

**JULIA ANGRA ONEIDA**

**ENCEFALOPATIA DE WERNICKE: REVISÃO DE  
LITERATURA**

**VITÓRIA  
2008**

**JULIA ANGRA ONEIDA**

**ENCEFALOPATIA DE WERNICKE: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica de Clínica Médica da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para conclusão do programa de residência médica.

Orientador: Prof. Dr Alípio César Nascimento

**VITÓRIA**

**2008**

**ONEIDA, JULIA.**

**Encefalopatia de Wernicke: Revisão de Literatura.**

**Vitória, 2008.**

**50p.**

**Registro nº**

**Orientador: Alípio César Nascimento**

**Monografia (Programa de Residência Médica de Clínica Médica) -  
Universidade Federal do Espírito Santo - conclusão do programa de  
residência**

**1 – Encefalopatia de Wernicke.**

## **Agradecimentos**

**A Deus, por sempre me guiar e iluminar nos caminhos em que venho a me aventurar.**

**Aos meus pais e familiares, pelo amor, compreensão e apoio incondicional.**

**Aos amigos, por inúmeras experiências inesquecíveis compartilhadas.**

## EPÍGRAFE

“A vida não dá nem empresta, não se comove nem se apieda, tudo quanto ela faz é retribuir e transferir aquilo que nós lhe oferecemos.”

Albert Einstein

## RESUMO

A Encefalopatia de Wernicke é uma desordem neurológica aguda com elevada morbimortalidade que se desenvolve como consequência à depleção dos estoques corporais de tiamina provocando danos no tronco cerebral e em áreas seletivas do diencéfalo. Estudos de necropsia demonstram que a prevalência é considerável e maior do que se tem estimado. Existem diversas condições de risco como etilismo crônico, procedimentos cirúrgicos gastrointestinais, estados de hiperêmese ou diarreia crônica, tratamentos quimioterápicos, doenças renais, tireotoxicose, depleção de magnésio, dentre outras. Alguns pacientes podem ser geneticamente predispostos ao desenvolvimento da patologia. O diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se principalmente na tríade descrita por Wernicke que consiste em encefalopatia, distúrbios oculares e ataxia, sendo apoiado pela dramática resposta ao tratamento com tiamina parenteral, o qual deve ser instituído imediatamente após suspeita clínica, tendo implicância direta no prognóstico da patologia e na prevenção da Síndrome de Korsakoff.

Palavras chave: Encefalopatia de Wernicke.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> -----	<b>08</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> -----	<b>09</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.</b> -----	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVO</b> -----	<b>11</b>
<b>5</b>	<b>CONCEITO</b> -----	<b>12</b>
<b>6</b>	<b>HISTÓRICO</b> -----	<b>13</b>
<b>7</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA</b> -----	<b>16</b>
<b>8</b>	<b>FISIOPATOLOGIA</b> -----	<b>17</b>
8.1	TIAMINA-----	17
8.2	FATORES GENÉTICOS-----	18
8.3	CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE TIAMINA-----	19
<b>9</b>	<b>FATORES PREDISPONETES</b> -----	<b>22</b>
9.1	DIETA COMPOSTA PRINCIPALMENTE POR ARROZ POLIDO-----	22
9.2	ABUSO DE ÁLCOOL E DESNUTRIÇÃO-----	22
9.3	CIRURGIA GASTROINTESTINAL-----	23
9.4	VÔMITOS RECORRENTES OU DIARRÉIA CRÔNICA-----	24
9.5	CÂNCER E QUIMIOTERAPIA-----	24
9.6	DOENÇAS SISTÊMICAS-----	25
9.7	DEPLEÇÃO DE MAGNÉSIO-----	27
9.8	USO DE DROGAS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS-----	27
9.9	NUTRIÇÃO NÃO BALANCEADA-----	27
<b>10</b>	<b>PATOLOGIA</b> -----	<b>29</b>
<b>11</b>	<b>APRESENTAÇÃO CLÍNICA</b> -----	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b> -----	<b>33</b>
12.1	EXAMES LABORATORIAIS-----	34
12.2	ELETROENCEFALOGRAMA-----	35
12.3	PROCEDIMENTOS-----	35
12.4	ESTUDOS DE IMAGEM-----	36
12.5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL-----	37
<b>11</b>	<b>TRATAMENTO</b> -----	<b>38</b>
<b>12</b>	<b>PROGNÓSTICO</b> -----	<b>42</b>

<b>13</b>	<b>PREVENÇÃO</b> -----	<b>43</b>
<b>14</b>	<b>CONCLUSÃO</b> -----	<b>44</b>
<b>15</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> -----	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Muitas populações, em diferentes países do mundo, de todas as faixas etárias, têm deficiência de tiamina e estão sob o risco de desenvolver desordens neurológicas e cardíacas importantes. A doença mais grave e potencialmente fatal causada pela deficiência de tiamina é a desordem neurológica denominada Encefalopatia de Wernicke. O etilismo crônico é o principal fator de risco associado com tal patologia, mas existem outros grupos de risco importantes e que devem ser monitorizados cuidadosamente. De acordo com estudos baseados em autopsias, a desordem ainda é extremamente subdiagnosticada em adultos e crianças. O tratamento com tiamina geralmente resulta em uma melhora clínica importante.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto, foi realizada pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) em 12 de janeiro de 2008) e do uptodate (disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) em 14 de janeiro de 2008), sendo utilizado o termo “Wernicke Encephalopathy” para a busca. Dos 1105 trabalhos encontrados, foram selecionados 19 artigos, sendo utilizados como critérios de inclusão: artigos apenas de revisão, de língua inglesa, publicados a partir do ano de 2000 e que discutiam aspectos gerais sobre a Encefalopatia de Wernicke.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A Encefalopatia de Wernicke é uma síndrome neuropsiquiátrica relativamente comum em relação a outras patologias neurológicas e de acordo com estudos baseados em autópsias, a desordem é ainda grandemente subdiagnosticada, estando associada com marcada morbimortalidade de crianças e adultos acometidos.

#### **4 OBJETIVO**

Abordar aspectos relacionados à etiologia, fisiopatologia, patologia, diagnóstico e tratamento da Encefalopatia de Wernicke.

## **5 CONCEITO**

O termo Encefalopatia de Wernicke é usado para descrever o complexo de sintomas que inclui oftalmoplegia, ataxia e estado confusional agudo; se déficit de memória e aprendizado estão presentes, o complexo de sintomas é denominado Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

## 6 HISTÓRICO

Em 1881, Carl Wernicke descreveu pela primeira vez uma patologia de início súbito, caracterizada por paralisia dos movimentos oculares, marcha atáxica e confusão mental. Observou esses sintomas em três pacientes, dois homens etilistas e uma mulher com vômitos persistentes devido à estenose pilórica após a ingestão de ácido sulfúrico, todos evoluíram para coma e morte dentro de duas semanas do início das manifestações neurológicas. Wernicke, após estudos de necropsias nesses pacientes, descreveu alterações patológicas como hemorragias puntiformes na substância cinzenta ao redor do terceiro e quarto ventrículos e do aqueduto de Sylvius e denominou tal condição de "Poliencefalite Hemorrágica Superior".

Seis anos antes de Wernicke, mais precisamente em 1875, o oftalmologista francês Charles Gayet (1833-1904), fez uma descrição completa de um caso semelhante: "Recolhidas observações sobre uma encefalite afetiva (provavelmente encefalite difusa), localizada nos pedúnculos cerebrais superiores e nervos ópticos, assim como no quarto ventrículo e nas paredes laterais do terceiro ventrículo." Em 23 de Novembro de 1874, o paciente de Gayet, Eugene Perrot, com 28 anos de idade, foi admitido no Hôtel-Dieu de Lyon: "Ele apresentou-se com um estrabismo divergente, com paralisia incompleta de ambos os nervos oculomotores. Apesar de invariável sonolência, sua inteligência estava preservada e assim permaneceu até o fim de sua vida. Funções sensoriais gerais e especiais não foram afetadas. Os olhos mostravam estrabismo e a visão binocular era impossível, mas a acomodação e as pupilas permaneceram quase que inalteradas por toda a vida. Os movimentos foram por vezes comprometidos pela sonolência e por uma paralisia do dimídio direito que evoluíram com uma curiosa alternância entre exacerbação e remissão. Sua nutrição foi realizada sem grande dificuldade, o suficiente para suas necessidades em longo prazo. Todas as suas secreções foram produzidas regularmente. Nunca fui capaz de obter a sua urina para avaliação. Sua temperatura foi tomada com cuidado no último mês e variou entre 37,4 e 38,5 graus. Dores e fenômenos convulsivos deram fim a sua vida. Ele morreu dia 17 de fevereiro. A autópsia mostrou sinais interpretados

como intensa hiperemia e inflamação cerebral de ambos os pedúnculos, do espaço interpeduncular, do corpo quadrigeminal, lócus cerúleo, pedúnculos cerebelares superiores, aqueduto de Sylvius e um enorme desenvolvimento da comissura cinzenta e do grande aqueduto. A ponte e os hemisférios cerebrais foram poupados e os vasos sanguíneos estavam intactos.” Gayet acreditava que os sinais eram compatíveis com uma forma de encefalite inflamatória. Seu paciente apresentou uma curiosa paralisia em dimídio direito, mas as principais características eram oftalmoplegia, sonolência e lesões típicas à neuropatologia da síndrome que mais tarde foi descrita por Wernicke.

Em 1852, Magnus Huss fez menção a um distúrbio de memória em alcoolistas, elucidado mais tarde, pelo psiquiatra russo Sergei Korsakoff, que em sua tese de doutorado, cujo tema foi Cerebropatia Psíquica Toxêmica, descreveu um distúrbio de memória no curso do alcoolismo crônico numa série de artigos de 1887 a 1891 ressaltando a associação entre transtorno mental e a polineuropatia alcoólica. Ele nomeou essa síndrome de Psicose Polineurítica, acreditando que esses déficits de memória em conjunto com a polineuropatia alcoólica representavam facetas diferentes da mesma doença. Korsakoff relatou, depois de prolongadas conversas com seus pacientes, que esses, ocasionalmente, confundiam questões e não se recordavam de nada que tinham em mente. Eles não se lembravam do que tinham comido, ou onde tinham dormido. Os pacientes muitas vezes se esqueciam que tinham transpirado; num certo dia, uma determinada pessoa se aproximou e se dirigiu a um de seus pacientes, deixou-o sozinho por alguns instantes e, quando retornou, o paciente não tinha idéia de que tinha estado com essa pessoa. É de se notar que, embora eles se esquecessem de fatos que tinham acabado de ocorrer, se lembravam de incidentes anteriores, que ocorreram antes da sua doença. Normalmente, o que tinha ocorrido durante a doença ou imediatamente anterior a ela, desaparecia da memória do paciente. Em outros casos, a memória de eventos anteriores também era perdida. Além destes sintomas mentais, outros sintomas correspondentes a manifestações de neurite degenerativa como paralisia das extremidades inferiores e superiores também ocorriam. No entanto, deve ser salientado o fato de que os sintomas nem sempre eram claramente evidentes. Em

muitos casos, havia apenas dor insignificante nas pernas e uma diminuição da coordenação motora.

O postulado de que uma única causa é responsável pela doença de Wernicke e a psicose de Korsakoff foi feito inicialmente por Murawieff em 1897.

## 7 EPIDEMIOLOGIA

Prevalências e incidências da Encefalopatia de Wernicke à autopsia variam ao redor do mundo. Lesões cerebrais típicas da Encefalopatia de Wernicke são observadas na autopsia de 0,8 a 2,8 % da população geral no mundo Ocidental. Em estudo prospectivo de necropsia, a prevalência da desordem, em Sidney, Austrália, foi de 2,1% em adultos com mais de 15 anos de idade, abrangendo um amplo espectro de padrões socioeconômicos e culturais. Em outros estudos semelhantes mostrou-se uma prevalência de 2,8% no Oeste australiano, 1,7% em Nova Iorque, 0,8 % em Oslo e 2,2% no Brasil. Os valores sobem para 15% em população psiquiátrica internada e para 24% em mendigos.

Com relação ao sexo, há uma prevalência maior em homens do que em mulheres (relação entre homens e mulheres varia de 1,7 a 1), sendo que essas últimas parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento da Síndrome. Nenhuma predileção racial foi observada. A desordem incide principalmente na faixa etária de 30 a 70 anos. A mortalidade calculada aproxima-se de 17%.

Lembrando que fatores como dieta, programas nacionais de suplementação de alimentos com tiamina, hábitos de bebida, dentre outros, podem influenciar nas medidas de prevalência e incidência da patologia.

## 8 FISIOPATOLOGIA

A Encefalopatia de Wernicke é um quadro agudo conseqüente à deficiência de tiamina.

### 8.1 TIAMINA

A tiamina é uma vitamina hidrossolúvel cujas fontes dietéticas principais incluem leguminosas, grãos, carnes de natureza suína, leveduras e legumes frescos. A ingesta diária recomendada varia de acordo com a faixa etária, sendo que, de zero a seis meses é de 0,2 mg/ dia; de 7 a 12 meses é de 0,3 mg/dia, de um a três anos é de 0,5 mg/dia, de quatro a oito anos é de 0,6 mg/dia, de 9 a 13 anos é de 0,9 mg/ dia, de 14 a 18 anos é de 1,0 mg/dia para o sexo feminino e de 1,2 mg/dia para o sexo masculino, em maiores que 18 anos são de 1,1 mg/dia para o sexo feminino e de 1,2 mg/dia para o sexo masculino, em gestantes e lactantes é de 1,4 mg/dia. Estados de deficiência podem ocorrer em menos de três semanas após ausência dietética total. Está presente em altas concentrações no cérebro, coração, rins e fígado. Seus níveis normais no plasma variam entre 1,1 a 1,6 mg/dl.

A tiamina liga-se com o trifosfato de adenosina para formar o pirofosfato de tiamina que por sua vez atua como cofator de várias enzimas de fundamental importância no metabolismo dos carboidratos, incluindo a transcetolase, a alfa-cetoglutarato desidrogenase e a piruvato desidrogenase. Há uma maior necessidade de tiamina durante períodos de alta demanda metabólica e alta ingesta de glicose.

Está incerto como a deficiência de tiamina causa lesões cerebrais. Devido a seu papel na utilização de energia cerebral, foi proposto que sua deficiência inicie dano neuronal por inibição do metabolismo de regiões do cérebro com altas exigências metabólicas e alto turn over de tiamina. Eventos como desarranjo da barreira hemato-encefálica e aumento de radicais livres têm sido implicados na indução de toxicidade neurológica pela deficiência de tiamina. Variações de ordem genética no transportador de tiamina de alta afinidade também têm sido implicadas.

## 8.2 FATORES GENÉTICOS

Por volta de 1970, demonstrou-se em um estudo bioquímico, que em fibroblastos de pacientes com a Síndrome de Wernicke-Korsakoff, a transcetolase tinha afinidade diminuída pelo pirofosfato de tiamina. A anormalidade persistiu por várias gerações de médio padrão cultural, na presença de excesso de tiamina e ausência de etanol. Concluiu-se que a ocorrência na variação desta enzima pode colocar os indivíduos em risco para o desenvolvimento da Encefalopatia de Wernicke quando submetidos a uma dieta deficiente em tiamina. Esse achado é consistente com outros estudos em populações isoladas e em gêmeos monozigóticos. Embora houvesse algumas variações na seqüência de nucleotídeos da região que codifica a transcetolase em fibroblastos de pacientes com Wernicke, não havia nenhuma variação na seqüência de aminoácidos ou no RNA. Outros mecanismos, como modificações pós-translocações ou diferentes agrupamentos de proteínas foram postulados para explicar a diferença da atividade bioquímica da transcetolase na Síndrome de Wernicke. Além disso, variações no gene X-linked transcetolase-like 1 (*TKTL1*) também poderiam contribuir para suscetibilidade genética à Síndrome de Wernicke. Outros resultados colocam em evidência o papel do agrupamento de genes no cromossomo 5q33 que codificam o receptor GABA<sub>A</sub> na suscetibilidade à Síndrome de dependência ao álcool e à Síndrome de Korsakoff. Mais recentemente outro gene que codifica a proteína transportadora de tiamina de alta afinidade SLC19A2 tem sido implicado na fisiopatologia da Síndrome de Wernicke. Em rastreamento de mutações identificaram-se três variantes genéticas novas na região 3L' que codifica o transportador de tiamina de alta afinidade em 25 pessoas com alcoolismo e Síndrome de Wernicke-korsakoff. A região codificadora 3L' é importante em termos de regulação genética e expressão protéica. Mudanças genéticas sutis na efetividade dos vários sistemas de transporte da tiamina em pacientes que desenvolvem a Encefalopatia de Wernicke poderiam conduzir, em última análise, à diminuição na capacidade do transporte de tiamina nas células cerebrais. Este prejuízo funcional poderia contribuir para a capacidade de um indivíduo enfrentar a deficiência de

tiamina ou de responder à terapia de reposição. Entretanto, outros estudos são necessários para definir o significado desses resultados.

Diversas variações em genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo do álcool poderiam ser fatores de risco para a Encefalopatia de Wernicke. Porém, em um estudo envolvendo 47 pessoas etilistas e com a Síndrome de Wernicke-Korsakoff, a prevalência de apenas um alelo da “aldehyde dehydrogenase-2” (ADH2\*1) foi alta. Além disso, algum polimorfismo genético, embora não diretamente envolvido na patogênese da Síndrome, poderia ter um papel no grau de severidade do fenótipo clínico. Um dos melhores alelos caracterizados é o APOE ε4, um fator de risco importante para a doença de Alzheimer. Em pacientes com a Síndrome de Wernicke-Korsakoff e deficiência intelectual global, a frequência do alelo ε4 foi significativamente mais alta do que em pacientes com a Síndrome e função intelectual preservada, sugerindo o envolvimento deste alelo no declínio intelectual dos pacientes.

Em síntese, na Síndrome de Wernicke-Korsakoff vários defeitos genéticos poderiam se combinar com fatores ambientais para gerar o fenótipo, e estes defeitos genéticos tornam-se importantes clinicamente a partir do momento em que a dieta torna-se deficiente em tiamina.

### 8-3 CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE TIAMINA

A deficiência de tiamina causa lesões cerebrais dentro de duas a três semanas, usualmente em regiões seletivas, vulneráveis, com alto metabolismo de tiamina. Este é o tempo necessário para se esgotarem as reservas corporais de tiamina que só duram cerca de dezoito dias. Depois de aproximadamente três semanas de deficiência de tiamina, seus níveis sanguíneos também declinam, o que conduz a uma deficiência na função das enzimas que requerem o pirofosfato de tiamina como coenzima. A tiamina é absorvida no duodeno por transporte ativo, carreador mediado; já na barreira hemato-encefálica, o transporte acontece tanto por mecanismos passivos quanto ativos. Nos neurônios e células da glia, a tiamina é convertida em pirofosfato de tiamina que é necessário em diversas reações

bioquímicas no cérebro, tais como no metabolismo intermediário dos carboidratos (para produção de energia através da síntese de ATP), metabolismo dos lipídios (para produção e manutenção da bainha de mielina) e na produção de neurotransmissores derivados de aminoácidos e glicose (exemplos: glutamato, GABA). A tiamina também parece ter um papel na transmissão sináptica e condução axonal serotoninérgica e colinérgica.

Ao nível celular, as principais enzimas envolvidas são o complexo da a-cetoglutarato-desidrogenase, o complexo da piruvato-desidrogenase no ciclo do ácido tricarboxílico, e o complexo da transcetolase no ciclo da pentose-fosfato. A alteração bioquímica mais precoce é a diminuição da atividade da a-cetoglutarato-desidrogenase em astrócitos que acontece depois de aproximadamente 4 dias de deficiência de tiamina. Isso é compatível com achados de experimentos em animais com deficiência de tiamina que consistentemente mostra dano precoce às células da glia ao invés dos neurônios, e em pacientes com a Síndrome de Wernicke-Korsakoff que têm alterações nos astrócitos e proliferação aparente dos microglíocitos até em regiões do cérebro com pouca ou mesmo nenhuma morte de células neuronais.

Uma redução na atividade da transcetolase é notada depois de aproximadamente uma semana de deficiência de tiamina, sendo que nenhuma mudança na atividade da piruvato-desidrogenase é observada em até 10 dias da deficiência de tiamina. Este prejuízo metabólico produz uma diminuição difusa no uso de glicose cerebral, com conseqüente prejuízo severo no metabolismo energético celular. Em particular, são prejudicadas muitas funções relacionadas aos astrócitos, como o controle das concentrações intracelular e extracelular de glutamato (com ocorrência provável de toxicidade extracelular glutamato-mediada), a manutenção de gradientes iônicos através da membrana celular e a permeabilidade da barreira hemato-encefálica.

Além disso, na fase sintomática da Encefalopatia de Wernicke, notou-se um aumento na produção de lactato tanto por neurônios quanto por astrócitos, com acúmulo desse ânion, redução do pH e conseqüente acidose intracelular. A fragmentação do DNA em neurônios talâmicos resultou em morte celular por apoptose, aproximadamente duas semanas depois do início da deficiência de tiamina. Outros mecanismos envolvidos foram disfunção mitocondrial e estresse oxidativo

intracelular com produção de radicais livres e citocinas como resultado de disfunção precoce de células endoteliais e produção aumentada de óxido nítrico. A consequência principal dessas mudanças metabólicas é a perda do gradiente osmótico das membranas celulares, com edema citotóxico e aumento progressivo do volume celular, primeiramente em astrócitos, depois nos neurônios.

Diminuição na atividade da a-cetoglutarato-desidrogenase como resultado da deficiência de tiamina, mudanças na síntese de aminoácidos e o acúmulo de lactato no cérebro são alterações inicialmente reversíveis com o rápido início da reposição de tiamina, essa fase denomina-se de "lesão bioquímica reversível". Reciprocamente, a ausência ou demora na reposição de tiamina pode conduzir a lesões estruturais irreversíveis em regiões seletivas do cérebro com possível seqüela neurológica permanente ou um resultado fatal.

## 9 FATORES PREDISPOANTES

Nos últimos anos, houve um aumento no número de situações clínicas nas quais a Encefalopatia de Wernicke vem sendo observada. As situações geralmente encontradas na prática clínica estão relatadas abaixo:

### 9.1 DIETA COMPOSTA PRINCIPALMENTE POR ARROZ POLIDO

Cerca de dois terços da população mundial tem o arroz como parte principal de sua dieta. O arroz branco, de fábrica, é altamente deficiente em tiamina porque na hora em que é pilado, sua casca é removida e é nessa que está contida a maioria da tiamina.

### 9.2 ABUSO DE ÁLCOOL E DESNUTRIÇÃO

O etilismo crônico não terá como conseqüência a Encefalopatia de Wernicke se a ingesta dietética de tiamina for adequada. Fatores contribuintes para a deficiência de tiamina nos etilistas são a auto-negligência, o baixo conteúdo de vitaminas e minerais nas bebidas alcoólicas, a diminuição do transporte de tiamina através da mucosa intestinal, a baixa capacidade do fígado no armazenamento de vitaminas e o prejuízo na conversão de tiamina em pirofosfato de tiamina, seu componente ativo. Além disso, o metabolismo do álcool aumenta a demanda por tiamina, de forma que, tipicamente, indivíduos dependentes do álcool requerem mais vitamina do que aqueles que não são dependentes. Já que nem todos os indivíduos (com um grau semelhante de desnutrição) que fazem abuso do álcool desenvolvem a Encefalopatia de Wernicke, é provável que fatores ambientais e genéticos contribuam para a expressão da patologia. De qualquer forma, o risco para a desordem em pacientes etilistas crônicos é elevado e, em inúmeros países, o desenvolvimento da Encefalopatia de Wernicke está geralmente relacionada ao abuso crônico de álcool. Na Austrália, o enriquecimento da farinha do pão com tiamina causou uma redução

de 40 % na incidência da Encefalopatia de Wernicke e da Síndrome de Korsakoff. Porém, outros fatores podem ter tido um papel contribuinte no declínio da incidência, como uma mudança no consumo per capita de álcool total, mudança no padrão de beber e um aumento no número de centros de tratamento do alcoolismo. O enriquecimento obrigatório de alimentos comuns (por exemplo, os grãos) com tiamina também é realizado nos Estados Unidos e no Reino Unido, e está sendo levado em consideração na Itália e na União Européia.

### 9.3 CIRURGIA GASTROINTESTINAL

A maioria dos procedimentos cirúrgicos que conduzem a exclusão de porções da área gastrointestinal são fatores de risco para o desenvolvimento da Encefalopatia de Wernicke, polineuropatia e beribéri. Após a cirurgia, baixos níveis de tiamina e outros nutrientes (como exemplo, niacina, piridoxina, vitamina B12, ferro) podem conduzir a deficiência multivitamínica. Os procedimentos cirúrgicos implicados incluem gastrectomia, gastrojejunostomia, colectomia parcial ou subtotal, ponte de safena gástrica, gastroplastia vertical e terapia com um balão intragástrico. As desordens tratadas com tais procedimentos incluem doença ulcerosa péptica, câncer gástrico, câncer de cólon, colite ulcerativa com megacólon tóxico e obesidade mórbida (índice de massa corpórea de quarenta ou mais). A Encefalopatia de Wernicke se desenvolve, geralmente, dois a oito meses após a realização da cirurgia, principalmente em indivíduos com perda de peso superior a sete quilos por mês. Alguns pacientes desenvolvem a desordem depois de duas semanas do pós-operatório, já outros, a desenvolvem após vinte anos de uma gastrectomia, por exemplo. A ocorrência de Encefalopatia de Wernicke no pós-operatório precoce pode ter como causa a hiperalimentação intravenosa sem suplementação de tiamina, lembrando que o desenvolvimento da Encefalopatia pode estar associada com a mudança recente do hábito dietético do paciente, ou seja, às vezes o paciente já tinha uma relativa deficiência de tiamina que estava oculta e que só após um fator desencadeante veio a se manifestar. Os mecanismos responsáveis pela Encefalopatia de Wernicke após uma cirurgia gastrointestinal incluem a ocorrência

de vômitos, complacência pobre com uma ingesta dietética adequada, a quantidade limitada de alimentos ingeridos, pobre digestão com má absorção dos nutrientes conseqüente à redução na área das mucosas gástrica e duodenal úteis na absorção de tiamina. Devido ao número crescente de pessoas com obesidade mórbida, nos últimos anos, tem aumentado constantemente o número de cirurgias bariátricas, assim como o número de casos publicados de Encefalopatia de Wernicke relacionada a esses procedimentos cirúrgicos. A Encefalopatia de Wernicke conseqüente à cirurgia bariátrica normalmente se manifesta entre quatro e doze semanas do pós-operatório, especialmente em mulheres jovens com vômitos recorrentes. Características neurológicas atípicas são comuns.

#### 9.4 VÔMITOS RECORRENTES OU DIARRÉIA CRÔNICA

Várias desordens gastrointestinais associadas com vômitos recorrentes e diarréia crônica podem resultar na Encefalopatia de Wernicke. Estas incluem estenose pilórica e úlceras pépticas, gastrites drogas-induzidas, cólicas biliares periódicas com vômitos, doença de Crohn, má absorção intestinal primária e obstrução ou perfuração intestinal. Um caso de Encefalopatia de Wernicke relacionada à má absorção devido a uma diarréia persistente induzida pelo lítio foi relatada. Outros exemplos incluem a ocorrência de vômitos durante ataques de enxaqueca, auto-indução de vômitos na anorexia nervosa e vômitos com possível diarréia e desnutrição devido à pancreatite aguda ou subaguda. Uma síndrome peculiar é a ocorrência de náuseas e vômitos persistentes e severos durante a gravidez podendo haver progressão para hiperemese gravídica. A deficiência de tiamina pode ocorrer na gravidez, até mesmo com suplementação de tiamina pré-natal, e, se inadequadamente tratada, a hiperemese gravídica pode conduzir à Encefalopatia de Wernicke, mielinólise pontina central e morte.

#### 9.5 CÂNCER E QUIMIOTERAPIA

A deficiência de tiamina relacionada ao câncer foi primariamente relatada em um

paciente com leucemia mielóide aguda com insuficiência cardíaca que respondeu ao tratamento com tiamina. O Beribéri ou a Encefalopatia de Wernicke ocorrem ocasionalmente em pacientes com câncer nas fases precoce e terminal. Além disso, a malignidade é a desordem subjacente mais comum relacionada à Encefalopatia de Wernicke em crianças. Vários tipos de câncer foram associados com a desordem, incluindo o carcinoma gástrico inoperável, o linfoma Não Hodgkin, leucemia mielomonocítica, linfoma de grandes células B, leucemia mielóide e o transplante alogênico de medula óssea nos quais a deficiência de tiamina foi causada por ausência de sua suplementação durante a nutrição parenteral total. Nesses pacientes, fatores que contribuem para a ocorrência da deficiência de tiamina incluem o seu consumo pelo crescimento rápido das células neoplásicas, a ingesta dietética pobre relacionada à falta de apetite e náuseas, má absorção significativa e o uso de tipos específicos de quimioterapia.

A toxicidade relacionada à interferência com a tiamina foi documentada para algumas drogas quimioterápicas. Para o erbulozole, uma toxicidade dose-limitada foi documentada com 100 mg/m<sup>2</sup> (uma dose a cada três semanas) e 50 mg/m<sup>2</sup> (administração semanal). Com essas doses, os pacientes podem mostrar uma síndrome semelhante à Encefalopatia de Wernicke. Recentemente, uma síndrome relacionada à ifosfamida que pode ser revertida pela administração de tiamina foi relatada. Já que as concentrações de tiamina no sangue não mudavam depois que o erbulozole ou a ifosfamida eram administrados, foi sugerido que essas drogas ou seus metabólitos poderiam interferir com a função da tiamina ou das enzimas do metabolismo intermediário dos carboidratos. Em particular, ambas as drogas podem interferir com a ativação do pirofosfato de tiamina.

## 9.6 DOENÇAS SISTÊMICAS

Muitas doenças sistêmicas, tais como doenças renais, AIDS, doenças febris infecciosas crônicas, tireotoxicose, que afetam a ingesta de tiamina e o seu metabolismo podem predispor os indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento da Encefalopatia de Wernicke. Pacientes que realizam diálise peritoneal e hemodiálise

são suscetíveis à desordem. Os fatores que levam à deficiência de tiamina nesses pacientes são a baixa ingestão da vitamina devido à anorexia e vômitos, sua perda acelerada durante a diálise, a ocorrência de infecções e o uso intravenoso de nutrição parenteral sem adição de tiamina. Alguns pacientes com encefalopatia urêmica têm uma concentração cerebral alta de ácido guanidosuccínico, o que pode ocasionar inibição da enzima transcetolase, e conseqüentemente predispor à Encefalopatia de Wernicke. A diferenciação clínica da Encefalopatia de Wernicke e de outras complicações neurológicas que podem ocorrer nesses pacientes pode ser difícil, assim, qualquer paciente em diálise regular que se apresenta com encefalopatia e sintomas neurológicos inexplicados devem receber tiamina parenteral.

O diagnóstico após estudo de necropsia de Encefalopatia de Wernicke em um paciente com AIDS tratado com zidovudina foi relatado primeiramente em 1987. Em 1991, Butterworth demonstrou evidências da deficiência de tiamina em nove de trinta e nove (23%) pacientes com AIDS, sem evidências clínicas de Encefalopatia de Wernicke. Recentes relatórios confirmam que a doença pode trazer um papel na morbidade e mortalidade associada à AIDS. A caquexia e o estado catabólico característicos da AIDS predis põem à Encefalopatia de Wernicke nesses pacientes. Devido às dificuldades no diagnóstico clínico, a suplementação dietética com tiamina foi recomendada recentemente em todos os casos diagnosticados de AIDS, especialmente onde o acesso para a terapia anti-retroviral é limitado. Vários autores mencionam a possível ocorrência da Encefalopatia de Wernicke após doenças febris infecciosas prolongadas (por exemplo, broncopneumonia de natureza indeterminada). Nesses pacientes, a deficiência de tiamina parece ocorrer devido à exigência aumentada da vitamina, às vezes associada com ingestão oral deficiente.

A Encefalopatia de Wernicke pode estar relacionada à doença de Graves ou à tireotoxicose gestacional associada com a hiperêmese gravídica. Fatores que levam a deficiência de tiamina parecem ser o hipermetabolismo característico da tireotoxicose e, eventualmente, a ocorrência de má absorção devido a vômitos e diarreia.

## 9.7 DEPLEÇÃO DE MAGNÉSIO

O magnésio age como cofator e tem papel crucial na ação catalítica de muitas enzimas, inclusive da transcetolase na via da pentose fosfato e da tiamina pirofosfatoquinase que age na conversão da tiamina em pirofosfato de tiamina. Além disso, sua deficiência severa pode conduzir a uma resposta refratária à reposição de tiamina. Pacientes em terapia diurética em longo prazo ou com ressecção prévia de área intestinal ou doença de Crohn estão sujeitos à hipomagnesemia e podem desenvolver a Encefalopatia de Wernicke. A deficiência de magnésio também pode ter um papel mantenedor da desordem em etilistas crônicos, pacientes com hiperemese gravídica e com hipocloridria.

## 9.8 USO DE DROGAS E SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

Uma deficiência moderada de tiamina pode ocorrer após exposição crônica ao formaldeído, ou a várias drogas tais como fenitoína, cefalosporinas e tetraciclina. Porém, a relevância clínica desta deficiência é incerta. A infusão intravenosa de nitroglicerina em altas doses em seres humanos foi associada com a ocorrência da Encefalopatia de Wernicke, provavelmente causada por um efeito metabólico do diluente álcool etílico e do propilenoglicol no metabolismo da tiamina. A tolazamida um agente hipoglicemiante oral pode causar a desordem em indivíduos suscetíveis com concentrações séricas de tiamina diminuídas.

## 9.9 NUTRIÇÃO NÃO BALANCEADA

Já que as reservas corporais de tiamina são suficientes por até dezoito dias, em um indivíduo saudável, qualquer condição de nutrição desequilibrada que dure duas a três semanas pode conduzir à Encefalopatia de Wernicke. Em indivíduos com estoques deficientes de tiamina, a desordem pode ocorrer mais cedo, particularmente se a dieta for muito rica em carboidratos. Deficiência absoluta de tiamina pode ser o resultado de restrições dietéticas devido a razões econômicas ou

sociopolíticas, recusa alimentar de causa psicogênica (como em pacientes com anorexia nervosa, doença depressiva, ou psicoses esquizoafetivas), jejum prolongado por razões religioso-filosóficas, jejum prolongado para o tratamento da obesidade, greve de fome em prisioneiros políticos, doença de Alzheimer ou negligência em idades avançadas. Deficiência relativa acontece quando a ingesta dietética de tiamina for insuficiente em relação ao estado fisiológico, à ingesta calórica total e à proporção de calorias correspondentes aos carboidratos. Pode acontecer em pacientes com nutrição parenteral total sem reposição adequada da vitamina, em pacientes com hiperalimentação intravenosa com uma porcentagem alta de glicose não equilibrada com doses adequadas de tiamina, ou durante a ingesta dietética oral no período pós-operatório precoce depois de vários dias de nutrição intravenosa sem suplementação adequada da vitamina (síndrome de realimentação). A tiamina da comida pode ser inativada, por exemplo pelo uso regular de antiácidos que podem interferir com a absorção da vitamina, pelo consumo de comidas que contêm tiaminases (como certos peixes crus e moluscos que contêm bactérias ricas em tiaminases), ou o uso regular de quantidades altas de chá, café, nozes que contêm fatores antitiamínicos. Concentrações críticas de sulfatos na comida podem destruir a tiamina e a Encefalopatia de Wernicke foi descrita em cachorros depois da alimentação prolongada com carne rica em sulfato.

## 10 PATOLOGIA

Características macroscópicas e microscópicas dependem da fase e da severidade da Encefalopatia de Wernicke. Em exame histológico, lesões agudas são caracterizadas por congestão vascular, proliferação da micróglia e hemorragias petequiais, com alguma espongirose entre as hemorragias, sem infiltração intersticial de macrófagos e sem proliferação capilar relevante. Lesões crônicas mostram edema de astrócitos, perda mínima de neurônios, diminuição das fibras de mielina, ativação da micróglia, reação astrocitária e vasos proeminentes com edema e hiperplasia.

As lesões acontecem de forma característica, com distribuição simétrica na metade dos casos e englobam estruturas que cercam o terceiro ventrículo, aqueduto e quarto ventrículo. Os corpos mamilares são acometidos na grande maioria dos casos e o tálamo dorso medial, lócus cerúleos, substância cinzenta periaquedutal, núcleos do óculo-motor e núcleos vestibulares são geralmente afetados. Outras áreas às vezes envolvidas incluem a região periaquedutal, o tegmento pontino, a formação reticular mesencefálica, o corpo quadrigeminal posterior, colículo, fórnice, região septal, hipocampo e córtex cerebral. Mudanças histopatológicas típicas afetam áreas específicas do cérebro, bilateralmente, como o núcleo talâmico mediano dorsal, em praticamente todos os pacientes. O verme superior do cerebelo é envolvido em um terço dos casos.

## 11 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sintomas precoces da deficiência de tiamina podem ser vagos e inespecíficos, como episódios freqüentes de cefaléia, fadiga, irritabilidade, desconforto abdominal e diminuição na taxa de crescimento em crianças. Quando a deficiência de tiamina se estabelece por um maior período ou de forma mais severa, pode culminar com o desenvolvimento de uma desordem neurológica aguda, cuja tríade, descrita por Wernicke, consiste em alterações no estado mental, anormalidades oculares e ataxia da marcha.

De acordo com estudos baseados em autopsias, aproximadamente 82% dos pacientes têm estado mental alterado o que se deve, em grande parte dos casos, ao envolvimento do tálamo ou dos corpos mamilares. A apresentação clínica se dá principalmente como um estado confusional global, em que o paciente se encontra profundamente desorientado, apático, indiferente, desatento, com incapacidade para concentrar-se, com déficit de memória imediata e com mínima expressão verbal espontânea. Outros podem apresentar-se com confusão ou agitação, alucinações, e perturbações comportamentais, assemelhando-se a uma desordem psicótica aguda. Lembrando que alguns pacientes, em menor proporção, mostram sinais de abstinência alcoólica, com alucinações, agitação, alteração da percepção e hiperatividade autonômica. Menos que cinco por cento dos pacientes apresentam-se com depressão do nível de consciência, embora o curso clínico naqueles que não recebem reposição de tiamina tende a progredir para estupor, coma e morte. Com a pronta reposição de tiamina, o paciente recobra rapidamente o estado de alerta e a tenacidade.

Anormalidades oculares ocorrem em aproximadamente 29% dos pacientes e são em parte resultado de lesões do tegmento pontino e dos núcleos do abducente e oculomotor. Nistagmo é o achado mais comum, normalmente é horizontal, mas também pode ser vertical. A ocorrência isolada de nistagmos rotatório e vertical é incomum. Também pode haver paralisia ou paresia simétrica ou assimétrica de ambos os retos laterais, sempre bilateralmente, ou de outros músculos oculares, manifestada por diplopia e estrabismo, além de paralisia do olhar conjugado.

Paralisia do olhar vertical isolada, oftalmoplegia internuclear e oftalmoplegia completa são raras. Anormalidades pupilares, como anisocoria ou reação lenta das pupilas à luz também podem ocorrer. Em casos avançados, pode haver perda completa dos movimentos oculares, miose e pupilas não reagentes. Ptose palpebral é incomum. Distúrbios visuais bilaterais como papiledema, às vezes com hemorragia retiniana, podem ser apresentações características.

A ataxia é de marcha e postural, afeta cerca de 23 % dos pacientes e provavelmente resulta de uma combinação de polineuropatia, envolvimento do verme cerebelar e deficiência orgânica vestibular. Os pacientes menos afetados tem uma marcha com base alargada e lenta, com passos curtos. Nos casos mais severos da doença, a postura sem suporte ou mesmo a deambulação podem se tornar impossíveis.

Aproximadamente 19% dos pacientes não têm nenhum dos sintomas da tríade clássica da Encefalopatia de Wernicke à apresentação, embora normalmente um ou mais sintomas apareçam depois no curso da doença. Outros sintomas na apresentação podem ser estupor, principalmente relacionado a danos no tálamo; hipotensão, síncope e taquicardia causadas por um defeito no sistema nervoso simpático eferente; hipotermia, justificada por lesões em hipotálamo posterior e póstero-lateral; ataques epilépticos causados por atividade excessiva do glutamato; perda progressiva de audição, provavelmente secundária a envolvimento talâmico. Neuropatia periférica é um achado comum e tipicamente envolve apenas as extremidades, os pacientes se queixam de início gradual de fraqueza, parestesias e dor que afetam as extremidades distais; em muitos pacientes não há nenhum sintoma de neuropatia, mas o exame físico revela diminuição ou ausência de sensibilidade nas extremidades distais. Evidências de desnutrição proteico-calórica freqüentemente são observadas em pacientes com Encefalopatia de Wernicke, porém, nem todos os pacientes são subnutridos, a Síndrome já foi relatada em pacientes com sobrepeso. O envolvimento cardíaco é raro na Encefalopatia de Wernicke, porém, alguns sinais e sintomas cardiovasculares são comuns e incluem taquicardia, dispnéia de esforço, débito cardíaco elevado e anormalidades no eletrocardiograma, esses reverterem com a administração de tiamina. Pouco se conhece sobre a progressão temporal dos sinais neurológicos da Encefalopatia de

Wernicke. Mais tardiamente, outros sinais podem aparecer como paresia espástica, secundária ao envolvimento do córtex motor ou áreas piramidais; hipertermia, não responsiva a antipiréticos, causada pelo envolvimento de regiões hipotalâmicas anteriores; tônus motor aumentado com rigidez de nuca; discinesias, justificadas por danos a estruturas de áreas do tegmento mesencefálico.

## 12 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Encefalopatia de Wernicke é primariamente clínico. Exames laboratoriais e de imagem podem ser úteis, mas não devem retardar o tratamento. A maior barreira para o diagnóstico é um baixo índice de suspeita quando todos os sintomas da tríade clássica e o etilismo crônico não estão presentes. Além do mais, isso é a exceção, não a regra. Na realidade, todas as características da tríade ocorrem simultaneamente em apenas cerca de um terço dos casos, sendo que confusão mental é o sintoma mais comum, seguido por ataxia da marcha e distúrbios oculares, respectivamente. Os sintomas podem ocorrer mais ou menos simultaneamente. Entretanto, ataxia normalmente precede outros sintomas por poucos dias ou semanas. Ausência de um ou mais dos sintomas clássicos acaba levando ao subdiagnóstico.

Em uma série de casos, tal entidade foi diagnosticada antes da morte em só 26 (vinte por cento) de 131 pacientes cujo cérebro revelava lesões crônicas compatíveis com Wernicke, sendo que a maioria desses pacientes foram atendidos em centros hospitalares durante o último período de suas vidas.

Segundo dados de outro estudo clínico, a tríade clássica descrita por Wernicke, composta por ataxia, oftalmoplegia e distúrbios mentais demonstrou ser incomum, estando presente em cerca de 15% dos casos, sendo que a observação clínica mais comum foi desorientação, presente em 42 % dos 97 casos, seguida por ataxia em 37 % dos casos e déficit de memória em 30 % dos casos, notando ainda que 18,6 % dos pacientes não tinham nenhum sinal clínico referido.

Um estudo piloto que analisou 31 mortes consecutivas relacionadas ao abuso de álcool, dentro de um período de 8 meses, revelou achados de necropsia compatíveis com Encefalopatia de Wernicke em 17 casos. Na análise dos dados clínicos nos prontuários de tais pacientes, o distúrbio do estado mental foi o achado mais comum e os sinais neurológicos (ataxia, oftalmoplegia) estavam presentes em somente 2 dos 17 casos, mostrando que a Encefalopatia de Wernicke pode facilmente ser subestimada como causa de deterioração do estado mental em pacientes etilistas.

Em adultos, estudos de autópsia revelaram uma prevalência mais alta das lesões de Encefalopatia de Wernicke (0,8-2,8%) do que é predito através de estudos clínicos (0,04-0,13%), o que também ocorre em crianças. Particularmente em adultos etilistas crônicos e naqueles com AIDS, o diagnóstico de Wernicke confirmado por autópsia foi perdido através de exame clínico rotineiro em 75-80% de casos. Em crianças, não foram diagnosticados cerca de 58 % dos casos.

Um grupo de estudiosos propôs critérios para o diagnóstico clínico da Encefalopatia de Wernicke em etilistas crônicos, baseando-se na correlação entre achados clínicos e neuropatológicos. A Encefalopatia de Wernicke seria diagnosticada em pacientes que preenchem dois dos quatro critérios de Caine que incluem deficiência dietética, anormalidades do oculomotor, disfunção cerebelar e qualquer alteração do estado mental ou prejuízo moderado da memória. Aplicando esses critérios a uma coorte de 106 autópsias de etilistas crônicos aumentou-se a sensibilidade diagnóstica para Encefalopatia de Wernicke de 22 % usando a tríade clássica, para 85 %. Os critérios de Caine são claramente mais sensíveis que a tríade clássica, mas dada a alta morbimortalidade associada com a desordem, eles não são sensíveis o suficiente, a especificidade é baixa e não é permitido que esses sejam aplicados em não etilistas, nos quais o diagnóstico muitas vezes não é feito por um baixo índice de suspeita. Para maior eficiência diagnóstica é fundamental um alto índice de suspeita em pacientes considerados de risco.

## 12-1 EXAMES LABORATORIAIS

Estudos laboratoriais iniciais são direcionados às possibilidades de diagnóstico diferencial que podem ser identificadas e corrigidas rapidamente. Os seguintes exames podem ser utilizados:

Eletrólitos e glicemia: São usados para excluir desordens metabólicas agudas, como por exemplo, hipoglicemia ou hiponatremia como causas de estado confusional agudo.

Hemograma completo: Importante para descartar processos infecciosos agudos, trombocitose ou eritrocitose que predisõem a trombose e infarto.

Provas de coagulação: Predizem a possibilidade de uma diátese hemorrágica.

Gasometria arterial: Útil para detectar hipoxemia, hipercapnia, acidose ou alcalose.

Pesquisa de substâncias tóxicas no sangue ou urina: Também é rotina nos casos de estado confusional agudo e não deve ser de forma alguma retardada, descarta intoxicação aguda.

Enzimas hepáticas: Levantam ou descartam a hipótese de evidência de abuso de álcool ou disfunção hepática.

A deficiência de tiamina pode ser descoberta acuradamente por medida da atividade da enzima tiamina tanscetolase do eritrócito (ETKA) antes e depois da adição de pirofosfato de tiamina (TPP). Se houver um aumento de 25% da atividade da enzima é estabelecido o diagnóstico de deficiência de tiamina. Esse teste não está freqüentemente disponível, especialmente no setor de emergência. Recentemente, um método de cromatografia líquida de alta performance para a medida dos níveis de tiamina, monofosfato de tiamina e difosfato de tiamina em eritrócitos humanos tem sido descrito. Esse procedimento tem melhor reprodutibilidade, praticabilidade e performance quando comparada a métodos prévios e é apropriado para propósitos clínicos e de pesquisa. A sensibilidade e especificidade destes exames de sangue em pacientes sintomáticos ainda não estão claras. Resultados desses testes não são considerados necessários para o tratamento do paciente, quando houver suspeita diagnóstica, deve ser feita reposição imediata de tiamina.

## 12.2 ELETROENCEFALOGRAMA

Pode ser solicitado se há suspeita de epilepsia. Apenas cerca de metade dos pacientes com Wernicke, geralmente em estágios mais tardios, demonstrarão anormalidades no exame como atividade cerebral moderada difusa com onda lenta.

## 12.3 PROCEDIMENTOS

Punção lombar e análise do líquor: Deve ser seriamente considerada em qualquer paciente confuso com cefaléia e ou febre, particularmente em pacientes idosos, para

excluir uma possível etiologia infecciosa, como meningite e ou encefalite, por exemplo. Pacientes com Síndrome de Wernicke Korsakoff na grande maioria das vezes apresentam a análise do líquor normal com uma proteinorraquia normal ou ligeiramente aumentada em estágios mais tardios, sem pleocitose.

#### 12.4 ESTUDOS DE IMAGEM

Anormalidades na Tomografia Computadorizada (TC) ou na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) foram demonstradas em pequeno número de pacientes com Encefalopatia de Wernicke aguda. A TC pode mostrar anormalidades simétricas, áreas de hipodensidade no diencéfalo, mesencéfalo e região periventricular que aumentam depois da injeção de contraste. Áreas importantes de hemorragia não são freqüentes, mas podem ocorrer. Estes resultados são incomuns em outras desordens, e quando presentes, devem sugerir fortemente o diagnóstico. Porém, a TC é um exame insensível para Encefalopatia de Wernicke, portanto, uma TC normal não exclui o diagnóstico.

A RNM é mais sensível que a TC para detectar lesões agudas periventriculares e diencefálicas e é considerada o melhor exame para a abordagem diagnóstica. Tem uma sensibilidade de apenas 53%, mas tem uma especificidade alta de 93% o que significa que pode ser usada para descartar outras desordens. A RNM tipicamente mostra um hipersinal em T2, bilateralmente simétrico, nas regiões periventriculares do tálamo, hipotálamo, corpos mamilares, região periaquedutal, teto do quarto ventrículo e linha média do cerebelo, lesões da barreira hemato-encefálicas foram vistas nessas regiões em alguns pacientes. O padrão típico das lesões na RNM é observado em apenas 58% dos pacientes. Locais não usuais de lesões incluem regiões corticais e o esplênio do corpo caloso. Atrofia dos corpos mamilares é uma anormalidade relativamente específica em pacientes com lesões crônicas de Encefalopatia de Wernicke. Uma grande diminuição no volume dos corpos mamilares pode ser identificada na RNM de aproximadamente 80 por cento de etilistas crônicos com uma história clássica de Wernicke, e não é notada em etilistas crônicos sem

sinais e sintomas compatíveis com Wernicke. A atrofia dos corpos mamilares pode ser encontrada dentro de uma semana do início da Encefalopatia de Wernicke.

## 12.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As condições que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da Encefalopatia de Wernicke, particularmente quando a história clínica não revela um fator predisponente definido ou quando a resposta clínica à administração de tiamina é duvidosa, incluem hipoxemia, hipercapnia, infecções do SNC, estado pós-ictal, infarto cerebelar, encefalopatia hepática, hipoglicemia, hiponatremia, psicose relacionada ao álcool, demência secundária a traumatismo craniano, delirium, infarto do tálamo paramediano (síndrome do topo da artéria basilar), ventriculoencefalites, síndrome de Miller-Fisher, linfoma cerebral primário, doença de Behçet, esclerose múltipla, doença de Leigh, variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, encefalites paraneoplásicas, hipofosfatemia severa, intoxicação aguda por metil brometo.

## 13 TRATAMENTO

A Encefalopatia de Wernicke é uma emergência médica. Exames diagnósticos não devem retardar o tratamento. Havendo suspeita clínica, a tiamina deve ser repostada imediatamente. Estabelecendo um limiar suficientemente baixo para iniciar o tratamento, todos os pacientes com Encefalopatia de Wernicke receberão tiamina. De forma prática, todos os pacientes com alteração do estado mental, distúrbios oculares e ataxia devem receber tiamina. A via de escolha para tratamento inicial deve ser preferencialmente a parenteral (intramuscular ou endovenosa), já que a absorção intestinal é irregular no alcoolatra e em pacientes subnutridos. É mandatório que a tiamina seja dada antes ou concomitantemente com a administração endovenosa de glicose quando se suspeita do diagnóstico de Wernicke, já que a glicose pode precipitar a desordem em indivíduos com deficiência da vitamina.

Uma recente revisão (Cochrane) indica que não há evidências suficientes de estudos controlados randomizados sobre a dose ótima, frequência, via ou duração do uso da tiamina para profilaxia ou tratamento da Encefalopatia de Wernicke.

Alguns autores sugerem, de forma empírica, que a dose mínima adequada é de 100 mg endovenoso ou intramuscular por cinco dias, seguida de 100 mg via oral diariamente até que o paciente não seja mais considerado de risco.

Entretanto, estudos de Cook, Thompson e colaboradores em etilistas crônicos abordam vários regimes diferentes para pacientes com a desordem ou com risco de desenvolvê-la, preconizando que pacientes com sinais indicativos de Encefalopatia de Wernicke deveriam ser tratados empiricamente com um mínimo de 500 mg de hidrocloreto de tiamina (dissolvido em 100 ml de salina isotônica), que deve ser infundida em 30 minutos, três vezes por dia durante dois a três dias. Quando não há resposta ao fim de três dias, o tratamento deve ser interrompido. Quando uma resposta efetiva é observada, 250 mg de tiamina deve ser dada por via intravenosa ou intramuscular diariamente por mais três a cinco dias ou até a melhora clínica cessar. Doses de tiamina entre 100 mg e 250 mg por dia aparentemente não

restauram os estoques da vitamina, não melhoram os sinais clínicos ou previnem a morte. Dados recentes de um estudo controlado sobre os benefícios terapêuticos da tiamina em pacientes dependentes do uso de álcool sem sinais clínicos aparentes de Encefalopatia de Wernicke indicam que pelo menos 200 mg de tiamina parenteral são necessários para melhorar os sintomas neurológicos. O tratamento profilático, com administração de 250 mg de tiamina diariamente por três a cinco dias consecutivos, deve ser instituído em todos os pacientes etilistas importantes, pobremente nutridos e com sinais clínicos de desnutrição. Deficiências em outras vitaminas e eletrólitos, especialmente magnésio e niacina, também devem ser corrigidos. Já que uma alta ingesta enteral de tiamina não é tóxica, a suplementação por via oral deve se manter por vários meses na dose de 30 mg duas vezes ao dia. Atualmente, a única terapia parenteral de alta potência válida dentro do Reino Unido é o complexo B Pabrinex, que contém 250 mg de tiamina em combinação com riboflavina, piridoxina, nicotinamida e vitamina C. Na Itália, a preparação parenteral de tiamina varia de 2 a 100 mg por ampola. De acordo com as indicações acima, para o tratamento da Encefalopatia de Wernicke, um paciente italiano deveria receber, no mínimo, o improvável número de 15 ampolas por dia (isto é, o número de ampolas por dia para completar a dose de tiamina de 500 mg, três vezes por dia). É altamente previsível, como fixado por Agábio, que a ausência tanto de uma preparação ou fórmula adequada quanto de uma diretriz clara sobre a dosagem e duração do tratamento continuará resultando na prescrição de doses de tiamina que não correspondem à dose julgada efetiva para a Encefalopatia de Wernicke e para a prevenção da Síndrome de Korsakoff.

Victor e colaboradores demonstraram que a recuperação da oftalmoplegia ocorre depois de poucas horas do início da terapia, exceto por um nistagmo residual, fino, horizontal em 60% dos pacientes. A recuperação da ataxia ocorre depois de poucos dias, embora seja incompleta em alguns casos. As alterações no estado mental normalmente melhoram depois de 2 a 3 semanas.

A Encefalopatia de Wernicke tem diversas formas de apresentação clínica e é boa prática médica tratar com tiamina parenteral todos os pacientes que se apresentam em coma ou estado torporoso, hipotermia ou hipertermia de natureza desconhecida,

ou taquicardia e hipotensão refratária de causa desconhecida, independente dos sintomas, particularmente se há um fator de risco conhecido e associado com a desordem. Nesses casos, a demora na instituição da terapêutica pode resultar em dano neurológico permanente ou morte.

A administração de tiamina parenteral é geralmente segura. Reações adversas já relatadas, com freqüências indefinidas, incluem cianose, inquietação, edema angioneurótico, prurido, urticária, hemorragia digestiva, náuseas, sensação de bolo na garganta, fraqueza, edema pulmonar, sudorese, reações anafiláticas ou de hipersensibilidade. Já que os efeitos adversos das vitaminas do complexo B são mais comumente vistos depois de múltiplas aplicações por via endovenosa, a tiamina deve ser dada diluída em 100 ml de salina isotônica ou soro glicosado a 5 % e infundida lentamente, em cerca de 30 minutos. As contra-indicações incluem hipersensibilidade à tiamina ou a qualquer componente da formulação. Na super dosagem podem ocorrer anorexia, cefaléia, insônia, náuseas, irritabilidade, nervosismo, palpitações, tremores, vômitos. É um medicamento de baixo custo e tem uma excelente eficácia.

Pode ser encontrada na forma de comprimidos (50 mg, 100 mg, 200 mg, 500 mg) ou ampolas ( 100 mg/ 2 ml), isolada ou associada a outros elementos do complexo B com formulações que variam nos diversos países. Exemplos de nomes comerciais incluem Apo-Tiamina, Benerva, Betaxin, Plivit B1, Pabrinex, dentre outras. Costuma ter absorção adequada por via oral, apesar de ser inferior à absorção parenteral a qual é rápida e completa. Lembrando que o etanol pode diminuir sua absorção e que dietas com alto teor de carboidratos podem aumentar as exigências da vitamina, assim como a gravidez. A tiamina é encontrada em altas concentrações no cérebro, coração, rins, fígado, atravessa a placenta e passa pra o leite materno (usar com cautela na gravidez e lactação). É excretada na urina como fármaco inalterado e como pirimidina após metabolismo.

Numa avaliação prospectiva acerca da segurança do hidrocloreto de tiamina, aplicou-se 100 mg endovenoso em *bolus* em 989 pacientes consecutivos (1070 doses). Wrenn e colaboradores demonstraram que um dos pacientes teve prurido generalizado (0,93 %) e 11 tiveram reação local transitória (1 a 2 %). Além do mais,

num estudo retrospectivo, Wrenn e Slovis demonstraram que não houve nenhuma reação alérgica significativa em mais de 300000 pacientes tratados com tiamina parenteral. Entretanto, reações anafiláticas ou anafilactóides podem ocorrer ocasionalmente. Particularmente, reações adversas alérgicas sérias podem ocorrer durante ou pouco tempo depois da administração parenteral, principalmente com a administração endovenosa. Essas incluem choque anafilático (raramente fatal), dispnéia e broncoespasmo, rash ou eritema cutâneo.

## 14 PROGNÓSTICO

Particularmente, quando os pacientes com Encefalopatia de Wernicke são inapropriadamente tratados, anormalidades bioquímicas causadas pela deficiência da vitamina podem levar ao dano cerebral irreversível e à morte, sendo a taxa de mortalidade de 10 a 20 % ou podem levar à forma irreversível crônica da Encefalopatia de Wernicke (Síndrome de Korsakoff) em 85 % dos sobreviventes. Uma vez estabelecida, a Síndrome de Korsakoff tem um prognóstico ruim, levando cerca de 80% dos pacientes a uma desordem crônica de memória.

A pronta instituição do tratamento pode modificar o prognóstico da Síndrome de Wernicke-Korsakoff. A recuperação da oftalmoplegia costuma ser completa e ocorre depois de poucas horas do início da terapia adequada com tiamina, exceto por um nistagmo residual, fino, horizontal encontrado em 60% dos pacientes. A recuperação da ataxia ocorre depois de poucos dias, embora só seja completa em cerca de 40% dos casos. As alterações no estado mental normalmente melhoram depois de 2 a 3 semanas, sendo que a recuperação completa se dá em apenas 20 % dos pacientes.

## 15 PREVENÇÃO

É importante notar que, apesar de a tiamina estar naturalmente presente nos cereais utilizados para a produção de farinha, uma grande parte da vitamina é removida durante o processamento e industrialização do produto. A adição de tiamina aos produtos alimentares é um método de suplementação vitamínica que vem sendo adotado por muitos anos em alguns países. O objetivo do enriquecimento ou suplementação com tiamina é reduzir a prevalência de enfermidades relacionadas com a sua deficiência, particularmente a Síndrome de Wernicke-Korsakoff, sendo essa uma medida de saúde pública simples e segura. O enriquecimento é a adição de tiamina a um alimento em quantidades várias vezes superiores à ingesta diária recomendada. No Reino Unido, Canadá e Dinamarca, o enriquecimento é obrigatório. Nos Estados Unidos, o enriquecimento não é obrigatório, mas foram estabelecidas normas e a maior parte da farinha comercializada é enriquecida. Dados demonstram que a deficiência de tiamina praticamente desapareceu de países como o Japão e os Estados Unidos desde a introdução do enriquecimento do arroz e da farinha. O enriquecimento da farinha do pão com tiamina foi iniciado na Austrália em 1991 conseqüente à documentação de altas taxas de prevalência (4,7%) da Síndrome de Wernicke-Korsakoff em vários estudos de autópsia entre 1973 e 1981, em todo o país. Essas foram as mais elevadas taxas registradas em todo o mundo e a maioria dos casos ocorreu em alcoólatras. Em 1991, tornou-se obrigatório na Austrália o enriquecimento da farinha do pão com tiamina (mínimo de 6,4 mg de tiamina por quilograma de farinha). Em um estudo clínico australiano, prontuários de pacientes foram revisados em 17 grandes hospitais públicos durante um período de 4 anos (1993-1996), após a introdução de tal programa. Nos 5 anos após 1991, o número de casos de Encefalopatia-Wernicke nos hospitais em Sydney foi 61% do número referente aos cinco anos anteriores ao ano de 1991. A prevalência caiu para 1,1%. Demonstra-se assim, a validade dessa medida de saúde na diminuição da prevalência da Encefalopatia de Wernicke.

## 16 CONCLUSÃO

A Encefalopatia de Wernicke é a maior complicação neurológica conhecida da deficiência aguda de tiamina, tem uma prevalência considerável e subestimada a nível mundial e cursa com alta morbidade e mortalidade. Está associada principalmente ao etilismo crônico, porém outras condições também podem ser destacadas como cirurgias gastro-intestinais, diarreia crônica, vômitos recorrentes, neoplasias, tratamentos quimioterápicos, doenças crônicas como AIDS, doença renal, tireotoxicose. A tríade clínica descrita por Wernicke consiste em encefalopatia, alterações oculares e ataxia e a ocorrência concomitante de todos os seus componentes consiste na exceção e não na regra. O diagnóstico é eminentemente clínico e sua maior barreira ocorre quando não estão presentes o etilismo e a tríade clínica, o que justifica a grande quantidade de casos não diagnosticados, quando estudos de necropsia são levados em consideração. O tratamento é emergencial, havendo suspeita clínica, tiamina parenteral deve ser instituída imediatamente, com impacto positivo considerável no prognóstico do paciente, diminuindo a morbimortalidade da patologia.

## REFERÊNCIAS

AL-SANOURI I, DIKIN M, SOUBANI AO. Critical care aspects of alcohol abuse. **South Med J**. 2005 Mar;98(3):372-81. Review.

BONIOL S, BOYD M, KORETH R, BURTON GV. Wernicke encephalopathy complicating lymphoma therapy: case report and literature review. **South Med J**. 2007 Jul;100(7):717-9. Review.

CHIOSSI G, NERI I, CAVAZZUTI M, BASSO G, FACCHINETTI F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. **Obstet Gynecol Surv**. 2006 Apr;61(4):255-68. Review.

CIRIGNOTTA F, MANCONI M, MONDINI S, BUZZI G, AMBROSETTO P. Wernicke-korsakoff encephalopathy and polyneuropathy after gastroplasty for morbid obesity: report of a case. **Arch Neurol**. 2000 Sep;57(9):1356-9. Review.

DESJARDINS P, BUTTERWORT RF. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of selective neuronal loss in Wernicke's encephalopathy. **Mol Neurobiol**. 2005;31(1-3):17-25. Review.

DONNINO MW, VEGA J, MILLER J, WALSH M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. **Ann Emerg Med**. 2007 Dec;50(6):715-21. **Epub** 2007 Aug 3. Review.

KUMAR PD, NARTSUPHA C, WEST BC. Unilateral internuclear ophthalmoplegia and recovery with thiamine in Wernicke syndrome. **Am J Med Sci**. 2000 Oct;320(4):278-80. Review.

MARTIN PR, SINGLETON CK, HILLER-STURMHOFEL S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. **Alcohol Res Health**. 2003;27(2):134-42. Review.

ONISHI H, SUGIMASA Y, KAWANISHI C, ONOSE M. Wernicke encephalopathy presented in the form of postoperative delirium in a patient with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: a case report and review of the literature. **Palliat Support Care**. 2005 Dec;3(4):337-40. Review.

ROBINSON K. Wernicke's encephalopathy. **Emerg Nurse**. 2003 Sep;11(5):30-3. Review. No abstract available.

SINGH S, KUMAR A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. **Neurology**. 2007 Mar 13;68(11):807-11. Review.

SECHI G, SERRA A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. **Lancet Neurol**. 2007 May;6(5):442-55. Review.

SELITSKY T, CHANDRA P, SCHIAVELLO HJ. Wernicke's encephalopathy with hyperemesis and ketoacidosis. **Obstet Gynecol**. 2006 Feb;107(2 Pt 2):486-90. Review.

PURVIN V, KAWASAKI A. Neuro-ophthalmic emergencies for the neurologist. **Neurologist**. 2005 Jul;11(4):195-233. Review.

WEIDAUE S, ROSLER A, ZANELLA FE, LANFERMANN H. Diffusion-weighted imaging in Wernicke encephalopathy associated with stomach cancer: case report and review of the literature. **Eur Neurol**. 2004;51(1):55-7. Epub 2003 Nov 21. Review. No abstract available.

TOGAY-ISIKAY C, YIGIT A, MUTLUER N. Wernicke's encephalopathy due to hyperemesis gravidarum: an under-recognised condition. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**. 2001 Nov;41(4):453-6. Review.

GREENBERG DM, LEE JW. Psychotic manifestations of alcoholism. **Curr Psychiatry Rep**. 2001 Aug;3(4):314-8. Review.

TODD KG, BUTTERWORTH RF. In vivo microdialysis in an animal model of neurological disease: thiamine deficiency (Wernicke) encephalopathy. **Methods**. 2001 Jan;23(1):55-61. Review.

KUMAR PD, NARTSUPHA C, WEST BC. Unilateral internuclear ophthalmoplegia and recovery with thiamine in Wernicke syndrome. **Am J Med Sci**. 2000 Oct;320(4):278-80. Review.

TALBOT-STERNT JK, GREEN T, ROYLE TJ. Psychiatric manifestations of systemic illness. **Emerg Med Clin North Am**. 2000 May;18(2):199-209, vii-viii. Review.

# ANEXOS

