, estes défices cognitivos poderão ser mediados directamente através de dano a estruturas encefálicas ou indirectamente através de outros factores que explicarei mais à frente.

O efeito neurotóxico directo do álcool é mediado pela acção deste nos receptores NMDA (N-metil D-aspartato) dos neurónios glutaminérgicos. O “intake” agudo de etanol exerce um efeito inibitório nos receptores NMDA induzindo, por conseguinte, uma regulação crescente (“upregulation”) destes receptores. Porém, quando a ingestão cessa, estes receptores anteriormente regulados de um modo aumentado já não se encontram inibidos, o que resulta numa estimulação excessiva dos mesmos. Este fenómeno, por sua vez, causa um influxo excessivo de cálcio, o que tem um efeito citotóxico [32]. Os neurónios glutaminérgicos estão densamente concentrados nos lobos frontais e em áreas subcorticais como o hipocampo, sendo estas áreas particularmente vulneráveis aos efeitos excitotóxicos do etanol [32]. Por outro lado, o etanol modifica a fluidez das membranas interagindo com os canais de cálcio e cloro, prejudicando o funcionamento celular. Não actua num receptor específico, mas sim em vários circuitos neuronais servidos por diferentes neurotransmissores. Os efeitos parecem ser dose-dependentes: em doses baixas, o etanol interfere com a transmissão monoaminérgica e provoca desinibição e euforia, enquanto em doses elevadas vai exercer efeitos ansiolíticos e sedativos já conhecidos, aumentando a actividade GABAérgica e inibindo os aminoácidos



excitatórios. Os efeitos neurotóxicos principais parecem ser mediados pelo glutamato, devido ao bloqueio dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), cuja inibição crónica provoca uma libertação superior de glutamato com efeitos excitotóxicos [33, 34]. Quando além destes mecanismos directos se verifica a ocorrência de outros mecanismos indirectos, como a deficiência tiamínica, a título de exemplo, observa-se um padrão aditivo com agravamento do dano neurológico directo [34, 35].

Um estudo de 2006 [37] sugere o etanol como agente modificador dos níveis de citocinas numa variedade de tecidos na qual se incluem os pulmões, fígado e encéfalo. Dependendo da duração do consumo de álcool, este parece promover a produção de citocinas inflamatórias, particularmente Factor de Necrose Tumoral (TNF $\alpha$ ). No caso específico do cérebro, este incremento de TNF $\alpha$  parece potenciar a excitotoxicidade do glutamato e activa as células da microglia residentes induzindo inflamação [37]. Um estudo mais recente de 2008 [38] sugere a contribuição da função da microglia e dos astrócitos para a neurotoxicidade, através da produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS), sob um padrão de consumo pesado de álcool.

#### *4.2 – Quais são os mecanismos indirectos de neurotoxicidade?*

O álcool pode alterar o normal funcionamento do cérebro de diversas formas. Interferindo com muitos sistemas de neurotransmissores, em doses elevadas inibe os receptores de glutamato “excitatórios” e facilita a activação dos receptores inibitórios de ácido  $\gamma$ -aminobutíricos (GABA). Os sintomas de intoxicação precoce (euforia, desinibição) podem progredir para estupor e depressão respiratória. A abstinência súbita após consumo prolongado de etanol pode resultar em tremor, alucinações, convulsões e *delirium tremens*, com níveis flutuantes de consciência, ideias paranóides, febre, agitação e instabilidade

autonómica. Presume-se que isto ocorra devido à regulação crescente dos receptores NMDA e da regulação decrescente dos receptores GABA [36]. É possível que episódios de “binge drinking” e retiradas repetidas causem não só sintomas de abstinência precoces mas também excitotoxicidade induzida pelo glutamato e dano neurológico irreversível, que por sua vez contribui para distúrbios mais duradouros, como a demência. Um estudo de 2011 executado em modelos animais reforça a hipótese de que um padrão de “binge drinking” repetido conduz a alterações na plasticidade neuronal reduzindo a inibição GABAérgica e facilitando a excitação glutaminérgica, assim como a uma expressão reduzida de neurotrofina (proteína essencial à sobrevivência dos neurónios) no hipocampo. Os autores verificam também que após a recuperação da exposição crónica ao etanol podem ocorrer défices da memória de curto prazo e executiva, que recuperam com a abstinência prolongada [34].

Outras causas de alteração do funcionamento cognitivo tantas vezes presentes em consumidores abusivos incluem o traumatismo cerebral, meningite, hipoglicémia, encefalopatia hepática, cetoacidose alcoólica e uso concomitante de outras drogas como a heroína e a cocaína. Outra patologia associada com padrões de consumo abusivos é a doença de Marchiafava-Bignami, que abordarei mais à frente no texto.

#### *4.3 – Que distúrbios nutricionais se relacionam com o consumo de etanol?*

A molécula de etanol pode influenciar a biodisponibilidade de diversos nutrientes e contribui para um excesso de calorias na dieta quando consumido desmesuradamente [39]. Isto pode influenciar o balanço de energia e macronutrientes no corpo. O consumo crónico de álcool pode levar ainda a uma biossíntese elevada de triglicédeos, com conseqüente elevação da concentração sérica de triglicédeos e lipoproteínas de baixa densidade (Figura 1).

Os desequilíbrios nutricionais estão relacionados com o consumo não moderado de álcool [39]. Os nutrientes mais comumente alterados pelo alcoolismo são o ácido fólico e as vitaminas do grupo B, principalmente tiamina (B1), ácido nicotínico (B3) e a piridoxina (B6). Estas deficiências nutricionais nos alcoólicos associam-se frequentemente a patologias do foro neurológico que incluem degenerescência cerebelar, ambliopia, polineuropatia e outras patologias que afectam o processo cognitivo normal. A deficiência de ácido nicotínico (vitamina B3), por exemplo, pode provocar pelagra, a doença dos “quatro D’s”, que se caracteriza por distúrbios de pele (**D**ermatitis), gastrointestinais (**D**iarrhea) e **d**emência, sendo muitas vezes mortal (**D**eath).

Um distúrbio nutricional que é um achado mais frequente nos alcoólicos é o síndrome de Wernicke-Korsakoff. Os síndromes de Wernicke e Korsakoff partilham o mesmo substrato patológico – anormalidades histológicas características no tálamo medial e anterior, hipotálamo, corpos mamilares e substância cinzenta mesencefálica periaqueducal, mas apresentam diferentes características clínicas. A doença de Wernicke consiste em alterações mentais, movimentos oculares anormais e ataxia da marcha. As alterações mentais incluem combinações variadas de défices de atenção, abulia e memória debilitada, tanto retrógrada como anterógrada, que progride, na ausência de tratamento, para coma. Os movimentos oculares anormais manifestam-se inicialmente por de limitações na abdução e progridem para oftalmoplegia. A ataxia da marcha progride para incapacidade de manter a posição erecta. Estes doentes são invariavelmente deficientes em tiamina, e os sintomas melhoram rapidamente quando esta é repostada com um “timing” adequado. Porém, esta melhoria é muitas vezes incompleta. O doente pode permanecer com nistagmo ou uma marcha de base alargada, e os défices cognitivos de vários domínios podem evoluir para um distúrbio amnésico mais selectivo – Síndrome de Korsakoff. Não se sabe ao certo com que

frequência ocorre este síndrome na ausência de doença de Wernicke prévia. Contudo, várias séries de autópsias relatadas num estudo de 1997 revelaram sinais de síndrome de Wernicke-Korsakoff em doentes sem suspeita prévia de doença de Wernicke [40].

A evidência actual sugere que a doença de Wernicke é mais provável de ocorrer em alcoólicos com défices nutricionais do que em não-alcoólicos com as mesmas deficiências. Nos países em vias de desenvolvimento, a deficiência em tiamina no grupo dos não alcoólicos conduz com mais frequência a beri-beri com insuficiência cardíaca e a polineuropatia do que a doença de Wernicke [41]. Um mecanismo biologicamente plausível que parece explicar o efeito aditivo e até mesmo sinérgico da deficiência de tiamina e consumo de etanol no processo cognitivo envolve o neurotransmissor glutamato. A deficiência de tiamina provoca uma libertação excessiva de glutamato e, como o etanol, tem o potencial de provocar dano neuronal excitotóxico [34]. Quando a libertação de glutamato induzida pela tiamina é combinada com a regulação crescente dos receptores de glutamato induzida pelo etanol, estabelece-se o potencial excitotóxico.

A combinação das deficiências nutricionais com a toxicidade do etanol parece ser importante para outros distúrbios neurológicos encontrados nos alcoólicos. Estudos animais demonstraram que a deficiência de tiamina e a exposição crónica a etanol conjugadas interagem de um modo adverso com diversas regiões encefálicas e produzem um leque de alterações comportamentais. Ambos os factores etiológicos produzem efeitos semelhantes: perda de neurónios colinérgicos no prosencéfalo basal, disfunção da acetilcolina do hipocampo, assim como atrofia da substância branca e cinzenta do lobo frontal e do cerebelo. A deficiência de tiamina provocou ainda lesões adicionais e perda de neurónios no diencéfalo [34]. Um estudo recente 2007 mostrou que o corpo caloso parece ser afectado em maior extensão quando são combinadas a deficiência de tiamina com a exposição crónica a etanol

[42]. A atrofia do nervo óptico em consumidores abusivos de álcool parece ter como causa principal a toxicidade etílica, factor muito importante para o seu desenvolvimento [43]. Num estudo publicado em 2006 que compara a polineuropatia de alcoólicos deficientes em tiamina, alcoólicos sem deficiência em tiamina e não consumidores deficientes em tiamina mostrou-se que a polineuropatia atribuída ao défice de tiamina é predominantemente motora, rapidamente progressiva, debilita ao mesmo tempo a sensação superficial e profunda, causando perda dos axónios de grande calibre. A polineuropatia nos alcoólicos sem deficiência de tiamina é predominantemente sensorial, lentamente progressiva, debilitando a sensação superficial, causando principalmente perda dos axónios de pequeno calibre. Os alcoólicos com deficiência de tiamina parecem ter uma mistura de ambos os tipos [44].

#### *4.4 – Quais são os efeitos agudos do consumo pesado de álcool na cognição?*

A toxicidade aguda do álcool traduz-se muitas vezes por défices cognitivos, “blackout” e ressaca. Os padrões pesados de consumo e o “binge drinking” causam muitas vezes intoxicação alcoólica aguda, e os “blackouts” podem ocorrer sem perda de consciência neste estado. Após o desaparecimento da intoxicação podem aparecer cefaleias, alterações de humor, tremor, fadiga, náuseas, vómitos, perda de apetite, diarreia e outras alterações gastrointestinais que casualmente persistem durante algum tempo durante a “ressaca” [45]. Os “blackouts” e a “ressaca” ocorrem após a disfunção cognitiva relacionada com o álcool e parecem ser clinicamente significantes como factores preditivos de dano cerebral, podendo provocar défices cognitivos transitórios ou disfunção mais permanente [46].

A intoxicação alcoólica que ocorre durante ou após consumo pesado de álcool provoca alterações de comportamento clinicamente maladaptativas e alterações fisiológicas que prejudicam com frequência a capacidade de julgamento, causando danos na memória e na

atenção levando por vezes a estupor, e finalmente coma. A redução da capacidade de reprodução de memórias, função executiva e visuoespacial são transversais a todas as idades neste estado, e grande parte destes sintomas são reversíveis após abstinência alcoólica.

Os “blackouts” podem ser completos (*en-bloc*) ou parciais (fragmentados) dependendo do nível de incapacidade mnésica [47], e estão relacionados com défices de memória episódica, um tipo de memória codificada através de contextos sociais e espaciais [48]. O “blackout” associa-se na maioria das vezes a um aumento rápido da concentração sanguínea de álcool (CSA). Porém, nem toda a gente que bebe álcool rapidamente e excessivamente atinge o “blackout”, o que sugere que cada indivíduo parece possuir diferente vulnerabilidade do cérebro ao etanol. Os “blackouts” relacionados com o álcool podem perturbar os processos de memória, nomeadamente a codificação, o armazenamento e a reprodução, e provocam défices parciais ou completos nesta reprodução. Os “blackouts” parecem resultar de dano no hipocampo, que está envolvido na codificação da memória a um nível celular e a antagonismo dos receptores NDMA que são necessários para a indução, a nível molecular, da potenciação de longo termo no hipocampo, processo subjacente à neuroplasticidade e capacidade de aprendizagem e memória [34, 48].

As “ressacas” provocadas por intoxicação alcoólica resultam, geralmente, de “binge drinking”. Um estudo recente de 2008 que avaliou a função cognitiva através de tarefas complexas, aquando duma CSA de 0, encontrou um declínio na memória, atenção, desempenho psico-motor e função executiva frontal durante a “ressaca” [49].

#### *4.5 – Será que o consumo pesado de álcool tem consequências a nível da morfologia cerebral?*

Vimos anteriormente que o consumo abusivo de etanol está fortemente associado a problemas da função cognitiva, mas o alcoolismo parece também provocar alterações na morfologia cerebral: alargamento do sistema ventricular, especialmente do terceiro ventrículo, e atrofia cerebelar são sinais precoces, enquanto que em estadios mais avançados se verifica uma atrofia da região frontal e prefrontal que se relaciona com défices neuropsicológicos. Estes achados foram relatados por pelo menos dois autores [50, 51]. As alterações não são detectáveis apenas a nível macroscópico: por um lado, imagens obtidas por ressonância magnética mostraram conectividade alterada em diferentes sistemas de fibras devido a degradação da mielina e, por outro, que as mulheres se encontram em maior risco de degradação destes sistemas devido ao álcool [52]. Um estudo recente de 2013 mostrou que os alcoólicos (com e sem historial de abuso de outras substâncias) apresentam atrofia marcada na região mesial do lobo frontal e lobo temporal direito. O grupo dos alcoólicos “puros” exibiu um padrão de alterações subcorticais semelhante aquele observado no síndrome de Wernicke-Korsakoff quando comparados com o grupo com historial de abuso de outras substâncias [26].

#### *4.6 – Demência alcoólica – uma nova patologia?*

Está bem estabelecido que a utilização excessiva e prolongada de álcool leva a danos permanentes no funcionamento e estrutura do cérebro. Apesar deste facto, ainda há alguma discórdia em torno das características de um síndrome relacionado com o consumo abusivo contínuo de álcool e a sua relação com o síndrome de Wernicke-Korsakoff. Muito do debate em torno da demência alcoólica orbita em torno da possibilidade de existir uma demência que

seja resultado directo da toxicidade do etanol – uma demência alcoólica primária – ou uma apresentação clínica de outra causa subjacente (deficiência de tiamina) ou múltiplas causas (neurotoxicidade combinada com défices nutricionais).

Um artigo de 1980 relatou que 78% das autópsias efectuadas em alcoólicos demonstraram algum nível de patologia cerebral [53]. A evidência actual de neuroimagem e neuropatologia refere perda marcada de substância branca (principalmente no cortex prefrontal, corpo caloso e cerebelo) e perda de neurónios no cortex associativo do lobo frontal, hipotálamo e cerebelo. Os lobos frontais de indivíduos com diagnóstico de alcoolismo parecem ser particularmente sensíveis a dano, com evidência de redução marcada da densidade de neurónios, perda de volume e alteração do metabolismo e da perfusão de glicose [54].

Apesar destes achados reflectirem as alterações estruturais gerais nos consumidores abusivos crónicos de etanol, as lesões “culprit” que caracterizam a demência clinicamente identificável e o processo neuropatológico subjacente permanecem sob acesa discussão. A hipótese da “neurotoxicidade” sugere que são os efeitos directos da exposição crónica a álcool causam perda neuronal através da excitotoxicidade do glutamato, stress oxidativo e disrupção da neurogénese, como referi mais acima no texto. Em particular, padrões de “binge drinking” repetidos com repetidos períodos de abstinência podem ampliar a lesão neuronal através do aumento da vulnerabilidade dos receptores NDMA em regulação crescente à excitotoxicidade induzida pelo glutamato. A transmissão colinérgica no prosencéfalo basal, determinante para a atenção, aprendizagem e memória, também parece ser afectada pelo consumo prolongado de álcool.

Outra hipótese atribui um papel determinante à deficiência de tiamina, sendo esta a principal responsável pelo desenvolvimento de demência alcoólica. Já sabemos que os



alcoólicos se encontram em particular risco de deficiência tiamínica, não só devido aos maus hábitos dietéticos que os acompanham mas também porque o etanol interfere directamente com o metabolismo da tiamina.

Nos últimos anos tem-se comparado bastante a síndrome de Wernicke-Korsakoff à demência alcoólica, e de facto existe alguma sobreposição entre as duas condições. Os estudos de imagem que avaliaram défices de volume regionais mostram que os alcoólicos não complicados, ou seja, sem outras patologias associadas ao consumo de álcool, apresentam lesões semelhantes mas menos severas que indivíduos com síndrome de Wernicke-Korsakoff (tálamo, corpos mamilares e cerebelo). Nos indivíduos com diagnóstico de síndrome de Korsakoff, há relatos de anomalias em regiões encefálicas para além daquelas associadas a défices tiamínicos, o que suporta a hipótese de um “espectro” de incapacidades no síndrome de Wernicke-Korsakoff que se relaciona com o dano provocado pelo défice de tiamina e toxicidade directa do etanol [55].

Relatos de estudos animais sugerem que a deficiência de tiamina e a neurotoxicidade directa do etanol produzem efeitos semelhantes, que incluem perda de neurónios no prosencéfalo basal, hipofunção da acetilcolina no hipocampo e perda de massa de substância branca e cinzenta do lobo frontal, sendo que a deficiência de tiamina é ainda caracterizada por importantes lesões no diencéfalo [34]. É importante notar que os casos de deficiência de tiamina sem consumo abusivo de álcool associado mostram uma reduzida taxa de progressão para síndrome de Korsakoff, o que realça de facto a ideia de que é necessário uma interacção com o etanol para se desenvolverem os défices característicos das patologias relacionadas com o álcool [41].

Estima-se que os padrões associados ao diagnóstico de demência alcoólica incluam um passado de até 60 anos de consumo pesado (até 120 bebidas por semana no máximo da

frequência) apesar de ocorrer variabilidade significativa na duração e no grau de severidade do consumo [56].

Os actuais critérios para o diagnóstico de demência alcoólica, implementados no DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edição) obrigam à presença de declínio cognitivo e funcional que se segue à supressão do consumo de álcool, excluídos os outros tipos de demência.

Devido a esta ausência de critérios de diagnóstico rigorosamente definidos, a estimativa de incidência e prevalência da demência alcoólica varia muito na literatura. Um estudo de revisão de 2008 mostrou uma elevada prevalência de abuso de álcool em doentes com demência (9% a 22%) e elevadas taxas de demência em consumidores pesados de álcool (10% a 24%), apesar da maioria dos estudos não especificar o tipo de demência. Esta margem ampla entre o limite inferior e superior das taxas pode ser explicado pelos diferentes critérios de gravidade de consumo, idades limite e diferentes amostras utilizados pelos estudos. A demência alcoólica parece ter uma idade de início mais precoce, logo, os estudos que excluem aqueles com menos de 60 anos podem não incluir na amostra um grande número de casos [57]. Um estudo australiano mostrou o impacto da idade nesta patologia: em mais de 20.000 admissões hospitalares de pacientes com demência de idade superior a 50 anos, foi diagnosticada demência alcoólica em 1,4% dos doentes com demência. Porém, quando estudamos os doentes demenciados com idade inferior a 65 anos, verificamos uma incidência de 22% desta doença [58].

Sabemos que o etanol pode ter efeitos agudos e crónicos na função cognitiva. A intoxicação directa perturba muitas capacidades cognitivas e quando em excesso pode mesmo levar a estupor e depressão respiratória. Ainda não existe grande investigação sobre as alterações cognitivas e comportamentais específicas da demência alcoólica.

Comparativamente aos doentes com doença de Alzheimer, os grupos com demência alcoólica demonstraram um desempenho superior nas tarefas semânticas (nomeação de figuras, fluência categórica, cultura geral e em tarefas de memória verbal, se bem que a evocação retardada de memória e a aprendizagem verbal nos dois grupos parece ser equivalente [59]. Porém, os doentes com demência alcoólica apresentam pior desempenho em testes visuoespaciais (desenho do relógio e cópia de figuras). Também se observou mais incapacidade dos doentes com demência alcoólica em testes de memória de trabalho e função executiva [59]. A fisiopatologia desta doença parece envolver tanto a região cortical como a subcortical, hipótese mantida por um estudo publicado em 2009 que mostrou, através da utilização de SPECT (*single-photon emission computed tomography*), um fluxo sanguíneo cerebral reduzido no córtex frontal, núcleos de base e tálamo nos doentes com demência alcoólica [60].

A neuropsicologia do síndrome de Wernicke-Korsakoff foi bem mais estudada. Estes doentes demonstram tipicamente amnesia anterograda profunda e capacidade de evocação de eventos passados muito debilitada, porém com maior capacidade de evocação de eventos muito antigos. Além da memória mostram também défices de função executiva, dificuldades de percepção visuoespacial e distúrbios na memória de trabalho.

A abstinência de apenas uma semana parece resolver muitos défices relacionados com o consumo abusivo de álcool, recuperação que pode continuar durante anos subsequentes. O padrão e a taxa desta progressão cognitiva ainda não estão completamente esclarecidos, mas há evidência de que os défices verbais parecem melhorar primeiro do que os visuoespaciais [61]. A função executiva, a memória de trabalho e os défices de percepção e motores parecem manter-se após abstinência de curto prazo, talvez pelo comprometimento das vias fronto-cortico-cerebelares [54]. Os consumidores de álcool mais velhos mostram mais alterações

cognitivas relacionadas com esta substância, sendo a recuperação da cognição menos provável, mesmo após a cessação do consumo [61]. Outros factores como o sexo e a educação também parecem contribuir para a vulnerabilidade à deterioração da capacidade cognitiva: menores níveis de escolaridade estão associados a menor recuperação ao longo do tempo e o sexo feminino, apesar de apresentar menores níveis de consumo de álcool do que os homens, aparenta ser mais vulnerável à perda de funções cognitivas. Ainda não foi esclarecido se de facto a escolaridade é um factor protector ou se baixo nível de inteligência é duplamente factor de risco para incapacidade cognitiva e reduzido nível de escolaridade [61]. Outra característica comum com o síndrome de Wernicke-Korsakoff é a estabilidade e mesmo melhoria da função cognitiva com o tempo desde que a abstinência seja mantida.

#### *4.7 – Doença de Marchiafava-Bignami e consumo pesado de álcool*

A doença de Marchiafava-Bignami é uma patologia caracterizada pela degeneração do corpo caloso geralmente associada a consumo crónico de álcool, podendo por vezes ocorrer em doentes sem antecedentes desse consumo. Manifesta-se sobretudo através de confusão, convulsões e muito frequentemente leva à morte. A principal hipótese acerca da sua patogénese é a deficiência de vitaminas do complexo B. No caso do doente não melhorar com a administração de vitaminas B, a morbidade e a mortalidade são muito elevadas. Desde 2004, foram descritos aproximadamente 250 casos: 200 faleceram, 30 progrediram para demência severa, e apenas 20 tiveram desenvolvimento favorável.

A descrição original desta doença data de 1903 e foi efectuada em Itália, e inicialmente foi associada ao consumo de vinho Chianti de reduzida qualidade. Sabe-se agora que esta patologia é causada por qualquer tipo de bebida alcoólica. A grande maioria dos doentes são do sexo masculino, com idade compreendida ente os 40 e 60 anos de idade, e têm

história de alcoolismo crónico e má-nutrição. O diagnóstico desta doença é árduo e necessita de métodos de neuroimagem, nomeadamente de Ressonância Magnética. O tratamento ainda é controverso, porém alguns autores propuseram, além da administração de multivitamínicos, a utilização de corticóides e amantadina [62, 63].

## 5. Efeito neuroprotector do álcool

Devido ao facto do consumo de álcool ser um comportamento modificável, é extremamente importante que os delegados de saúde pública façam chegar ao público informação correcta acerca da segurança da sua utilização. Este processo é muitas vezes dificultado porque ainda hoje circula imensa informação confusa acerca dos efeitos adversos ou protectores do etanol. Ao contrário de certos factores de risco importantes como o tabagismo, que não apresenta benefícios para a saúde, o consumo baixo a moderado de álcool parece ser benéfico, resultando em curvas em forma de “J” ou em forma de “U” quando comparamos o consumo de álcool e a função cognitiva, doença cardiovascular e mortalidade.

Há evidência dos benefícios cognitivos do consumo de álcool em estudos animais. Um estudo de 2004 mostrou que o consumo moderado de álcool durante 6 dias protegeu as células do córtex cerebral da região do hipocampo da toxicidade do péptido  $\beta$ -amilóide [64], que tem vindo a ser apontado cada vez mais como um dos responsáveis pela patógenese da doença de Alzheimer. Noutro estudo de 2007, no qual se alimentaram ratinhos com uma dieta com dose crescente de álcool (sem, dose moderada, dose elevadas de álcool), os ratinhos sob dieta com dose moderada de álcool obtiveram um desempenho superior em tarefas de memória visual que os outros dois grupos e, para além disso, não mostraram qualquer sinal de neurogénese reduzida ou neurotoxicidade encontradas no grupo de maior consumo de etanol [65].

Hoje em dia temos ao nosso dispor inúmeras publicações que relatam a associação entre consumo de álcool, demência e declínio cognitivo. Os achados actuais apontam que os consumidores de álcool ou têm risco reduzido ou não têm alteração do risco de desenvolver demência em comparação com os não-consumidores.

Posto isto, proponho-me então a investigar estes achados que realmente dão outro valor ao etanol, que talvez não seja tão prejudicial como sempre pensámos.

### *5.1 – Quais são os mecanismos de neuroprotecção?*

O efeito neuroprotector do etanol foi sugerido por estudos que mostraram um menor risco de doença cardiovascular nos grupos com padrão de consumo baixo-moderado comparativamente aos não-consumidores e consumidores pesados [66, 67]. Esta protecção é atribuída, pelo menos parte dela, a uma elevação dos valores séricos de colesterol HDL (*high density lipoprotein*), redução do fibrinogénio e outros factores pró-trombóticos [68,69], e redução da proteína C reactiva sérica [69]. Estudos em animais revelaram que o efeito neuroprotector está ligado às interacções entre o etanol e a proteína cinase C, o receptor de adenosina, e proteínas cardioprotectoras, como a superóxido dismutase, sintase do óxido nítrico e proteínas do “choque térmico” (chaperonas), originando um efeito anti-inflamatório [70]. Além destes efeitos anti-inflamatórios intrínsecos do etanol também se tem discutido bastante o efeito anti-inflamatório dos polifenóis, nomeadamente o resveratrol, que estão contidos em grande quantidade no vinho tinto [71,72]. O consumo baixo a moderado de álcool tem sido associado também à estimulação da libertação de acetilcolina no córtex prefrontal [73].

Posto isto, a evidência actual parece apontar para o facto de que o consumo leve a moderado beneficia não só o sistema cardiovascular mas também o cérebro através dos mecanismos acima referidos.

### *5.2 – Será que o consumo moderado de álcool se associa a défices cognitivos? Que factores parecem modificar esta relação?*

Os estudos que têm vindo a abordar esta questão, além de numerosos, relatam resultados diversos. Esta discrepância de resultados resulta não só dos métodos utilizados mas também das diferenças entre os indivíduos seguidos. Deste modo, penso ser importante

estudarmos um pouco a evolução destes trabalhos que, inicialmente, apenas apresentavam resultados na forma de variáveis qualitativas, como “benéfico” ou “prejudicial”, progredindo no sentido das razões de risco que actualmente são utilizadas para apresentar resultados.

Em 2011 foi publicada por Neafsey e Collins [74] uma revisão importante do tema, que estudou 143 artigos que descrevem a relação entre consumo moderado de etanol e algum aspecto da função cognitiva.

Segundo os autores, a história da pesquisa desta relação pode ser dividida em duas eras: 1977-1997 e 1998-2011. Desta primeira era fizeram parte 69 estudos, que incluíram 111.909 sujeitos (56.934 mulheres e 54.906 homens) que concluíram se a função cognitiva era “pior”, “igual”, ou “melhor” nos consumidores de etanol em comparação com não consumidores ou então entre os consumidores “leves” e os consumidores “pesados”. Destes 69 estudos, 46 foram executados nos Estados Unidos da América, 13 na Europa (Dinamarca, Finlândia, França, Holanda, Irlanda, Escócia, Noruega, Suécia e Reino Unido), 7 na Austrália, 2 na àsia (China e Japão) e 1 no Canadá. O primeiro estudo neste tema foi executado por Parker e Noble em 1977, que estudou, em consumidores sociais de etanol, o efeito deste na cognição. Este trabalho relatou uma pior função cognitiva nos consumidores sociais que estava relacionada com a quantidade de álcool consumida em cada ocasião. Após alguns anos, começaram a aparecer estudos que relataram não existir uma relação entre consumo de álcool e cognição, que perduraram pelo menos até 2011 (43 estudos). Um dado interessante é o facto de não voltarem a aparecer estudos que relataram uma relação negativa entre consumo e cognição a partir de 2003 (14 estudos no total). O primeiro estudo que constata uma relação positiva entre consumo e cognição aparece em 1987 e, a partir de 1998, os estudos que relatam esta observação começam a surgir a um ritmo sem precedentes, que se manteve pelo menos até 2011 [74].



Vimos que estes estudos que relatam uma melhor função cognitiva começaram a aparecer muito mais tarde – a que se deverá este facto? Parecem haver duas razões. Primeiro, mais de 60 % destes estudos “melhor função cognitiva” (18/29) utilizaram algum tipo de teste de estado mental como o *Mini-Mental State Examination*, *Telephone Interview for cognitive status*, *TELE telephone interview*, *Modified Mini-Mental State examination*, ou o *Cognitive Abilities Screening Instrument*. Apenas um estudo utilizou exames de estado mental antes de 1998. Por conseguinte, a história do estudo da relação entre consumo de álcool e cognição pode ser dividida em duas fases, sendo a fase 2 (1998-2011) caracterizada por “era dos exames de estado mental”. Esta fase caracteriza-se também pelo muito maior número de estudos incidentes sobre uma população mais velha ( $\geq 55$  anos), contrastando com a fase 1 [74].

**Tabela 1 - Performance cognitiva dos consumidores de etanol em estudos sem razões de risco 1977-2011**

<b>1977-1986 (n=17)</b>		
<u>Pior</u> (8/17 = 47%) Parker e Noble: 102 H Parker et al: 481 H Parker et al: 45 H Jones e Jones: 32 M MacVane et al: 106 H Hannon et al: 40 H Hannon et al: 52 M Bergman: 195 H	<u>Igual</u> (9/17 = 53%) Parker et al: 544 M Parker et al: 21 H, 60 M Birbaum et al: 93 M Cala et al: 24 H, 15 M Hannon et al: 67 H, 103 M Bergman: 192 M Hunt et al: 41 H, 39 M Parsons: 100 H Jones-Saunty e Zeiner: 80 H e M	<u>Melhor</u> (0/16 = 0%)
<b>1986-1996 (n=18)</b>		
<u>Pior</u> (4/18= 22%) Parker et al: 481 H, 544 M Martin et al: 119 H, 134 M Mangione et al: 190 H, 282 M Fox et al: 26 H, 5 M	<u>Igual</u> (12/18=67%) Carey e Maisto: 85 M Page e Cleveland: 322 H Bowden: 23 H, 17 M Goodwin et al: 124 H, 146 M Emmerson et al: 80 H Alterman e Hall: 95 H Waugh et al: 131 H	<u>Melhor</u> (2/18=11%) Farmer et al: 834 H, 1198 M Nichols et al: 22 H

	Bates e Tracy: 654 H e M Salamé: 72 H Scherr et al: 1382 H, 2241 M Arbuckle et al: 140 H Christian et al: 4739 H	
<b>1997- 2011 (n=52)</b>		
<u>Pior</u> (1/52=2%) Schinka et al: 230 H e M	<u>Igual</u> (20/52=38%) Seux et al: 751 H Schinka et al: 176 H, 209 M Carmelli et al: 566 H Dent et al: 209 H Broe et al: 155 H, 162 M Nixon: 37 H, 3 M Elias et al: 733 H Sands et al: 8080 M Elwood et al: 1649 H Kalmjin et al: 905 t al: 2984 HH Leroi et al: 546 H Reid et al: 232 H, 569 M Schinka et al: 3361 H Krahn et al: 2984 H Krahn et al: 3453 M Yonker et al: 1072 H Richards et al: 861 M Stott et al: 1804 H Cooper et al: 684 H, 1051 M Andersen et al: 1466 H, 1833 M Caspers et al: 118 H Caspers et al: 169 M Sabia et al: 4073 H	<u>Melhor</u> (28/52=54%) Seux et al: 1474 M Cerhan et al: 6156 H Cerhan et al: 7711 M Elias et al: 1053 M Bond et al: 808 H Bond et al: 1028 M Kalmjin et al: 989 M Leroi et al: 942 M Wang et al: 1058 H, 1520 M Bond et al: 1856 H Bond et al: 2551 M Zimmerman et al: 182 M Lindeman et al: 438 H, 389 M Yonker et al: 1152 M Rodgers et al: 3122 H Rodgers et al: 3281 M Richards et al: 903 H Reid et al: 760 H McDougall et al: 60 H Ngandu et al: 506 H, 835 M Lang et al: 3409 H Lang et al: 3877 M Stott et al: 3000 M Townsend et al: 1698 M Xu et al: 176 H Arntzen et al: 2227 H Arntzen et al: 2806 M Yamazaki et al: 130 H, 110 M

Nota: H – homens M – mulheres; os diferentes estudos são agrupados por diferentes eras, representados pelo autor responsável e respectivo número e género das populações seguidas. Adaptado de [74]

Durante a fase 1 (1977-1997) os estudos publicados mediram os vários parâmetros cognitivos através de uma ampla gama de testes neuropsicológicos. Por este motivo, esta fase é denominada de “Neuropsicológica”. Os resultados dos estudos de Fase 1 foram sumarizados e revistos por 2 artigos de revisão por Parsons, OA, o primeiro datando de 1986 e o segundo, com a cooperação de Nixon, SJ, de 1998. A primeira revisão concluiu não existir uma relação

específica estável ou reprodutível entre o consumo de etanol e o desempenho em determinadas tarefas avaliadas pelos testes neuropsicológicos e que os resultados eram inconclusivos à data do trabalho. A segunda revisão concluiu que os consumidores “pesados” mostraram um desempenho significativamente pior do que os consumidores “leves” nos testes cognitivos, apoiando a hipótese de que os sujeitos que consomem 5 ou 6 bebidas padrão dos Estados Unidos (14 gramas de álcool) por dia durante longos períodos de tempo mostram alguns défices cognitivos. Portanto, verifica-se pela primeira vez que o consumo “leve” não se associa a défice cognitivo, porém, a evidência era ainda algo fragmentada e necessitava de maior pesquisa na área [74].

Atentando a tabela 1, é de notar que apenas 1 estudo no período 1997-2011 relatou que os consumidores moderados tinham pior função cognitiva do que os não consumidores. Nas outras categorias, observa-se que 20/52 estudos não encontram diferença entre os grupos mas 28/52 estudos relatam melhor desempenho cognitivo no grupo dos consumidores. Muitos dos estudos que relataram melhor função cognitiva utilizaram exames de estado mental para avaliação da função cognitiva e estudaram sujeitos mais velhos ( $\geq 55$  anos) [74].

Resumindo, os estudos sem razão de risco parecem mostrar que, em indivíduos mais novos ( $\leq 55$  anos) com hábitos pesados de consumo de álcool (4-6 bebidas standard por dia) os testes neuropsicológicos mostram défices cognitivos. Contudo, parece não haver diferença de função cognitiva entre consumidores “leves” a “moderados” e não consumidores. Quando temos em conta a utilização de exames de estado mental apenas para aferição da função cognitiva, parece que os consumidores apresentam um risco reduzido de demência e défices cognitivos comparados com os abstinentes [74].

E em relação aos estudos da fase 2? Terão os achados sido diferentes? Esta fase 2 abrange 74 estudos que incluíram 253.791 sujeitos, entre os quais se contam 173.970

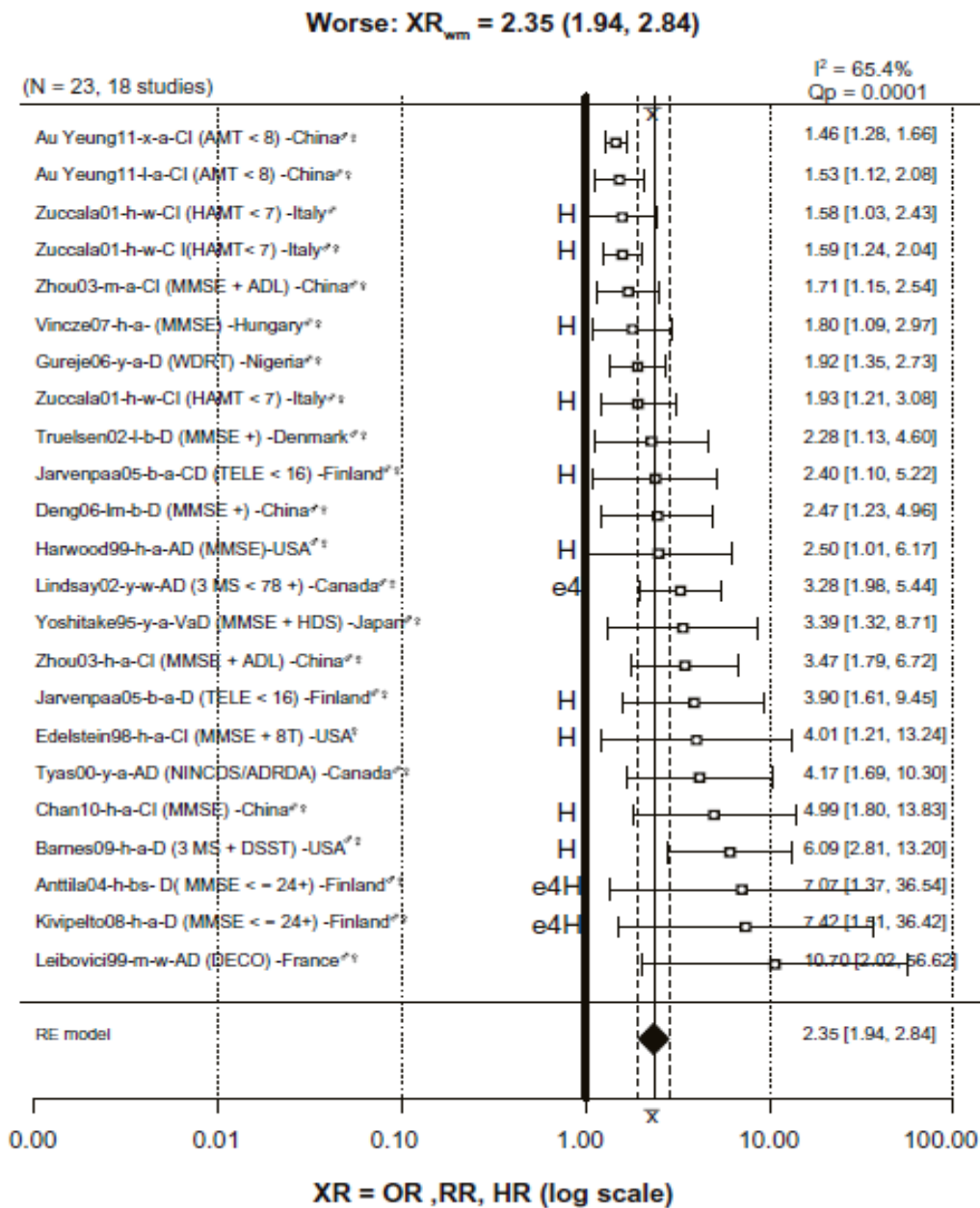
mulheres e 122.033 homens. Em 68 estudos (92%), os sujeitos tinham idades superiores a 55 anos, enquanto para 52 estudos (70%), estes tinham idades superiores a 65 anos, o que vai mais de encontro ao âmbito do meu trabalho. Cerca de 87% das razões de risco listadas nestes estudos são resultado da aplicação de exames de estado mental, aplicados singularmente ou em conjunto com outros testes. Dos 74 estudos, 30 foram executados nos Estados Unidos da América, 25 na Europa (Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Holanda, Hungria, Itália, Espanha, Suécia e Reino Unido), 8 na Ásia (China, Japão, Coreia do Sul, Taiwan), 3 na Austrália, 5 no Canadá, 2 de África (Nigéria) e um da América do Sul (Brasil). Neafsey e Collins [75] calcularam a média ponderada das razões de risco dos estudos da fase 2, tendo obtido um valor de 0.77, com um intervalo de confiança de 95 % apertado (0.73-0.80). Isto mostra uma redução significativa do risco de demência, défices cognitivos ou declínio cognitivo nos consumidores. Após análise estatística, os autores afirmam que esta redução de risco referida previamente é da ordem de 20-25% nos adultos mais velhos, ou seja, uma diminuição de risco muito importante [74].

Uma problema apontado aos estudos que relatam uma redução do risco cognitivo no consumo “leve” a “moderado” de álcool é o facto do grupo de referência (não consumidores) potencialmente incluir antigos consumidores que abandonaram o consumo por doença. Este dado poderia constituir um viés, porque o grupo de referência poderia tornar-se mais “doente” do que realmente é, e portanto o grupo dos consumidores iria demonstrar maior benefício por comparação. Contudo, 19 estudos excluíram antigos consumidores do grupo de referência e continuam a relatar um efeito “neuroprotector” do consumo de etanol [74].

Haverá algum factor comum nas razões que mostraram pior cognição dos consumidores de álcool? Após análise dos diversos estudos, Neafsey e Collins concluíram que 23 razões das 446 analisadas (5% da amostra) foram superiores a 1, indicando portanto

um risco acrescido de “pior” cognição entre os consumidores de etanol. Os mesmo autores referem que destas 23 razões do grupo “pior cognição” 12 estavam associadas a um consumo pesado de álcool. Um estudo que incluiu indivíduos que consumiam diariamente 1 litro de vinho reportou razões de 1.58, 1.59 e 1.93 para déficit cognitivo; um estudo húngaro teve como amostra apenas consumidores pesados de vinho, reportando um risco de 1.80; um estudo finlandês reportou razões de 2.40 para declínio cognitivo e 3.90 para demência abordou consumidores com padrão pesado de “binge drinking”; A razão de 2.50 para Doença de Alzheimer aparece num estudo americano que abordou sujeitos não-hispânicos caucasianos que consumiam mais de 2 bebidas por dia, o que no mesmo país se considera consumo pesado; a razão de 4.01 descrita nos Estados Unidos derivou da amostra constituída por mulheres que consumiam mais de 2 bebidas por dia, o que também se considera pesado para mulheres; a razão de 4.99 aparece num estudo chinês que seguiu consumidores pesados de mais de 4 bebidas por dia. Outros estudos são apontados na Figura 2, com as respectivas razões de risco.

Figura 2 - “Forest plot” das 23 razões de risco derivadas de 18 estudos nos quais os consumidores apresentavam pior cognição que os não consumidores.



Notas: H – consumo pesado, e4 – presença do alelo Apolipoproteína E ε4; as razões de risco apresentam uma enorme discrepância entre os estudos, desde 1.46 até 10.70.

Adaptado de [75]

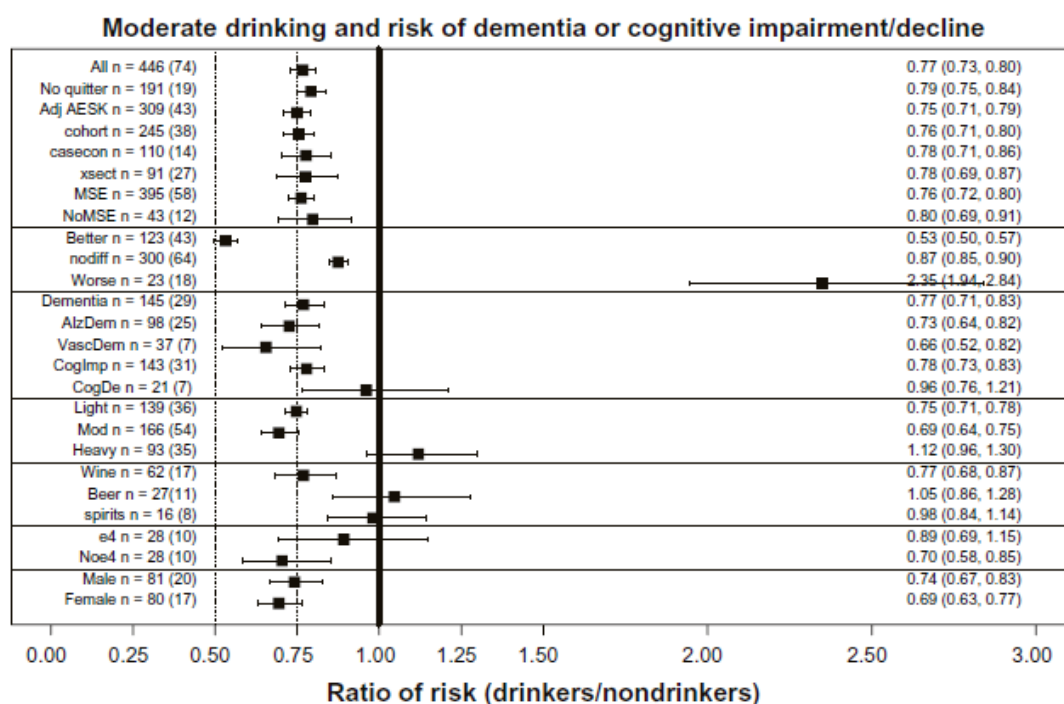
É interessante denotar um facto observado num estudo francês que apresenta uma razão de risco de 10.70 para doença de Alzheimer numa população com padrão moderado de consumo após o ajuste pelo local de residência. Antes deste ajuste a razão era de 0.13. Leibovici e os

colegas explicaram que esta alteração tão discrepante de 0.13 para 10.70 era devida, pelo menos parcialmente, à classificação dos residentes demenciados como não-consumidores devido ao facto do consumo de bebidas alcoólicas ser proibido nesses estabelecimentos o que, logicamente, exacerba os casos de doença de Alzheimer que ocorrem no grupo dos não-consumidores [74].

Em jeito de resumo, 13 em 23 razões do grupo de “pior cognição” foram associados a consumo pesado (12) ou à presença do alelo APOE  $\epsilon$ 4 (1), do qual falarei adiante. As 10 razões que associam padrões de consumo leve, moderado ou desconhecidos a risco acrescido de demência ou declínio cognitivo constituem apenas 2.2% (10/446) das razões totais [74].

Poderíamos logicamente pensar que outros factores como a educação, a idade, o sexo e hábitos tabágicos produzissem alterações nos efeitos do álcool. Contudo, Neafsey e Collins não descobriram uma relação significativa com estes ajustamentos, com razão de risco de 0.75 (AdjaESK na figura 3).

Figura 3 - Razões de risco ponderadas globais da comparação da função cognitiva em consumidores e não consumidores em vários grupos analisados.



Adaptado de [75]

Não se encontraram diferenças significativas dos efeitos do álcool nos diferentes tipos de demência. As razões de risco foram de 0,77 para demência em geral, 0,73 para demência de Alzheimer e 0,66 para demência vascular como podemos conferir pela figura 3.

Verificamos que o risco de aparecimento de défices cognitivos CogImp= 0,78 é semelhante ao risco geral All= 0,77 e Demência em geral Dementia= 0,77 (figura3). Quando observamos o risco de declínio cognitivo, o cenário altera-se. As 21 razões derivadas de 7 estudos diferentes não são menores que 1 com significância estatística (CogDec= 0,96) [74]. Em 2008, Peters publicou uma metanálise que avaliou a relação entre incidência de declínio cognitivo ou demência no idoso e consumo de álcool. Através da avaliação de 23 estudos conclui-se que pequenas quantidades de etanol podem ter um efeito protector do aparecimento de demência (RR= 0,63) e doença de Alzheimer (RR= 0,57) mas não para demência vascular



(RR= 0.82, mas sem significância estatística) e declínio cognitivo (RR= 0,89, sem significância estatística) [81].

Os padrões de consumo leve e moderado associam-se ambos a um risco significativamente menor de cognição reduzida (leve= 0,75, moderado= 0,69) enquanto um padrão de consumo pesado se associa a um risco cognitivo maior (pesado= 1.13), conforme a figura 3.

Não parece existir diferença significativa entre os género masculino ou feminino que apresentam razões de risco de 0,74 e 0,69, respectivamente (figura 3).

Através da figura 3 constatamos que a bebida que melhor influencia o risco cognitivo é o vinho, com uma razão de risco significante de 0,77. A cerveja e as bebidas espirituosas não estão associadas a uma redução significativa do risco cognitivo, como podemos comprovar pelas razões de 1,05 e 0,98, respectivamente. Alguns estudos mostraram conclusões semelhantes e discrepantes em relação a esta meta-análise. Um estudo de 2004 [75] mostrou um risco reduzido (0,45) de doença de Alzheimer apenas na amostra consumidora de três doses diárias de vinho na ausência do alelo APOE  $\epsilon$ 4. Contudo, não demonstrou uma redução significativa do risco nos indivíduos consumidores de cerveja (1,47) e bebidas espirituosas (1,51). Noutros estudos [76,77] foi demonstrada uma redução de risco de demência em consumidores leves/moderados mas, ao invés de um efeito específico de uma bebida, encontrou-se um menor risco com o consumo de qualquer tipo de bebida.

*5.3 – Será que a presença do alelo APOE  $\epsilon$ 4 influencia a interação do etanol com a cognição?*

A apolipoproteína E é considerada actualmente como um dos principais transportadores de colesterol que, além da função de transporte, está ainda envolvido na

reparação de lesões a nível encefálico. Os polimorfismos do alelo APOE são o principal determinante genético da doença de Alzheimer, mais especificamente o alelo  $\epsilon 4$ . Os indivíduos com o genótipo  $\epsilon 4$  encontram-se sujeitos a um risco mais elevado de doença de Alzheimer quando comparados com os indivíduos com genótipo  $\epsilon 3$ , mais comum, ou o genótipo  $\epsilon 2$ , que parece efectivamente reduzir o risco da doença [78]. Para além do risco de doença de Alzheimer, a presença do alelo APOE  $\epsilon 4$  parece aumentar o risco de doença cardiovascular [78].

Posto isto, alguns trabalhos têm vindo a estudar a relação do alelo APOE  $\epsilon 4$  com o efeito do etanol no risco cognitivo. A presença do alelo APOE  $\epsilon 4$  parece eliminar a redução de risco significativa do consumo moderado de álcool, como observamos na Tabela 3. Assim, na presença do alelo APOE  $\epsilon 4$  e seguindo um padrão de consumo moderado, observa-se uma razão de 0.89 ( $\epsilon 4 = 0.89$ ), enquanto na ausência deste alelo e seguindo o mesmo padrão de consumo observamos uma razão de risco de 0.70 ( $\text{no}\epsilon 4 = 0.70$ ), conforme observamos na figura 3. No estudo mais recente que aborda esta relação, publicado em 2013, Downer chega à conclusão de que o consumo leve a moderado durante a idade geriátrica se associa a um declínio superior da aprendizagem e memória nos portadores do alelo APOE  $\epsilon 4$ , verificando-se um efeito contrário nos não portadores deste alelo. Contudo, o mesmo estudo não refere uma relação significativa entre o consumo de álcool na meia-idade, positividade para o alelo APOE  $\epsilon 4$  e efeitos na curva de aprendizagem e memória [81]. No estudo publicado em 2004 por Luchsinger, encontrou-se uma razão de risco reduzida de doença de Alzheimer (0.45) apenas nos inquiridos negativos para o alelo APOE  $\epsilon 4$  que seguiam um padrão de consumo de 3 doses diárias de vinho [75]. Noutro estudo finlandês publicado em 2004 por Anttila, concluiu-se que os inquiridos negativos para o alelo APOE  $\epsilon 4$  e com um padrão de consumo escasso, neste estudo considerado como menos de uma bebida por mês, estava associado a

menor risco de demência, com razões de risco de 0,45 tendo os não-consumidores como grupo de referência. Por outro lado, aqueles com padrão de consumo escasso, mas positivos para o alelo APOE ε4 mostraram um aumento significativo do risco de demência com razão de risco de 2,30. Os inquiridos positivos para o alelo APOE ε4 e com padrão de consumo frequente, neste estudo associado ao consumo de bebidas alcoólicas várias vezes por mês, mostraram um aumento acentuado do risco de demência, com uma razão de risco de 7,07 [79]. Contrariamente a estes achados, Ruitenbergh refere que nos indivíduos inquiridos positivos para o alelo APOE ε4 o “hazard ratio” era reduzido [77]. Um estudo mais antigo de 1999 constatou que veteranos da Segunda Guerra Mundial do sexo masculino com um padrão de consumo leve, no caso deste estudo menos de uma bebida por dia, obtiveram risco reduzido de função cognitiva diminuída com “Odds Ratio” de 0,60, em especial nos indivíduos portadores do alelo APOE ε4 [80].

Deste modo verificamos que a presença do alelo APOE ε4 parece eliminar o benefício para a cognição de um padrão de consumo de etanol adequado, se bem que há estudos que contradizem este facto. Ainda há relativamente poucos trabalhos que abordam esta relação, pelo que é necessária mais informação para se chegar a consenso.

#### *5.4 – Será que o consumo de álcool durante a meia-idade influencia o risco cognitivo em idade tardia?*

Esta é uma questão que imediatamente nos surge quando pensamos no possível efeito do etanol na cognição a longo prazo. Dos poucos estudos existentes que abordam esta questão, realço o estudo de 2004 por Antilla que tentou avaliar a relação entre o consumo de álcool durante a meia-idade e défice cognitivo ligeiro (estado pré-demência) ou demência em idades mais tardias (65-79 anos) e a sua possível modificação pela presença do alelo APOE ε4

[79]. Antilla concluiu que os indivíduos que não consumiram álcool durante a meia-idade e aqueles que bebiam álcool com frequência (várias vezes por mês) teriam ambos um risco de desenvolver déficit cognitivo ligeiro em idades tardias cerca de duas vezes maior do que aqueles que consumiam álcool com pouca frequência (menos de uma vez por mês). Deste modo, o consumo de álcool na meia-idade está relacionado com o risco de déficit cognitivo ligeiro em idades tardias através de uma curva em forma de “U”, em que ambos os não-consumidores e os consumidores frequentes de etanol demonstram maior risco que os consumidores não frequentes. Apesar destes achados, a presença do alelo APOE ε4 parece alterar esta relação na medida em que o risco aumentado de demência em idades tardias relacionado com maior consumo de bebidas alcoólicas na meia-idade ocorre apenas em indivíduos portadores do alelo. Contudo, Downer refere em 2013 que não parece existir uma interação significativa entre consumo de álcool na meia-idade, presença do alelo APOE ε4 e percurso futuro dos níveis de aprendizagem e memória [81].

#### *5.5 – Será que é possível definir um nível ótimo de consumo de etanol?*

A resposta a esta questão torna-se complicada uma vez que, ao estudarmos o tema da relação entre álcool e défices cognitivos em idosos deparamos com alguns problemas. Em primeiro lugar a quantidade de álcool contida numa bebida padrão ou dose *standard* difere de país para país (Tabela 2). Em segundo lugar, não há consenso em torno de uma definição única do que é realmente um padrão de consumo leve, moderado ou pesado. Deste modo, os estudos que abordam a relação álcool-défices cognitivos apresentam resultados por vezes díspares e confusos. Torna-se importante uniformizar estas definições.

Tabela 2 - Definição de bebida padrão por país

International government definitions of standard drinks or units vary significantly in size and alcohol content:

Standard drink / unit size (in grams of ethanol)	Country
8	United Kingdom
9.9	Netherlands
10	Australia, France, Hungary, Ireland, New Zealand, Poland, Spain
11	Finland
12	Denmark, Italy, South Africa
13.6	Canada
14	Portugal, United States
Last updated in May 2009	

Adaptado de ICAP – International Center for Alcohol Policies

Na meta-análise publicada por Peters em 2008 conclui-se que não havia concordância entre o padrão de consumo adequado devido ao facto de não existir uma definição uniforme dos padrões leve/moderado/pesado [82]. Os estudos que abordaram este consumo óptimo não foram totalmente congruentes, e o consumo óptimo de etanol foi variando desde uma bebida por mês, uma bebida por dia, ou até duas bebidas por semana em indivíduos com doença cardiovascular ou diabetes [83]. Para a doença de Alzheimer os diversos estudos variam, mas parece haver benefício de consumo semanal de vinho, 1 a 6 ou mais de 2 bebidas por semana, mais de 3 bebidas ou 250-500 mL por dia, geralmente vinho, ou quando ajustamos ao género, 1 a 3 bebidas por dia em homens [83]. Considerando o risco de demência, parece existir vantagem no consumo de mais de uma bebida por dia, consumo semanal ou mensal de vinho, 250-500 mL de vinho, mais de 3 bebidas por dia ou entre 1 a 28 unidades por semana [83].

Como podemos observar, estes achados são algo discrepantes, pelo que se torna importante “standardizar” as unidades/medidas de álcool e definir os padrões de consumo de modo a tornar a pesquisa na área mais precisa.

## 6. Discussão e conclusão

O consumo de álcool é um hábito que surgiu com os primórdios da nossa civilização e, decorridos 9000 anos, integra ainda os nossos costumes de uma forma marcante. Em Portugal e em grande parte das sociedades mundiais, as bebidas alcoólicas fazem parte do nosso quotidiano incorporando-se num espectro de funções que vai desde promotor de convívio interpessoal até agente responsável por graves acidentes que acarretam consequências nefastas para consumidores e terceiros.

Com o aumento da esperança média de vida enfrentamos uma situação sem precedentes, em que a população de idosos cresce em número e ameaça suplantar os mais jovens. O consumo de álcool possui um efeito mais poderoso em idosos mercê dos seus efeitos farmacológicos num organismo mais vulnerável e em processo de envelhecimento, conduzindo mais facilmente a consequências nefastas para o indivíduo.

O álcool exerce um efeito importante em todas as sociedades: estima-se um número elevado de “consumidores problema” de etanol, não só entre adultos mas principalmente entre adolescentes, conduzindo a enorme morbidade, elevada mortalidade e consequentemente gastos massivos na área da saúde.

A sua influência na saúde parece ser moldada pela quantidade, duração e frequência dos hábitos de consumo, assim como pelo tipo de bebida, factores ambientais e genéticos. A evidência actual demonstra que o consumo pesado ou “binge drinking” de álcool se associa a risco cardiovascular, cancro, morte precoce, associando-se sobremaneira a intoxicação alcoólica, síndrome de abstinência alcoólica, dependência de álcool, défices cognitivos e demência alcoólica, independentemente da idade, e deste modo impõem-se como uma influência importante para o bem-estar das populações. Além de todas estas consequências, o

consumo abusivo de álcool também tem vindo a ser associado a alterações importantes da morfologia e funcionamento cerebral.

No final dos anos 70, questionou-se a possibilidade do consumo de etanol poder exercer efeitos positivos para a saúde, contrastando com a ideia que vigorava até então, começando a surgir relatos dos benefícios de um consumo adequado. Este benefício tem sido estudado extensivamente até aos dias de hoje.

Ainda não se chegou a um consenso em torno do nível de consumo adequado de modo a obter efeitos benéficos máximos sobre o risco cognitivo na terceira- idade. Este estudo torna-se difícil devido a diferenças importantes entre as populações estudadas. Estas diferenças manifestam-se através da interacção entre diversos padrões de consumo com as especificades genéticas, educacionais e culturais subjacentes. Deste modo, necessitamos de mais pesquisa de modo a conseguir explicar as incongruências que aparecem entre os estudos. Contudo, as publicações mais recentes tem sido cada vez mais consensuais em relação à influência benéfica de um consumo leve a moderado de álcool na função cognitiva, doença cardiovascular e mortalidade da população geriátrica comparando com não-consumidores. Por outro lado, ainda são comuns os estudos que concluem que não há relação entre estas duas variáveis. Os estudos que relatam uma correlação negativa entre o consumo moderado de álcool e cognição são cada vez mais raros.

Após análise da informação existente, conclui-se que o consumo leve a moderado de etanol, ou seja, 2 bebidas ou menos/dia para homens e 1 bebida ou menos/dia para mulheres, particularmente de vinho, não aumenta o risco de demência ou declínio cognitivo, havendo mesmo evidência importante de que este padrão de consumo reduz o risco de demência e défice cognitivo em idade geriátrica.

Como a demência, acidente vascular cerebral e doença cardiovascular são actualmente os líderes globais de mortalidade entre a população mais idosa de países desenvolvidos, é premente aprofundarmos os nossos conhecimentos em torno dos mecanismos envolvidos em torno dos benefícios do consumo de álcool, não só para estabelecer uma base para futuras recomendações por parte dos profissionais de saúde mas também no âmbito de políticas de saúde social.



## 7. Referências bibliográficas

[1] Roach, J. 9,000-Year-Old Beer Re-Created From Chinese Recipe. National Geographic News. 07/2005

[2] Breslow RA, Guenther PM, Smothers BA. Alcohol drinking patterns and diet quality: The 1999-2000 national health and nutrition examination survey. Am J Epidemiol. 2006;163:359-366.

[3] Lang I, Guralnik J, Wallace RB, Melzer D. What level of alcohol consumption is hazardous for older people? Functioning and mortality in US and English national cohorts. J Am Geriatr Soc. 2007;55:49-57.

[4] Mukamal KJ, Robbins JA, Cauley JA, Kern LM, Siscovick DS. Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: The cardiovascular health study. Osteoporos Int. 2007;18:593-602.

[5] National Institute on Aging, National Institutes of Health NIH. Global Health and aging, WHO. 2011; 11-7737

[6] Censos 2011, Instituto Nacional de Estatística

- [7] Levitt MD, Li R, DeMaster EG, Elson M, Furne J, Levitt DG. Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism. *Am J Physiol.* 1997;273:G951-G957.
- [8] Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, Schaefer C, Lieber CS. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:502-507.
- [9] Pozzato G, Moretti M, Franzin F, Croce LS, Lacchin T, Benedetti G, Sablich R, Stebel M, Campanacci L. Ethanolmetabolism and aging: The role of “first pass metabolism” and gastric alcohol dehydrogenase activity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50:B135-B141.
- [10] Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 18<sup>th</sup> edition, Artmed; McGrawHill; 2013
- [11] Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role. *Physiol Rev.* 1997;77:517-544.
- [12] Insel PM, Turner RE, Ross D. *Discovering Nutrition*. 2nd ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2006.
- [13] Friedlander AH, Norman DC. Geriatric alcoholism: Pathophysiology and dental implications. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:330-338.

- [14] Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT. Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:64-74.
- [15] Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27:220-231.
- [16] Defeng W, Cederbaum AI. Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Res Health*. 2003;27:277-284.
- [17] Jones AW, Jonsson KA, Neri A. Peak blood-ethanol concentration and the time of its occurrence after rapid drinking on an empty stomach. *J Forensic Sci*. 1991;36:376-385.
- [18] Gubala W, Zuba D. Gender differences in the pharmacokinetics of ethanol in saliva and blood after oral ingestion. *Pol J Pharmacol*. 2003;55:639-644.
- [19] Dufour M, Fuller RK. Alcohol in the elderly. *Annu Rev Med*. 1995;46:123-32
- [20] Brust, J.C.M. *Neurological Aspects of Substance Abuse*, 2nd ed.; Butterworth-Heinemann: Boston, MA, EUA, 2004;317-425.
- [21] Hanson, G.R.; Li, T.-K. Public health implications of excessive alcohol consumption. *JAMA* 2003;289:1031-1032.

- [22] Tupala, E.; Tiihonen, J. Dopamine and alcoholism: neurobiological basis of alcohol abuse. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2004;28:1221-1247.
- [23] Room R, Babor TF, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005; 365: 519-30
- [24] Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Lorusso M, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, Scafato E, Vendemiale G, Capurso A, Solfrizzi V. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):7-31
- [25] Fichter MM, Quadflieg N, Fischer UC. Severity of alcohol-related problems and mortality: results from a 20-year prospective epidemiological community study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Jun;261(4):293-302.
- [26] Grodin EN, Lin H, Durkee CA, Hommer DW, Momenan R. Deficits in cortical, diencephalic and midbrain gray matter in alcoholism measured by VBM: Effects of co-morbid substance abuse. *Neuroimage Clin*. 2013 Apr;2:469-76.
- [27] Mochizuki H, Masaki T, Matsushita S, Ugawa Y, Kamakura K, Arai H, Motoyoshi K, Higuchi S. Cognitive impairment and diffuse white matter atrophy in alcoholics. *Clin Neurophysiol*. 2005 Jan;116(1):223-8.

- [28] Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Santamato A, Ranieri M, Fiore P, Capurso A, Panza F. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother*. 2008 Jan;8(1):133-58.
- [29] Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:768-775.
- [30] Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-353.
- [31] Pinder RM, Sandler M. Alcohol, wine and mental health: focus on dementia and stroke. *J Psychopharmacol* 2004;18:449-456.
- [32] Verbaten MN. Chronic effects of low to moderate alcohol consumption on structural and functional properties of the brain: beneficial or not? *Hum Psychopharmacol* 2009;24:199-205.
- [33] Littleton JM, Lovinger D, Liljequist S, Ticku R, Matsumoto I, Barron S. Role of polyamines and NMDA receptors in ethanol dependence and withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001 Mai;25
- [34] Vetreno RP, Hall JM, Savage LM. Alcohol-related amnesia and dementia: Animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem*. 2011 Nov;96(4):596-608.

[35] Victor M, Adams R, Mancall E. A Restricted Form of Cerebellar Cortical Degeneration Occurring in Alcoholic Patients. *AMA Arch Neurol.* 1959;1(6):579-688.

[36] Sanna E, Mostallino MC, Busonero F, Talani G, Tranquilli S, Mameli M, Spiga S, Follesa, P, Biggio G. Changes in GABA(A) receptor gene expression associated with selective alterations in receptor function and pharmacology after ethanol withdrawal". *Journal of Neuroscience* 2007;23 (37): 11711–24.

[37] Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S, Qin L, Szabo G, Wheeler M, Zou J. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006 Apr;30(4):720-30.

[38] He J, Crews FT. Increased MCP-1 and microglia in various regions of the human alcoholic brain. *Exp Neurol.* 2008 Apr;210(2):349-58.

[39] van den Berg H, van der Gaag M, Hendriks H. Influence of lifestyle on vitamin bioavailability. *Int J Vitam Nutr Res.* 2002 Jan;72(1):53-9.

[40] 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 Jan;62(1):51-60.

[41] Homewood J, Bond NW. Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome: failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol*. 1999 Ago;19(1):75-84.

[42] He X, Sullivan EV, Stankovic RK, Harper CG, Pfefferbaum A. Interaction of thiamine deficiency and voluntary alcohol consumption disrupts rat corpus callosum ultrastructure. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:2207–2016.

[43] Kesler A, Pianka P. Toxic optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003 Set;3(5):410-4.

[44] Koike H, Sobue G. Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Oct;19(5):481-6.

[45] Stephens R, Ling J, Heffernan TM, Heather N, Jones K. A review of the literature on the cognitive effects of alcohol hangover. *Alcohol Alcohol*. 2008 Mar-Apr;43(2):163-70.

[46] Read JP, Merrill JE, Kahler CW, Strong DR. Predicting functional outcomes among college drinkers: reliability and predictive validity of the Young Adult Alcohol Consequences Questionnaire. *Addict Behav*. 2007 Nov;32(11):2597-610.

- [47] Hartzler B, Fromme K. Fragmentary and en bloc blackouts: similarity and distinction among episodes of alcohol-induced memory loss. *J Stud Alcohol*. 2003 Jul;64(4):547-50.
- [48] White AM. What happened? Alcohol, memory blackouts, and the brain. *Alcohol Res Health*. 2003;27(2):186-96.
- [49] Prat G, Adan A, Pérez-Pàmies M, Sánchez-Turet M. Neurocognitive effects of alcohol hangover. *Addict Behav*. 2008 Jan;33(1):15-23.
- [50] Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol*. 2010 Jun;20(6):1492-501.
- [51] Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J. A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jun;78(6):610-4.
- [52] Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan EV. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biol Psychiatry*. 2009 Apr 15;65(8):680-90.
- [53] Goldstein G, Shelly C. Neuropsychological investigation of brain lesion localization in alcoholism. *Adv Exp Med Biol*. 1980;126:731-43.



- [54] Sullivan EV, Harding AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, Desmond JE, Chen SH, Pryor MR, De Rosa E, Pfefferbaum A. Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Feb;27(2):301-9.
- [55] Jung YC, Chanraud S, Sullivan EV. Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev*. 2012 Jun;22(2):170-80.
- [56] 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 Fall;13(3):141-9.
- [57] Ritchie K, Villebrun D. Epidemiology of alcohol-related dementia. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:845-50.
- [58] Draper B, Karmel R, Gibson D, Peut A, Anderson P. Alcohol-related cognitive impairment in New South Wales hospital patients aged 50 years and over. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011 Nov;45(11):985-92.
- [59] 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.
- [60] Chung YA, Choi SW, Joe KH, Jeong J, Cheon Y, Kim DJ. Regional cerebral blood flow in patients with alcohol-related dementia: a SPECT study. *Int J Neurosci*. 2009;119(11):2100-11.

[61] Bates ME, Bowden SC, Barry D. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002 Ago;10(3):193-212.

[62] Carrilho PE, Santos MB, Piasecki L, Jorge AC. Marchiafava-Bignami disease: a rare entity with a poor outcome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013 Mar;25(1):68-72.

[63] Namekawa M, Nakamura Y, Nakano I. Cortical involvement in Marchiafava-Bignami disease can be a predictor of a poor prognosis: a case report and review of the literature. *Intern Med*. 2013;52(7):811-3.

[64] Belmadani A, Kumar S, Schipma M, Collins MA, Neafsey EJ. Inhibition of amyloid-beta-induced neurotoxicity and apoptosis by moderate ethanol preconditioning. *Neuroreport*. 2004 Set 15;15(13):2093-6.

[65] Kalev-Zylinska ML, Doring MJ. Paradoxical facilitatory effect of low-dose alcohol consumption on memory mediated by NMDA receptors. *J Neurosci*. 2007 Set 26;27(39):10456-67.

[66] Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB, Willett WC, Manson JE. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2000 Ago 1;102(5):494-9.

[67] Hvidtfeldt UA, Tolstrup JS, Jakobsen MU, Heitmann BL, Grønbaek M, O'Reilly E, Bälter K, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pereira M, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Rimm EB, Ascherio A. Alcohol intake and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1589-97.

[68] Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, Rimm EB. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation*. 2005; 112:1406–1413.

[69] Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Nov;56(11):1130-6.

[70] Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, Gray MO, Parks DA, Das DK, Korthuis RJ. Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Feb;33(2):206-19.

[71] Das S, Khan N, Mukherjee S, Bagchi D, Gurusamy N, Swartz H, Das DK. Redox regulation of resveratrol-mediated switching of death signal into survival signal. *Free Radic Biol Med*. 2008 Jan 1;44(1):82-90.

[72] Mokni M, Elkahoui S, Limam F, Amri M, Aouani E. Effect of resveratrol on antioxidant enzyme activities in the brain of healthy rat. *Neurochem Res.* 2007 Jun;32(6):981-7.

[73] Stancampiano R, Carta M, Cocco S, Curreli R, Rossetti ZL, Fadda F. Biphasic effects of ethanol on acetylcholine release in the rat prefrontal cortex. *Brain Res.* 2004 Jan 30;997(1):128-32.

[74] Neafsey EJ, Collins MA. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:465-84.

[75] Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Apr;52(4):540-6.

[76] Huang W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *J Clin Epidemiol.* 2002 Oct;55(10):959-64.

[77] Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet.* 2002 Jan 26;359(9303):281-6.

[78] Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013 Feb;9(2):106-18.

[79] Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Kåreholt I, Fratiglioni L, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A, Kivipelto M. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ*. 2004 Sep 4;329(7465):539.

[80] Carmelli D, Swan GE, Reed T, Schellenberg GD, Christian JC. The effect of apolipoprotein E epsilon4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology*. 1999;18(3):125-33.

[81] Downer B, Zanjani F, Fardo DW. The Relationship Between Midlife and Late Life Alcohol Consumption, APOE e4 and the Decline in Learning and Memory Among Older Adults. *Alcohol Alcohol*. 2014 Jan-Feb;49(1):17-22.

[82] Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*. 2008 Sep;37(5):505-12.

[83] Kim JW, Lee DY, Lee BC, Jung MH, Kim H, Choi YS, Choi IG. Alcohol and cognition in the elderly: a review. *Psychiatry Investig*. 2012 Mar;9(1):8-16.