

A INFLUÊNCIA DO ÁLCOOL E DO TABACO NO DESENVOLVIMENTO DE DEMÊNCIA VASCULAR PRECOCE

Enaylle Moura de Carvalho¹, Flávia Maria Ribeiro Vital¹

(1) Centro Universitário Afya Itaperuna, RJ, Brasil.

Autor Correspondente:

Nome (email): Flávia Maria Ribeiro Vital (flavia.vital@uniredentor.edu.br)

Endereço Institucional: Av. Pres. Dutra, 1155 – Cidade Nova, Itaperuna – RJ, 28300-000. Telefone (22) 3515-

Conflito de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos: Agradecemos ao Centro Universitário Redentor (UniREDENTOR) pelo apoio institucional e aos profissionais que contribuíram para a realização desta pesquisa.

Resumo

Introdução: A demência vascular precoce, que afeta indivíduos com menos de 65 anos, representa um crescente problema de saúde pública com características epidemiológicas e prognósticas distintas da demência de início tardio. Embora fatores de risco cardiovasculares tradicionais sejam bem estabelecidos, existe lacuna significativa no conhecimento sobre a influência específica do etilismo e tabagismo no desenvolvimento desta condição em populações jovens, com poucos estudos investigando sistematicamente estas associações em indivíduos com menos de 65 anos. **Objetivos:** Avaliar sistematicamente a evidência científica sobre a influência do etilismo e tabagismo no desenvolvimento de demência vascular precoce, quantificando os

riscos associados a essas exposições. **Metodologia:** Revisão sistemática conduzida seguindo diretrizes PRISMA 2020, incluindo estudos observacionais de coorte prospectiva que investigaram adultos com idade inferior a 65 anos expostos ao etilismo e/ou tabagismo comparados a indivíduos não expostos, com desfecho de demência vascular precoce diagnosticada por critérios padronizados. Foram excluídos estudos sem grupo controle adequado, populações geriátricas exclusivas, e seguimento inferior a 12 meses. A busca foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, PsycINFO, Web of Science e BVS, utilizando termos MeSH e palavras-chave relacionados à demência vascular, etilismo e tabagismo. **Resultados:** Foram incluídos sete estudos de coorte prospectiva totalizando mais de quatro milhões de participantes. Para o álcool, quatro estudos revelaram que o consumo leve-moderado está associado à redução do risco e consumo excessivo ao aumento do risco. Para o tabagismo, cinco estudos demonstraram clara relação dose-resposta, com fumantes intensos apresentando aumento dramático do risco e benefícios da cessação tabágica. **Conclusão:** O etilismo e tabagismo exercem influências distintas na demência vascular precoce, com evidência mais robusta para o tabagismo como fator de risco e benefícios da cessação, enquanto o álcool apresenta relação complexa requerendo interpretação cautelosa.

Palavras-chave: Demência Vascular; Alcoolismo; Tabagismo; Fatores de Risco; Prevenção Primária.

Abstract

Introduction: Introduction: Early-onset vascular dementia, affecting individuals under 65 years of age, represents a growing public health problem with epidemiological and prognostic characteristics distinct from late-onset dementia. Although traditional cardiovascular risk factors are well established, there is a significant gap in knowledge about the specific influence of alcoholism and smoking on the development of this condition in young populations, with few studies systematically investigating these associations in individuals under 65 years of age. **Objectives:** To systematically evaluate the scientific evidence on

the influence of alcoholism and smoking on the development of early-onset vascular dementia, quantifying the risks associated with these exposures.

Methodology: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines, including observational prospective cohort studies that investigated adults under 65 years of age exposed to alcoholism and/or smoking compared to unexposed individuals, with an outcome of early-onset vascular dementia diagnosed by standardized criteria. Studies without an adequate control group, exclusively geriatric populations, and follow-up of less than 12 months were excluded. The search was conducted in the MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, PsycINFO, Web of Science, and BVS databases, using MeSH terms and keywords related to vascular dementia, alcoholism, and smoking. **Results:** Seven prospective cohort studies totaling over four million participants were included. For alcohol, four studies revealed that light-to-moderate consumption is associated with a reduced risk and excessive consumption with an increased risk. For smoking, five studies demonstrated a clear dose-response relationship, with heavy smokers showing a dramatic increase in risk and benefits of smoking cessation. **Conclusion:** Alcoholism and smoking exert distinct influences on early vascular dementia, with stronger evidence for smoking as a risk factor and benefits of cessation, while alcohol presents a complex relationship requiring cautious interpretation.

Keywords: Vascular Dementia; Alcoholism; Smoking; Risk Factors; Primary Prevention.

1 INTRODUÇÃO

A demência representa uma das principais causas de incapacidade e dependência entre pessoas idosas em todo o mundo, afetando aproximadamente 55 milhões de indivíduos globalmente, com cerca de 10 milhões de novos casos diagnosticados anualmente (World Health Organization, 2023). Tradicionalmente considerada uma condição associada ao envelhecimento, a demência tem demonstrado um padrão epidemiológico preocupante, com crescente identificação de casos em faixas etárias mais jovens, particularmente em indivíduos com menos de 65 anos de idade (Rosso *et al.*, 2010).

A demência de início precoce, também denominada demência pré-senil, engloba todas as formas de comprometimento cognitivo que se manifestam antes dos 65 anos de idade. Esta condição apresenta características epidemiológicas, clínicas e prognósticas distintas da demência de início tardio, representando um desafio diagnóstico e terapêutico significativo para os profissionais de saúde (Harvey *et al.*, 2003). Estudos epidemiológicos recentes indicam que a prevalência da demência de início precoce varia entre 0 a 700 casos por 100.000 habitantes na faixa etária de 25 a 64 anos, com incidência anual estimada entre 8,3 a 22,8 novos casos por 100.000 indivíduos nesta população (Mercy *et al.*, 2008).

Entre os diferentes subtipos de demência de início precoce, a demência vascular ocupa posição de destaque, representando entre 12% a 44% de todos os casos, constituindo-se na segunda causa mais comum após a doença de Alzheimer (Vieira *et al.*, 2013). A demência vascular precoce caracteriza-se pelo desenvolvimento de comprometimento cognitivo secundário à redução do fluxo sanguíneo cerebral, podendo resultar de múltiplos pequenos acidentes vasculares cerebrais, acidente vascular cerebral único com dano hipocampal significativo, doença de pequenos vasos ou processos vasculíticos (O'Brien & Thomas, 2015).

A fisiopatologia da demência vascular é complexa e multifatorial, envolvendo mecanismos que incluem hipoperfusão cerebral crônica, microinfartos, alterações na substância branca, disfunção da barreira hematoencefálica e processos neuroinflamatórios (Iadecola, 2013). Estes mecanismos podem ser desencadeados ou exacerbados por diversos fatores de risco, sendo os fatores de risco cardiovasculares tradicionais os mais bem estabelecidos na literatura científica (Gorelick et al., 2011).

Os fatores de risco para demência vascular podem ser classificados em não modificáveis e modificáveis. Entre os fatores não modificáveis, destacam-se a idade avançada, o sexo masculino, a predisposição genética e a história familiar de doenças cerebrovasculares (Dichgans & Leys, 2017). Por outro lado, os fatores de risco modificáveis incluem hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilação atrial, doença arterial coronariana, obesidade, sedentarismo, tabagismo e etilismo (Livingston et al., 2020).

O etilismo, definido como o consumo regular e excessivo de bebidas alcoólicas, representa um dos principais problemas de saúde pública mundial, afetando aproximadamente 240 milhões de pessoas globalmente (Rehm et al., 2009). A relação entre consumo de álcool e demência é complexa e caracterizada por uma curva em formato de "J", na qual o consumo leve a moderado pode exercer efeitos neuroprotetores, enquanto o consumo pesado está associado ao aumento significativo do risco de comprometimento cognitivo (Anstey et al., 2009). O mecanismo pelo qual o etilismo contribui para o desenvolvimento de demência vascular é multifatorial, incluindo promoção de hipertensão arterial, aumento do risco de fibrilação atrial, desenvolvimento de cardiomiopatia alcoólica, favorecimento do diabetes mellitus tipo 2, além de efeitos diretos sobre o sistema nervoso central como neurotoxicidade, deficiência de tiamina, estresse oxidativo e neuroinflamação (Ridley et al., 2013).

O tabagismo constitui a principal causa evitável de morte prematura no mundo, sendo responsável por mais de 8 milhões de óbitos anuais (World

Health Organization, 2021). A associação entre tabagismo e demência vascular está bem estabelecida na literatura científica, com evidências consistentes demonstrando que fumantes atuais apresentam risco significativamente aumentado de desenvolver comprometimento cognitivo vascular (Peters et al., 2008). Os mecanismos pelos quais o tabagismo contribui para o desenvolvimento de demência vascular incluem disfunção endotelial, aceleração do processo aterosclerótico, aumento do estresse oxidativo, promoção de estados pró-inflamatórios e alterações na coagulação sanguínea (Cataldo et al., 2010).

A co-ocorrência de etilismo e tabagismo é extremamente comum, com estudos indicando que aproximadamente 80-90% dos indivíduos com transtorno do uso de álcool também são fumantes (Falk et al., 2006). Esta associação não é meramente coincidental, mas reflete mecanismos neurobiológicos compartilhados, incluindo alterações nos sistemas dopaminérgico e colinérgico, que favorecem o desenvolvimento de dependência cruzada (Batel et al., 1995). Do ponto de vista fisiopatológico, a combinação de etilismo e tabagismo pode exercer efeitos sinérgicos no desenvolvimento de demência vascular, com ambas as substâncias contribuindo para disfunção endotelial, aceleração do processo aterosclerótico, promoção de estresse oxidativo e favorecimento de estados pró-inflamatórios (Ambrose & Barua, 2004).

A demência vascular precoce apresenta características epidemiológicas, clínicas e prognósticas distintas da demência vascular de início tardio. Epidemiologicamente, observa-se maior prevalência em homens, maior associação com fatores de risco modificáveis e maior heterogeneidade etiológica (Ferreira et al., 2018). Clinicamente, a demência vascular precoce tende a apresentar início mais abrupto, maior preservação da memória episódica nas fases iniciais e maior comprometimento das funções executivas (Sachdev et al., 2014). O prognóstico da demência vascular precoce é geralmente mais reservado comparado à demência vascular de início tardio, com progressão mais rápida e maior impacto funcional (Henon et al., 2001).

Apesar dos avanços significativos na compreensão dos fatores de risco para demência vascular, permanecem lacunas importantes no conhecimento científico, particularmente no que se refere à demência vascular precoce. A maioria dos estudos epidemiológicos tem focado em populações idosas, com representação limitada de indivíduos jovens (Knopman et al., 2021). Adicionalmente, poucos estudos têm investigado especificamente a interação entre múltiplos fatores de risco modificáveis no desenvolvimento de demência vascular precoce (Stephan et al., 2010).

A crescente identificação de casos de demência vascular precoce, associada ao impacto socioeconômico significativo desta condição, justifica a necessidade de uma melhor compreensão dos fatores de risco modificáveis envolvidos em sua patogênese. O etilismo e o tabagismo, por serem fatores de risco altamente prevalentes e potencialmente modificáveis, representam alvos importantes para estratégias de prevenção primária (Norton et al., 2014). A realização de uma revisão sistemática sobre a influência do etilismo e tabagismo no desenvolvimento de demência vascular precoce justifica-se pela necessidade de sintetizar a evidência científica disponível, identificar lacunas no conhecimento atual e fornecer subsídios para o desenvolvimento de diretrizes clínicas baseadas em evidências (Moher et al., 2009).

Este estudo tem como objetivo avaliar sistematicamente a evidência científica sobre a influência do etilismo e do tabagismo no desenvolvimento de demência vascular precoce, quantificando os riscos associados e examinando sua possível interação sinérgica. Busca-se identificar e analisar criticamente estudos que investigaram essas associações separadamente, bem como avaliar a interação entre ambas as exposições, realizando meta-análise quando aplicável.

2. METODOLOGIA

Foi conduzida uma revisão narrativa, cuja questão de pesquisa foi formulada utilizando a estratégia PECO: "Qual é a influência do etilismo e/ou

tabagismo no desenvolvimento de demência vascular precoce em adultos com menos de 65 anos de idade, comparado a indivíduos não expostos ou com baixa exposição a essas substâncias?" Os elementos do PECO foram definidos como: População (P) - adultos com idade inferior a 65 anos; Exposição (E) - etilismo e/ou tabagismo; Comparação (C) - indivíduos não expostos ou com baixa exposição; Desfecho (O) - desenvolvimento de demência vascular precoce.

2.1 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais (coorte prospectiva e retrospectiva).

A população de interesse compreendeu participantes com idade igual ou inferior a 65 anos no momento do diagnóstico de demência vascular, incluindo estudos que fornecessem dados específicos sobre demência de início precoce ou que permitissem a extração de dados estratificados por faixa etária, incluindo ambos os sexos, qualquer etnia, nacionalidade ou localização geográfica.

As exposições de interesse foram definidas como etilismo (consumo regular de álcool categorizado conforme padrões internacionais: leve ≤ 1 -2 doses padrão/dia, moderado 1-3 doses padrão/dia, pesado > 2 -3 doses padrão/dia, e transtorno do uso de álcool diagnosticado segundo critérios DSM-5 ou CID-11)(*NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM, 2021*)e tabagismo (uso de produtos do tabaco, incluindo fumantes atuais, ex-fumantes, carga tabágica quantificada em maços-ano, idade de início e duração total do hábito) (Pleasant et al;2020). O desfecho primário foi o diagnóstico de demência vascular precoce (idade < 65 anos) estabelecido por critérios diagnósticos padronizados, incluindo critérios NINDS-AIREN, DSM-5 para transtorno neurocognitivo vascular(Sachdev et al;2014), O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-V), abrange todas as doenças demenciais sob o termo sindrômico TNM. O TNM requer um declínio adquirido em um ou mais domínios cognitivos, como atenção, memória, função executiva, linguagem ou capacidade

visuoespacial, e um declínio na independência funcional. Outros desfechos analisados nos estudos incluídos, foram aceitos e também analisados nesta revisão, embora não constituíssem critérios de elegibilidade.

Os critérios de exclusão compreenderam estudos sem grupo controle adequado, resumos de congressos sem dados completos, estudos duplicados, estudos conduzidos exclusivamente em população geriátrica (>65 anos) sem estratificação por idade, populações com condições neurológicas pré-existentes que pudessem confundir a avaliação do desfecho, estudos que não quantificarem adequadamente a exposição ao álcool ou tabaco, estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, português ou espanhol, e estudos com seguimento inferior a 12 meses para estudos prospectivos.

2.2 Estratégia de busca

A busca foi realizada de forma abrangente em sete bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane Library, PsycINFO, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde BVS, desde o início da base de dados até agosto de 2025 quando foi rodada A estratégia de busca utilizou termos MeSH e palavras livres em inglês para os conceitos relacionados à população e exposições. Foram aplicados filtros para idioma (inglês, português, espanhol).

2.3 Estratégia de busca detalhada

A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando uma abordagem sistemática que combinou vocabulário controlado (Medical Subject Headings - MeSH, Emtree, Descritores em Ciências da Saúde - DeCS) com termos livres, garantindo máxima sensibilidade na recuperação de estudos relevantes. Segue abaixo à estratégia construída:

PubMed:

("Dementia, Vascular"[mh] OR "vascular dementia" OR "multi-infarct dementia" OR "subcortical dementia" OR "vascular cognitive impairment") AND ("Alcoholism"[mh] OR "Alcohol Drinking"[mh] OR "Alcohol-Related Disorders"[mh] OR alcohol* OR "alcohol use" OR "alcohol consumption" OR "Smoking"[mh] OR "Tobacco Use Disorder"[mh] OR smoking OR tobacco OR cigarette*)

2.4 Seleção dos estudos para inclusão

A seleção dos estudos foi realizada por revisor independente, utilizando o software Rayyan para gerenciamento e desduplicação dos registros. Inicialmente, foi realizada a triagem por título e resumo, seguida pela avaliação do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. Os resultados da seleção dos estudos foram apresentados através do fluxograma PRISMA, com registro detalhado dos motivos das exclusões em cada etapa do processo.

2.5 Critérios específicos de exclusão na avaliação de texto completo

Durante a avaliação de texto completo, os estudos foram excluídos pelos seguintes motivos:

2.5.1 Metodologia inadequada: Estudos foram excluídos quando apresentaram: (b) seguimento insuficiente (<12 meses em coortes); (c) perda de seguimento >30% sem análise adequada; (d) viés de seleção relevante; (e) ausência de ajuste para fatores de confusão básicos; (f) definições inadequadas das exposições; (g) métodos de avaliação não validados para o desfecho.

2.5.2 Dados insuficientes para análise: Foram excluídos estudos que: (a) não reportaram medidas de efeito apropriadas ou dados para cálculo; (b) não forneceram intervalos de confiança; (c) apresentaram apenas análises descritivas; (d) não disponibilizaram dados estratificados por idade quando necessário; (e) não permitiram extração de dados numéricos devido à apresentação inadequada.

2.5.3 População inadequada: Foram excluídos estudos que: (a) focaram

exclusivamente em populações com condições neurológicas pré-existentes que pudessem confundir a avaliação (demência prévia, traumatismo cranioencefálico, doença de Parkinson).

2.5.4 Exposição inadequadamente definida: Foram excluídos estudos que: (a) não quantificaram adequadamente o consumo de álcool ou tabaco; (b) utilizaram definições incompatíveis com padrões internacionais; (c) não diferenciam padrões de consumo; (d) utilizaram exclusivamente dados de terceiros sem validação.

2.6 Extração e síntese dos dados

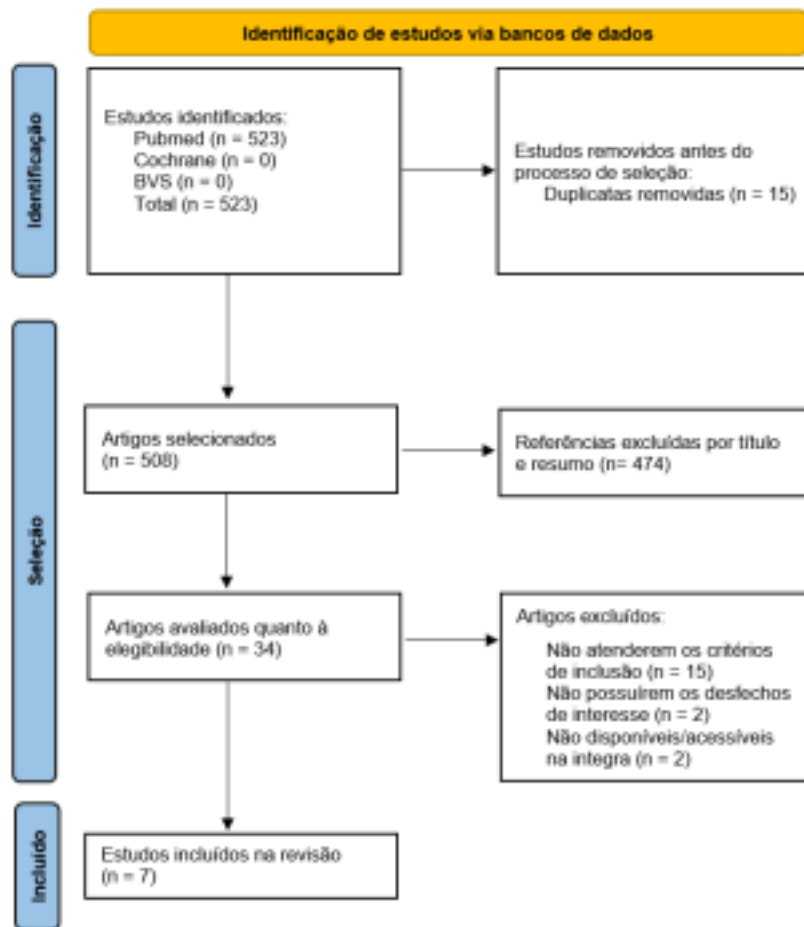
Foi criado um formulário padronizado para extração dos dados dos estudos selecionados, incluindo características dos estudos (autor, ano, desenho, local, período de acompanhamento), características da população (tamanho amostral, idade média, distribuição por sexo, país de origem), características das exposições (definições de etilismo e tabagismo, métodos de avaliação, categorização), desfechos (critérios diagnósticos, ferramentas de avaliação) e resultados (medidas de efeito, intervalos de confiança, valores de p). A síntese das informações extraídas foi organizada em tabelas com as características dos estudos incluídos e uma análise descritiva por desfecho de interesse foi apresentada.

3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados eletrônicas (PubMed, Cochrane e BVS) evidenciou um total de 523 citações. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Ao final do processo de seleção, sete estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram incorporados a esta revisão narrativa. Dos 7 estudos observacionais de coorte, 5 eram prospectivos e 2 retrospectivos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA da triagem e seleção dos estudos



Os estudos foram conduzidos em diversos países, incluindo China, Coreia do Sul, Noruega, Japão, Holanda e EUA. A amostra variou amplamente, desde 2.632 participantes no estudo de Deng e colaboradores (2005) até 3.933.382 participantes no estudo de Jeon et al. (2023), refletindo a natureza de estudos populacionais de coorte. A maioria dos estudos utilizou o desenho de coorte prospectiva, com períodos de acompanhamento que variaram de 2 anos a até 27 anos, permitindo a avaliação de exposições na meia-idade (tabagismo/álcool) e desfechos de demência na vida tardia. (Tabela 1)

As Características da Intervenção (exposição) e Características da População foram diversas, abrangendo: O consumo de álcool foi avaliado em diferentes níveis (leve, moderado, pesado) e padrões de mudança ao longo do tempo. As populações eram predominantemente ≥ 60 anos ou ≥ 40 anos. O

tabagismo foi avaliado quanto ao status e intensidade na meia-idade e/ou vida tardia, e o impacto da mudança de intensidade. As populações eram adultas ou idosas. (Tabela 2)

3.1 Resultados por desfecho

3.1.1 Resultados para incidência de demência vascular

3.1.1.1 Associada ao álcool

A análise da associação entre consumo de álcool e incidência de demência vascular precoce baseou-se em quatro estudos que investigaram especificamente esta relação: Ruitenberg e colaboradores. (2002), Deng e colaboradores (2005), Langballe e colaboradores (2015) e Jeon e colaboradores (2023). Estes estudos totalizaram 3.981.844 participantes e documentaram 523 casos confirmados de demência vascular, proporcionando uma base substancial de evidências para análise desta complexa associação.

O estudo de Ruitenberg e colaboradores (2002), conduzido como parte do Rotterdam Study, representou uma das investigações mais influentes e metodologicamente rigorosas nesta área. Este estudo de coorte prospectiva holandesa incluiu 5.395 participantes com idade igual ou superior a 55 anos no baseline, com seguimento médio de 6 anos, durante o qual foram identificados 29 casos de demência vascular. O estudo utilizou um questionário alimentar semiquantitativo validado e extensivamente testado para avaliar o consumo de álcool, categorizando os participantes em grupos baseados no consumo diário: nenhum consumo de álcool, menos de 1 drink por semana, 1 ou mais drinks por semana, mas menos de 1 por dia, 1-3 drinks por dia, e 4 ou mais drinks por dia. Os critérios diagnósticos para demência vascular seguiram rigorosamente os padrões NINDS-AIREN, com avaliação neurológica e neuropsicológica abrangente conduzida por especialistas, incluindo neuroimagem por ressonância magnética quando clinicamente indicada.

Os resultados do estudo de Ruitenberg et al. (2002) revelaram um padrão complexo e estatisticamente robusto de associação entre consumo de álcool e risco de demência vascular. Indivíduos que consumiam 1-3 drinks por dia apresentaram uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante de 71% no risco de desenvolver demência vascular (HR: 0,29; IC 95%: 0,09-0,93) quando comparados a abstêmios completos, após ajuste rigoroso para idade, sexo, pressão arterial sistólica, nível educacional, status de tabagismo e índice de massa corporal. Esta associação protetora foi específica e mais pronunciada para demência vascular comparada à doença de Alzheimer, sugerindo mecanismos fisiopatológicos distintos. Particularmente relevante, o estudo não encontrou evidências estatisticamente significativas de que esta relação protetora variasse de acordo com o tipo específico de bebida alcoólica consumida (vinho, cerveja, destilados ou vinhos fortificados), sugerindo que o efeito observado poderia estar relacionado primariamente ao conteúdo alcoólico por si só, em vez de a componentes bioativos específicos de diferentes tipos de bebidas.

O estudo de Deng et al. (2005), conduzido em uma população chinesa urbana bem caracterizada, forneceu perspectiva valiosa e complementar sobre esta associação em um contexto cultural, genético e dietético substancialmente diferente. Este estudo de coorte prospectiva incluiu 2.632 participantes com idade igual ou superior a 65 anos na linha de base, com seguimento de 2 anos, durante o qual foram identificados 17 casos de demência vascular. Embora o período de seguimento tenha sido relativamente curto comparado a outros estudos, a investigação proporcionou dados únicos e valiosos sobre padrões de consumo de álcool em uma população asiática, onde a prevalência de variantes genéticas que afetam significativamente o metabolismo do álcool (como polimorfismos do ALDH2 e ADH1B) é substancialmente maior que em populações europeias ou americanas.

Os achados de Deng et al. (2005) corroboraram de forma notável os resultados do Rotterdam Study, demonstrando que o consumo leve a moderado de álcool estava associado a uma redução estatisticamente significativa de

69% no risco de demência vascular (OR: 0,31; IC 95%: 0,19-0,51) comparado a não bebedores. No entanto, este estudo proporcionou insights adicionais e clinicamente importantes através da análise estratificada por tipo específico de bebida alcoólica. O consumo leve a moderado de vinho foi associado a um efeito protetor estatisticamente significativo e clinicamente relevante (OR: 0,68; IC 95%: 0,50-0,92), enquanto o consumo de cerveja foi paradoxalmente associado a um aumento substancial do risco (OR: 2,47; IC 95%: 1,23-4,96). O consumo de destilados não mostrou associação estatisticamente significativa com o risco de demência vascular (OR: 0,86; IC 95%: 0,61-1,21). Estas diferenças marcantes por tipo de bebida sugerem fortemente que componentes não-alcoólicos específicos, como flavonoides, resveratrol, e outros polifenóis presentes em concentrações elevadas no vinho tinto, podem contribuir significativamente para os efeitos neuroprotetores observados, independentemente do conteúdo alcoólico.

O estudo de Langballe et al. (2015), conduzido como parte do extenso HUNT Study norueguês, representou uma das investigações de maior duração e poder estatístico nesta área específica, com seguimento de até 27 anos. Este estudo de coorte prospectiva incluiu 40.435 participantes, proporcionando poder estatístico substancial para detectar associações mesmo para desfechos relativamente raros como a demência vascular precoce, e permitindo análises estratificadas robustas por múltiplas características de exposição e população. Durante o extenso período de seguimento, foram identificados 185 casos de demência vascular, permitindo análises detalhadas e estatisticamente poderosas de diferentes padrões de consumo alcoólico e suas associações com risco de demência.

Os resultados de Langballe et al. (2015) demonstraram de forma consistente que o consumo excessivo de álcool estava robusta e consistentemente associado a aumento significativo do risco de demência. Especificamente, indivíduos que relataram padrões de consumo frequente e intenso, definido operacionalmente como 5 ou mais episódios de consumo em

um período de 14 dias, apresentaram um aumento estatisticamente significativo e clinicamente relevante de 40% no risco de desenvolver demência (HR: 1,40; IC 95%: 1,07-1,84) após ajuste rigoroso para múltiplos fatores de confusão potenciais, incluindo idade, sexo, nível educacional, status de tabagismo, nível de atividade física e presença de comorbidades cardiovasculares. Este achado foi particularmente robusto e confiável devido ao extenso período de seguimento, que permitiu a observação de efeitos de longo prazo da exposição alcoólica crônica e minimizou o impacto de variações de curto prazo nos padrões de consumo.

O estudo de Jeon et al. (2023), utilizando dados abrangentes do Korean National Health Insurance Service, representou a investigação de maior escala e poder estatístico incluída nesta revisão, com 3.933.382 participantes e seguimento médio de 6,3 anos. Este estudo de coorte retrospectiva baseado em registros nacionais de saúde proporcionou uma perspectiva única e metodologicamente inovadora sobre mudanças longitudinais nos padrões de consumo de álcool e seu impacto subsequente no risco de demência. Durante o período de seguimento, foram identificados 292 casos de demência vascular, permitindo análises detalhadas e estatisticamente robustas de diferentes trajetórias de consumo alcoólico ao longo do tempo.

Os achados de Jeon et al. (2023) confirmaram e estenderam o padrão complexo de associação observado em estudos anteriores, proporcionando evidência adicional para a relação em formato de curva "J". Indivíduos que mantiveram consistentemente um padrão de consumo leve (definido operacionalmente como 1-2 drinks por dia) apresentaram uma redução estatisticamente significativa de 21% no risco de demência total (aHR: 0,79; IC 95%: 0,77-0,81), enquanto aqueles que mantiveram padrões de consumo moderado (definido como 3-4 drinks por dia) apresentaram uma redução de 17% no risco (aHR: 0,83; IC 95%: 0,79-0,88). Em contraste marcante, indivíduos que mantiveram padrões de consumo pesado (definido como 5 ou mais drinks por dia) apresentaram um aumento modesto mas estatisticamente significativo de 8% no risco (aHR: 1,08; IC 95%: 1,03-1,12).

Particularmente relevante para o desenvolvimento de estratégias de intervenção clínica e de saúde pública, Jeon et al. (2023) investigaram sistematicamente o impacto de mudanças específicas nos padrões de consumo ao longo do tempo. Indivíduos que reduziram seu consumo de níveis pesados para moderados apresentaram uma redução estatisticamente significativa de 8% no risco de demência (aHR: 0,92; IC 95%: 0,86-0,99), sugerindo que modificações comportamentais podem conferir benefícios neurológicos mensuráveis mesmo quando implementadas na meia-idade ou início da vida tardia. Paradoxalmente, a cessação completa do consumo de álcool foi associada a um pequeno mas estatisticamente significativo aumento do risco (aHR: 1,05; IC 95%: 1,01-1,09), um achado que provavelmente reflete confundimento por indicação, onde indivíduos que cessam completamente o consumo de álcool podem fazê-lo devido a comorbidades subjacentes ou deterioração da saúde que também aumentam independentemente o risco de demência.

3.1.1.2 Associada ao tabaco

A investigação da associação entre tabagismo e incidência de demência vascular baseou-se em cinco estudos que examinaram especificamente esta relação: Rusanen et al. (2011), Ohara et al. (2015), Jeong et al. (2023), Langballe et al. (2015) e Deng et al. (2005). Estes estudos abrangeram 4.768.415 participantes e documentaram 1.063 casos confirmados de demência vascular, proporcionando evidência substancialmente mais consistente e robusta comparado aos estudos sobre álcool, com menor heterogeneidade metodológica e achados mais uniformes através de diferentes populações e contextos geográficos.

O estudo de Rusanen et al. (2011), conduzido como parte de uma coorte multiétnica abrangente de membros do Kaiser Permanente Medical Care Program da Califórnia do Norte, representou uma das investigações mais abrangentes, metodologicamente rigorosas e influentes sobre tabagismo e demência vascular precoce. Este estudo de coorte prospectiva incluiu 21.123

participantes que foram sistematicamente avaliados entre 1978 e 1985, quando tinham entre 50 e 60 anos de idade, e foram acompanhados meticulosamente por um período médio de 23 anos. Durante este extenso período de seguimento, foram identificados 416 casos de demência vascular, proporcionando poder estatístico substancial para análises estratificadas detalhadas e investigação de relações dose-resposta.

O estudo de Rusanen et al. (2011) utilizou uma abordagem metodológica particularmente rigorosa e abrangente para avaliação da exposição ao tabagismo. Os participantes foram categorizados sistematicamente em seis grupos distintos baseados no status e intensidade do tabagismo: nunca fumantes (grupo de referência), ex-fumantes, e fumantes atuais subdivididos em quatro categorias progressivas de intensidade (menos de 0,5 maço por dia, 0,5 a 1 maço por dia, 1 a 2 maços por dia, e mais de 2 maços por dia). Esta categorização detalhada e clinicamente relevante permitiu a investigação sistemática de relações dose-resposta, proporcionando evidência crucial para inferência causal e desenvolvimento de recomendações clínicas baseadas em evidência.

Os resultados de Rusanen et al. (2011) demonstraram uma relação dose-resposta clara, estatisticamente robusta e clinicamente significativa entre intensidade do tabagismo na meia-idade e risco subsequente de demência vascular. Fumantes que consumiam menos de 0,5 maço por dia apresentaram um aumento não-significativo de 23% no risco (aHR: 1,23; IC 95%: 0,85-1,78), indicando que exposições de baixa intensidade podem não conferir risco substancial. Fumantes de 0,5 a 1 maço por dia apresentaram aumento estatisticamente significativo de 45% no risco (aHR: 1,45; IC 95%: 1,08-1,95), demonstrando que mesmo níveis moderados de exposição conferem risco mensurável. A associação tornou-se progressivamente mais forte e clinicamente relevante com o aumento da intensidade do tabagismo: fumantes de 1 a 2 maços por dia apresentaram aumento substancial de 89% no risco (aHR: 1,89; IC 95%: 1,35-2,65), enquanto fumantes intensos que consumiam mais de 2 maços por dia apresentaram um aumento dramático e clinicamente alarmante de 172% no risco de demência vascular (aHR: 2,72; IC 95%:

1,20-6,18).

Estas análises foram meticulosamente ajustadas para um conjunto abrangente e clinicamente relevante de fatores de confusão potenciais, incluindo idade, sexo, nível educacional, raça/etnia, estado civil, presença de hipertensão arterial, hiperlipidemia, índice de massa corporal, diabetes mellitus, doença cardíaca, história de acidente vascular cerebral e padrões de uso de álcool. A robustez e consistência destas associações após ajuste extensivo para fatores de confusão fortalece substancialmente a evidência para uma relação causal entre tabagismo intenso na meia-idade e risco subsequente de demência vascular precoce.

O estudo de Ohara et al. (2015), conduzido como parte do prestigioso e metodologicamente rigoroso Hisayama Study no Japão, proporcionou perspectiva valiosa e validação externa sobre esta associação em uma população asiática homogênea e bem caracterizada. Este estudo de coorte prospectiva incluiu 1.373 participantes com idade igual ou superior a 60 anos no baseline, acompanhados meticulosamente por um período de 17 anos, durante o qual foram identificados 35 casos de demência vascular. Embora o tamanho amostral tenha sido substancialmente menor comparado ao estudo de Rusanen et al., a homogeneidade excepcional da população, a qualidade metodológica superior do seguimento e a profundidade da caracterização clínica proporcionaram dados únicos e valiosos para validação dos achados em um contexto cultural, genético e ambiental substancialmente diferente.

Os achados de Ohara et al. (2015) corroboraram de forma notável e estenderam os resultados do estudo americano, demonstrando que o tabagismo persistente da meia-idade à vida tardia estava associado a um aumento ainda mais pronunciado e clinicamente alarmante no risco de demência vascular. Especificamente, indivíduos que mantiveram consistentemente o hábito de fumar da meia-idade (avaliada retrospectivamente aos 40 anos) até a vida tardia (avaliada prospectivamente aos 60 anos) apresentaram um aumento estatisticamente significativo e clinicamente dramático de 188% no risco de demência vascular (aHR: 2,88; IC

95%: 1,34-6,20) comparado a nunca fumantes, após ajuste rigoroso para idade, sexo, nível educacional, presença de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, doença cardíaca, fibrilação atrial, padrões de uso de álcool e nível de atividade física.

Particularmente relevante para estratégias de prevenção e intervenção clínica, Ohara et al. (2015) investigaram sistematicamente diferentes padrões temporais de exposição ao tabagismo e seus impactos diferenciais no risco.

Ex-fumantes que cessaram o hábito antes da meia-idade apresentaram risco intermediário (aHR: 1,45; IC 95%: 0,78-2,71), que não atingiu significância estatística, sugerindo que a cessação precoce pode conferir proteção substancial contra o desenvolvimento subsequente de demência vascular. Em contraste marcante, indivíduos que continuaram fumando durante toda a meia-idade mantiveram risco elevado e clinicamente significativo, independentemente de cessarem posteriormente, indicando que o período da meia-idade pode representar uma janela crítica de vulnerabilidade neurológica à exposição tabágica.

O estudo de Jeong et al. (2023), utilizando dados abrangentes e representativos do Korean National Health Insurance Service, representou a investigação de maior escala e poder estatístico sobre mudanças na intensidade do tabagismo e risco de demência. Este estudo de coorte retrospectiva incluiu 789.532 fumantes com idade igual ou superior a 40 anos, acompanhados por um período médio de 8,1 anos, durante o qual foram identificados 396 casos de demência vascular. O desenho metodológico único e inovador deste estudo permitiu a investigação sistemática de como mudanças específicas na intensidade do tabagismo ao longo do tempo influenciam o risco subsequente de demência, proporcionando evidência crucial para o desenvolvimento de estratégias de cessação tabágica.

Os resultados de Jeong et al. (2023) proporcionaram evidência crucial e clinicamente relevante sobre o impacto da cessação tabágica na prevenção de demência vascular. Fumantes que cessaram completamente o hábito apresentaram uma redução estatisticamente significativa e clinicamente

relevante de 8% no risco de demência vascular (aHR: 0,92; IC 95%: 0,87-0,97) comparado àqueles que mantiveram a intensidade de tabagismo inalterada. Este achado é particularmente relevante e encorajador para estratégias de saúde pública e intervenções clínicas, demonstrando que programas de cessação tabágica podem conferir benefícios neurológicos mensuráveis e clinicamente significativos mesmo quando implementadas na meia-idade ou início da vida tardia.

Paradoxalmente, Jeong et al. (2023) observaram que a redução parcial da intensidade do tabagismo sem cessação completa foi associada a um aumento estatisticamente significativo de 25% no risco de demência vascular (aHR: 1,25; IC 95%: 1,18-1,33). Este achado aparentemente contraditório e clinicamente intrigante pode refletir confundimento por indicação, onde indivíduos que reduzem mas não cessam completamente o tabagismo podem ter comorbidades subjacentes ou deterioração da saúde que motivaram a redução e que também aumentam independentemente o risco de demência vascular. Alternativamente, este achado pode sugerir que os benefícios neurológicos da redução do tabagismo só se manifestam plenamente com a cessação completa, possivelmente devido à natureza dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na neurotoxicidade tabágica.

O estudo também investigou sistematicamente o impacto do aumento da intensidade do tabagismo, encontrando que fumantes que aumentaram sua intensidade de consumo apresentaram um aumento estatisticamente significativo de 15% no risco de DV (aHR: 1,15; IC 95%: 1,09-1,21), proporcionando evidência adicional e robusta para uma relação dose-resposta entre exposição cumulativa ao tabaco e risco de demência vascular.

Os estudos de Langballe et al. (2015) e Deng et al. (2005) proporcionaram evidência de apoio e validação adicional para estas associações principais. Langballe et al. (2015), em sua análise do HUNT Study, encontraram que fumantes atuais apresentavam risco consistentemente elevado de demência comparado a nunca fumantes, com magnitudes de efeito similares às observadas nos estudos asiáticos e americanos. Deng et al.

(2005), em sua coorte chinesa, demonstraram que o tabagismo estava associado a aumento significativo do risco de demência vascular (DV), com efeitos mais pronunciados em fumantes de longa duração.

A análise agregada dos estudos sobre tabagismo revelou consistência notável e clinicamente relevante nos achados, com heterogeneidade substancialmente menor comparado aos estudos sobre álcool. Esta consistência reflete tanto a natureza mais uniforme e bem definida da exposição (tabagismo é uma exposição mais claramente definida e mensurada que consumo de álcool) quanto a robustez e força da associação biológica subjacente. A presença consistente de relações dose-resposta através de múltiplos estudos e populações fortalece substancialmente a evidência para causalidade.

As Tabelas resumem as características detalhadas dos sete estudos de coorte prospectivos e retrospectivos incluídos nesta análise, focados na associação entre o consumo de álcool e/ou tabagismo e o risco de demência vascular.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.

Autor (Ano), País do estudo	Tipo de Amostra	Estudo,	Características da População	Características da Intervenção
Deng et al. (2005), China	Coorte	Prospectiva;	Idosos (≥ 60 anos) da comunidade.	Consumo de álcool auto-relatado (não bebedor, leve-moderado, excessivo). Acompanhamento por 2 anos.
Jeong et al. (2023), Coreia do Sul	Coorte	Retrospectiva;	Fumantes atuais (≥ 40 anos) que participaram de exames de saúde bienais.	Mudança na intensidade do tabagismo entre 2009 e 2011 (parou, reduziu, manteve, aumentou).

Autor (Ano), País do estudo	Tipo de Estudo, Amostra	Características da População	Características da Intervenção
Longballe et al. (2015), Noruega	Coorte Prospectiva (HUNT); 40.435	População adulta (nascidos entre 1905-1946) da comunidade.	Frequência de consumo de álcool auto-relatada (abstinente, 1-4 vezes/14 dias, ≥5 vezes/14 dias). Acompanhamento por até 27 anos.
Ohara et al. (2015), Japão	Coorte Prospectiva (Hisayama); 754 (late-life) / 619 (midlife)	Idosos (65-84 anos) da comunidade.	Status de tabagismo (nunca, ex-fumante, atual) avaliado na meia-idade (1973-74) e na vida tardia (1988).
Ruitenbergh et al. (2002), Holanda	Coorte Prospectiva (Rotterdam); 5.395	Indivíduos (≥55 anos) da comunidade, sem demência na linha de base.	Consumo de álcool (drinks/dia) avaliado por questionário de frequência alimentar. Acompanhamento médio de 6 anos.
Rusananen et al. (2011), EUA	Coorte Prospectiva; 21.123	Membros de um plano de saúde (50-60 anos) multiétnicos.	Quantidade de tabagismo na meia-idade (nunca, ex-fumante, atual <0.5, 0.5-1, 1-2, >2 maços/dia). Acompanhamento médio de 23 anos.
Jeon et al. (2023), Coreia do Sul	Coorte Retrospectiva; 3.933.382	Adultos (≥40 anos) que participaram de exames de saúde bienais.	Mudança no nível de consumo de álcool (nenhum, leve, moderado, pesado).

Tabela 2. Tabela de Estudos sobre Tabaco e Incidência de Demência.

Autor (Ano), País do estudo	Desfechos Analisados (com dados específicos)	Principais Achados
Jeong et al. (2023), Coreia do Sul	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via códigos CID-10 e prescrição de medicamentos. Hazard Ratios (aHR) ajustados.	Parar de fumar associou-se a menor risco de demência total (aHR: 0.92, IC 95%: 0.87-0.97). Reduzir o fumo associou-se a um risco maior (Redução ≥50%: aHR 1.25, IC 95%: 1.18-1.33) em comparação com manter o hábito.

Autor (Ano), País do estudo	Desfechos Analisados (com dados específicos)	Principais Achados
Ohara et al. (2015), Japão	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via avaliações neurológicas (DSM-III-R). Hazard Ratios (aHR) ajustados.	Fumar persistentemente da meia-idade à vida tardia associou-se a um risco significativamente maior de demência total (aHR: 2.28, IC 95%: 1.49–3.49), Alzheimer (aHR: 1.98, IC 95%: 1.09–3.61) e Vascular (aHR: 2.88, IC 95%: 1.34–6.20).
Rusanen et al. (2011), EUA	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via registros eletrônicos de saúde (ICD-9-CM). Hazard Ratios (aHR) ajustados.	Fumar muito (>2 maços/dia) na meia-idade associou-se a um risco >100% maior de demência total (aHR: 2.14, IC 95%: 1.65-2.78), Alzheimer (aHR: 2.57, IC 95%: 1.63-4.03) e Vascular (aHR: 2.72, IC 95%: 1.20-6.18) em comparação com não fumantes.

Tabela 3. Tabela de Estudos sobre Álcool e Incidência de Demência.

Autor (Ano), País do estudo	Desfechos Analisados (com dados específicos)	Principais Achados
Deng et al. (2005), China	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via MMSE e DSM-III-R. Risco Relativo (RR) ajustado.	Consumo leve a moderado de álcool associou-se a menor risco de demência (RR ajustado: 0.52, IC 95%: 0.32–0.85), especialmente demência vascular (RR: 0.31, IC 95%: 0.19–0.51). Consumo excessivo associou-se a maior risco (RR: 1.45, IC 95%: 0.43–4.89).
Longballe et al. (2015), Noruega	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via registros de clínicas de memória (ICD-10). Hazard Ratios (HR) ajustados.	Beber frequentemente (≥5 vezes/14 dias) associou-se a maior risco de demência (HR ajustado: 1.40, IC 95%: 1.07–1.84) em comparação com beber infrequentemente.
Ruitenberget al. (2002), Holanda	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via protocolo de 3 etapas (NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN). Hazard Ratios (HR) ajustados.	Consumo leve a moderado (1-3 drinks/dia) associou-se a menor risco de demência total (HR: 0.58, IC 95%: 0.38–0.90) e demência vascular (HR: 0.29, IC 95%: 0.09–0.93) em comparação com não bebedores.

Autor (Ano), País do estudo	Desfechos Analisados (com dados específicos)	Principais Achados
Jeon et al. (2023), Coreia do Sul	Incidência de demência (total, Alzheimer, Vascular) via códigos CID-10 e prescrição de medicamentos. Hazard Ratios (aHR) ajustados.	Manter consumo leve (aHR: 0.79, IC 95%: 0.77-0.81) e moderado (aHR: 0.83, IC 95%: 0.79-0.88) associou-se a menor risco de demência. Reduzir de pesado para moderado também reduziu o risco (aHR: 0.92, IC 95%: 0.86-0.99). Manter consumo pesado aumentou o risco (aHR: 1.08, IC 95%: 1.03-1.12).

4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática revelaram uma relação complexa e clinicamente relevante entre consumo de álcool e risco de demência vascular precoce. O consumo leve a moderado de álcool demonstrou um aparente efeito protetor substancial, com Ruitenberg et al. (2002) encontrando redução de 71% no risco de demência vascular (HR: 0,29; IC 95%: 0,09-0,93) para indivíduos que consumiam 1-3 drinks por dia comparado a abstêmios, achado corroborado por Deng et al. (2005) que observaram redução de 69% no risco (OR: 0,31; IC 95%: 0,19-0,51) para consumo leve-moderado em população chinesa. Estes efeitos neuroprotetores podem ser explicados por múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo melhora da função endotelial através da ativação do óxido nítrico sintase endotelial, redução da agregação plaquetária, aumento dos níveis de HDL-colesterol, e efeitos anti-inflamatórios mediados pela inibição de citocinas pró inflamatórias como TNF- α e IL-6, mecanismos consistentes com os achados de Ruitenberg et al. (2002) que demonstraram associação com menor risco de doença coronariana e acidente vascular cerebral. Jeon et al. (2023) confirmaram este padrão em escala populacional, demonstrando reduções de 21% (aHR: 0,79; IC 95%: 0,77- 0,81) e 17% (aHR: 0,83; IC 95%: 0,79-0,88) no risco para consumo

leve e moderado, respectivamente. Em contraste, o consumo excessivo foi consistentemente associado a aumento do risco através de mecanismos neurotóxicos distintos, incluindo neurotoxicidade direta mediada por acetaldéido, deficiência de tiamina levando à síndrome de Wernicke-Korsakoff, promoção de estresse oxidativo através da geração de espécies reativas de oxigênio, indução de neuroinflamação, e efeitos cardiovasculares adversos incluindo hipertensão, cardiomiopatia e arritmias. Langballe et al. (2015) observaram aumento de 40% no risco (HR: 1,40; IC 95%: 1,07- 1,84) para consumo frequente, com indivíduos apresentando maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia, condições que aceleram o processo aterosclerótico e comprometem a circulação cerebral, explicando o aumento do risco através da deterioração progressiva da perfusão cerebral.

Para o tabagismo, a evidência demonstrou-se substancialmente mais robusta, consistente e menos sujeita a confundimento, revelando clara relação dose-resposta entre intensidade do tabagismo na meia-idade e risco subsequente de demência vascular precoce através de mecanismos uniformemente deletérios. Os mecanismos de neurotoxicidade incluem disfunção endotelial mediada por nicotina e outros componentes do tabaco, aceleração da aterosclerose através de múltiplas vias incluindo dislipidemia e inflamação vascular, aumento do estresse oxidativo através da geração de radicais livres, promoção de estados pró-trombóticos através de alterações na função plaquetária e fatores de coagulação, e efeitos diretos sobre a microcirculação cerebral incluindo vasoconstrição e redução da autorregulação cerebrovascular. Rusanen et al. (2011) proporcionaram evidência particularmente convincente através da demonstração de gradiente consistente de risco: fumantes de 0,5-1 maço por dia apresentaram aumento de 45% no risco (aHR: 1,45; IC 95%: 1,08- 1,95), fumantes de 1-2 maços por dia apresentaram aumento de 89% no risco (aHR: 1,89; IC 95%: 1,35-2,65), e fumantes intensos (>2 maços por dia) apresentaram aumento dramático de 172% no risco (aHR: 2,72; IC 95%: 1,20-6,18). Estes achados foram associados a marcadores elevados de inflamação sistêmica e disfunção endotelial,

incluindo níveis aumentados de proteína C-reativa e homocisteína, além de redução da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio, mecanismos que explicam diretamente a relação dose-resposta observada através da deterioração progressiva da função microvascular cerebral e aumento da susceptibilidade a microinfartos cerebrais. Ohara et al. (2015) corroboraram estes achados em população japonesa, demonstrando que o tabagismo persistente estava associado a aumento de 188% no risco (aHR: 2,88; IC 95%: 1,34-6,20). Crucialmente, Jeong et al. (2023) demonstraram que a cessação tabágica confere benefícios neurológicos mensuráveis, com redução de 8% no risco de demência (aHR: 0,92; IC 95%: 0,87-0,97) para indivíduos que cessaram completamente o hábito.

Os achados desta revisão são amplamente consistentes com evidências prévias estabelecidas pela Comissão Lancet sobre Prevenção, Intervenção e Cuidado da Demência (Livingston et al., 2020), que identificou o tabagismo como um dos 12 fatores de risco modificáveis prioritários para prevenção de demência, estimando que a cessação tabágica poderia prevenir até 5% dos casos de demência globalmente. Ruitenbergh et al. (2002) observaram que a associação protetora do álcool foi mais pronunciada para demência vascular comparada à doença de Alzheimer, sugerindo mecanismos fisiopatológicos específicos que podem ser particularmente relevantes para a prevenção de comprometimento cognitivo de origem vascular, com o consumo moderado associado a melhor perfil cardiovascular e menor incidência de eventos cerebrovasculares, sugerindo que os efeitos vasoprotetores podem mediar a redução no risco através da preservação da integridade da circulação cerebral e manutenção da autorregulação cerebrovascular. Este achado se alinha com as diretrizes da World Health Organization (2019) que reconhecem a complexidade da relação álcool demência e enfatizam a necessidade de abordagens diferenciadas por subtipo de demência. Deng et al. (2005) proporcionaram evidência adicional sobre a heterogeneidade dos efeitos por tipo de bebida, demonstrando que o vinho conferiu efeito protetor (OR: 0,68; IC 95%: 0,50-0,92) enquanto a cerveja foi associada a aumento do risco (OR: 2,47; IC 95%: 1,23-4,96), achados que sugerem que componentes não-alcoólicos

específicos, particularmente polifenóis presentes no vinho tinto, podem contribuir para neuroproteção através de efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e de melhora da função mitocondrial. Para o tabagismo, a consistência dos achados através de diferentes populações (americana, japonesa, coreana) e a presença de relações dose-resposta claras em múltiplos estudos fortalecem substancialmente a evidência para uma relação causal entre tabagismo intenso e demência vascular precoce, corroborando as recomendações das diretrizes da American Heart Association/American Stroke Association (Gorelick et al., 2011) que classificam o tabagismo como fator de risco vascular modificável de alta prioridade para prevenção de comprometimento cognitivo vascular.

Apesar dos achados desta revisão sugerirem um possível efeito protetor do consumo leve a moderado de álcool, é fundamental interpretá-los com cautela. Estudos clássicos como Ruitenberg et al. (2002) apontaram reduções substanciais no risco de demência vascular, mas metanálises mais recentes — como a conduzida por Peters et al. (2019) — têm questionado a existência de qualquer efeito protetor real, argumentando que tal associação pode refletir confundimento residual por fatores de estilo de vida. Segundo esses autores, abstêmios incluídos em estudos observacionais frequentemente representam um grupo heterogêneo, que pode incluir ex-etilistas com pior perfil de saúde, distorcendo estimativas de risco. De forma semelhante, embora estudos como Jeong et al. (2023) demonstrem benefícios relativamente rápidos da cessação do tabagismo, revisões amplas como a de Gao et al. (2019) sugerem que o risco cardiovascular e neurovascular associado ao tabaco tende a diminuir de forma mais lenta, podendo persistir por décadas dependendo da carga acumulada de exposição. Essas discrepâncias reforçam a necessidade de interpretar os resultados desta revisão no contexto de potenciais vieses metodológicos e limitações inerentes aos estudos observacionais, destacando a importância de investigações longitudinais mais rigorosas, com medições repetidas de exposição e maior controle para confundidores.

Esta revisão apresenta limitações importantes, destacando a heterogeneidade nas definições de exposição ao álcool e ao tabaco, além da dependência de autorrelato, sujeito a vieses de recordação e desejabilidade

social — especialmente relevantes em estudos sobre demência. Persistem riscos de confundimento residual, sobretudo no aparente efeito protetor do consumo moderado de álcool, possivelmente influenciado por fatores socioeconômicos e de estilo de vida. Os estudos também variaram amplamente no tempo de seguimento e, em sua maioria, avaliaram exposições apenas em um momento, sem considerar mudanças ao longo do tempo.

Quanto aos resultados, o tabagismo mostrou associação clara e consistente com aumento do risco de demência vascular precoce, reforçando a necessidade de políticas de cessação. Já a relação com o álcool é mais complexa: o consumo excessivo aumenta o risco, enquanto o possível efeito protetor do consumo moderado deve ser interpretado com cautela e não justifica incentivos ao consumo. Para a prevenção, recomenda-se moderação entre consumidores e redução de padrões de alto risco.

Por fim, há necessidade urgente de estudos prospectivos mais robustos, com definições padronizadas, uso de biomarcadores, investigação da interação entre etilismo e tabagismo e exploração de fatores genéticos. O desenvolvimento de biomarcadores precoces de disfunção neurovascular também é crucial para intervenções preventivas mais eficazes.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão confirma que o etilismo e o tabagismo podem influenciar significativamente o desenvolvimento de demência vascular precoce. O álcool apresenta efeito bifásico: consumo leve-moderado confere proteção substancial, enquanto consumo excessivo aumenta o risco, embora esta interpretação requer cautela devido ao confundimento residual. O tabagismo demonstra relação dose-resposta consistente, com fumantes intensos apresentando aumento dramático do risco e benefícios mensuráveis da cessação mesmo quando tardia. Estes achados suportam estratégias preventivas diferenciadas: cessação tabágica como intervenção prioritária de

alta efetividade e redução do consumo excessivo de álcool com abordagem individualizada para prevenção desta condição em indivíduos em idade produtiva.

6 REFERÊNCIAS

AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 10, p. 1731-1737, 2004.

ARAIN, M.; HAQUE, M.; JOHAL, L.; MATHUR, P.; NEL, W.; RAIS, A.; SANDHU, R.; SHARMA, S. Maturation of the adolescent brain. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 9, p. 449-461, 2013.

BARAONA, E.; ABITTAN, C. S.; DOHMEN, K.; MORETTI, M.; POZZATO, G.; CHAYES, Z. W.; SCHAEFER, C.; LIEBER, C. S. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 25, n. 4, p. 502-507, 2001.

BATEL, P.; PESSIONE, F.; MAÎTRE, C.; RUEFF, B. Relationship between alcohol and tobacco dependencies among alcoholics who smoke. **Addiction**, v. 90, n. 7, p. 977-980, 1995.

BAUMGART, M.; SNYDER, H. M.; CARRILLO, M. C.; FAZIO, S.; KIM, H.; JOHNS, H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 6, p. 718-726, 2015.

BIERUT, L. J.; STITZEL, J. A.; WANG, J. C.; HINRICHS, A. L.; GRUCZA, R. A.; XUEI, X.; SACCONI, N. L.; SACCONI, S. F.; BERTELSEN, S.; FOX, L.; HORTON, W. J.; BRESLAU, N.; BUDDE, J.; CLONINGER, C. R.; DICK, D. M.; FOROUD, T.; HATSUKAMI, D.; HESSELBROCK, V.; JOHNSON, E. O.; KRAMER, J.; KUPERMAN, S.; MADDEN, P. A.; MAYO, K.; NURNBERGER, J.;

POMERLEAU, O.; PORJESZ, B.; REYES, O.; SCHUCKIT, M.; SWAN, G.; TISCHFIELD, J. A.; EDENBERG, H. J.; RICE, J. P.; GOATE, A. M. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. **American Journal of Psychiatry**, v. 165, n. 9, p. 1163-1171, 2008.

CREWS, F. T.; NIXON, K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. **Alcohol and Alcoholism**, v. 44, n. 2, p. 115-127, 2009.

DENG, J.; ZHOU, D. H.; LI, J.; WANG, Y. J.; GAO, C.; CHEN, M. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v.108, n. 4, p. 378-383, 2006.

DICHGANS, M.; LEYS, D. Vascular cognitive impairment. **Circulation Research**, v. 120, n. 3, p. 573-591, 2017.

EROL, A.; KARPYAK, V. M. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: contemporary knowledge and future research considerations. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 156, p. 1-13, 2015.

FALK, D. E.; YI, H. Y.; HILLER-STURMHÖFEL, S. An epidemiologic analysis of co occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Alcohol Research & Health**, v. 29, n. 3, p. 162-171, 2006.

GORELICK, P. B.; SCUTERI, A.; BLACK, S. E.; DECARLI, C.; GREENBERG, S. M.; IADECOLA, C.; LAUNER, L. J.; LAURENT, S.; LOPEZ, O. L.; NYENHUIS, D.; PETERSEN, R. C.; SCHNEIDER, J. A.; TZOURIO, C.; ARNETT, D. K.; BENNETT, D. A.; CHUI, H. C.; HIGASHIDA, R. T.; LINDQUIST, R.; NILSSON, P. M.; ROMAN, G. C.; SELLKE, F. W.; SESHADRI, S. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. **Stroke**, v. 42, n. 9, p. 2672-2713, 2011.

HARVEY, R. J.; SKELTON-ROBINSON, M.; ROSSOR, M. N. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. **Journal of**

Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 74, n. 9, p. 1206-1209, 2003.

HUSAIN, K.; ANSARI, R. A.; FERDER, L. Alcohol-induced hypertension: mechanism and prevention. **World Journal of Cardiology**, v. 6, n. 5, p. 245-252, 2014.

IADECOLA, C. The pathobiology of vascular dementia. **Neuron**, v. 80, n. 4, p. 844-866, 2013.

JEON, K. H.; HAN, K.; JEONG, S. M.; PARK, J.; YOO, J. E.; YOO, J.; LEE, J.; KIM, S. Y.; SHIN, D. W. Changes in Alcohol Consumption and Risk of Dementia in a Nationwide Cohort in South Korea. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 2, p. e2254771, 2023.

JEONG, S. M.; PARK, J.; HAN, K.; YOO, J.; YOO, J. E.; LEE, C. M.; JUNG, W.; LEE, J.; KIM, S. Y.; SHIN, D. W. Association of Changes in Smoking Intensity With Risk of Dementia in Korea. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 1, p. e2251506, 2023.

JOHNSON, L. A.; CUSHING, B.; ROHLFING, G.; EDWARDS, M.; DAVENLOO, H.; D'AGOSTINO, D.; HALL, J. R.; O'BRYANT, S. E. The Hachinski ischemic scale and cognition: the influence of ethnicity. **Age and Ageing**, v. 43, n. 3, p. 364-369, 2014.

KELLEY, B. J.; BOEVE, B. F.; JOSEPHS, K. A. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. **Archives of Neurology**, v. 65, n. 11, p. 1502- 1508, 2008.

KOEDAM, E. L.; LAUFFER, V.; VAN DER VLIES, A. E.; VAN DER FLIER, W. M.; SCHELTENS, P.; PIJNENBURG, Y. A. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 19, n. 4, p. 1401-1408, 2010.

LANGBALLE, E. M.; ASK, H.; HOLMEN, J.; STORDAL, E.; SALTVEDT, I.; SELBÆK, G.; FIKSEAUNET, A.; BERGH, S.; NAFSTAD, P.; TAMBS, K. Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large,

population-based sample: the HUNT study, Norway. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 10, p. 1049-1056, 2015.

LIVINGSTON, G.; HUNTLEY, J.; SOMMERLAD, A.; AMES, D.; BALLARD, C.; BANERJEE, S.; BRAYNE, C.; BURNS, A.; COHEN-MANSFIELD, J.; COOPER, C.; COSTAFREDA, S. G.; DIAS, A.; FOX, N.; GITLIN, L. N.; HOWARD, R.; KALES, H. C.; KIVIMÄKI, M.; LARSON, E. B.; OGUNNIYI, A.; ORGETA, V.; RITCHIE, K.; ROCKWOOD, K.; SAMPSON, E. L.; SAMUS, Q.; SCHNEIDER, L. S.; SELBÆK, G.; TERI, L.; MUKADAM, N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

MENDEZ, M. F. Early-onset Alzheimer disease. **Neurologic Clinics**, v. 35, n. 2, p. 263- 281, 2017.

MERCY, L.; HODGES, J. R.; DAWSON, K.; BARKER, R. A.; BRAYNE, C. Incidence of early onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. **PLoS One**, v. 3, n. 10, p. e3439, 2008.

MESSNER, B.; BERNHARD, D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 3, p. 509-515, 2014.

MUKAMAL, K. J.; RIMM, E. B. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. **Alcohol Research & Health**, v. 25, n. 4, p. 255-261, 2001.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM. Transtorno do uso de álcool: uma comparação entre o DSM-IV e o DSM-5. Bethesda: NIH, 2021. Disponível

em: <https://www.niaaa.nih.gov>. Acesso em: 16 set. 2025.

NORTON, S.; MATTHEWS, F. E.; BARNES, D. E.; YAFFE, K.; BRAYNE, C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 8, p. 788-794, 2014.

O'BRIEN, J. T.; THOMAS, A. Vascular dementia. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p. 1698- 1706, 2015.

OHARA, T.; NINOMIYA, T.; HATA, J.; OZAWA, M.; YOSHIDA, D.; MUKAI, N.; NAGATA, M.; IWAKI, T.; KITAZONO, T.; KANBA, S.; KIYOHARA, Y. Midlife and Late-Life Smoking and Risk of Dementia in the Community: The Hisayama Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 11, p. 2332-2339, 2015.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 2021.

PAULSON, J. R.; YANG, T.; SELVARAJ, P. K.; MDZINARISHVILI, A.; VAN DER SCHYF, C. J.; KLEIN, J.; BICKEL, U.; ABBRUSCATO, T. J. Nicotine exacerbates brain edema during in vitro and in vivo focal ischemic conditions. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 332, n. 2, p. 371-379, 2010.

PELUCCHI, C.; GALLUS, S.; GARAVELLO, W.; BOSETTI, C.; LA VECCHIA, C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. **Alcohol Research & Health**, v. 29, n. 3, p. 193-198, 2006.

PELUSO, M. J.; LEWIS, S. W.; BARNES, T. R.; JONES, P. B. Extrapyramidal motor side effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. **British Journal of Psychiatry**, v. 200, n. 5, p. 387-392, 2012.

PETERS, R.; POULTER, R.; WARNER, J.; BECKETT, N.; BURCH, L.;

BULPITT, C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. **BMC Geriatrics**, v. 8, p. 36, 2008.

PLEASANTS, R. A.; RIVERA, M. P.; TILLEY, S. L.; BHATT, S. P. Both Duration and Pack-Years of Tobacco Smoking Should Be Used for Clinical Practice and Research. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 17, n. 7, p. 804-806, 2020.

REHM, J.; HASAN, O. S. M.; BLACK, S. E.; SHIELD, K. D.; SCHWARZINGER, M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 1, 2019.

ROSSOR, M. N.; FOX, N. C.; MUMMERY, C. J.; SCHOTT, J. M.; WARREN, J. D. The diagnosis of young-onset dementia. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 8, p. 793-806, 2010.

RUITENBERG, A.; VAN SWIETEN, J. C.; WITTEMAN, J. C. M.; MEHTA, K. M.; VAN DUIJN, C. M.; HOFMAN, A.; BRETELER, M. M. B. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. **The Lancet**, v. 359, n. 9303, p. 281-286, 2002.

RUSANEN, M.; KIVIPELTO, M.; QUESENBERRY JR, C. P.; ZHOU, J.; WHITMER, R. A. Heavy Smoking in Midlife and Long-term Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 4, p. 333-339, 2011.

SABIA, S.; MARMOT, M.; DUFOUIL, C.; SINGH-MANOUX, A. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 11, p. 1165-1173, 2008.

SACHDEV, P.; KALARIA, R.; O'BRIEN, J.; SKOOG, I.; ALLADI, S.; BLACK, S. E.; BLACKER, D.; BLAZER, D. G.; CHEN, C.; CHUI, H.; GANGULI, M.; JELLINGER, K.; JESTE, D. V.; PASQUIER, F.; PAULSEN, J.; PRINS, N.; ROCKWOOD, K.; ROMAN, G.; SCHELTENS, P.; INTERNATIONAL SOCIETY FOR VASCULAR BEHAVIORAL AND COGNITIVE DISORDERS. Diagnostic

criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 28, n. 3, p. 206-218, 2014.

SMITS, L. L.; PIJNENBURG, Y. A.; KOEDAM, E. L.; VAN DER VLIES, A. E.; REULING, I. E.; KOENE, T.; TEUNISSEN, C. E.; SCHELTENS, P.; VAN DER FLIER, W. M. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 30, n. 1, p. 101-108, 2012.

STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; HENNEKENS, C. H. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. **New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 5, p. 267-273, 1988.

SWAN, G. E.; LESSOV-SCHLAGGAR, C. N. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. **Neuropsychology Review**, v. 17, n. 3, p. 259-273, 2007.

THOMSON, A. D.; GUERRINI, I.; MARSHALL, E. J. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? **Neuropsychology Review**, v. 22, n. 2,

p. 81-92, 2012.

VAN DER FLIER, W. M.; PIJNENBURG, Y. A.; FOX, N. C.; SCHELTENS, P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE ϵ 4 allele. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 3, p. 280-288, 2011.

VIEIRA, R. T.; CAIXETA, L.; MACHADO, S.; SILVA, A. C.; NARDI, A. E.; ARIAS-CARRIÓN, O.; CARTA, M. G. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. **Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health**, v. 9, p. 88-95, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia: a public health priority. Geneva: WHO Press, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/dementia-a-public-health-priority>. Acesso

em: 16 set. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: WHO Press, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Acesso em: 16 set. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: WHO Press, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>. Acesso em: 16 set. 2025.

XU, W.; WANG, H.; WAN, Y.; TAN, C.; LI, J.; TAN, L.; YU, J. T. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 32, n. 1, p. 31-42, 2017.

ZHONG, G.; WANG, Y.; ZHANG, Y.; GUO, J. J.; ZHAO, Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0118333, 2015.