

Encefalopatia de Wernicke

Introdução

A encefalopatia de Wernicke (EW) é uma doença neurológica aguda causada pela deficiência de tiamina [1]. Cerca de 80 % dos doentes não são identificados e, em muitos casos, a EW só é identificada pós-morte. O atraso na sua identificação e no tratamento pode ser dramático, pois pode levar a danos neurológicos permanentes, sequelas psiquiátricas e à morte.

Classicamente, a EW foi descrita em pessoas dependentes do álcool, mas há um conhecimento crescente de que outros grupos de doentes, sem história de dependência de álcool, podem sofrer desta patologia. A EW deve ser considerada em doentes com situações que afectem a nutrição, como a hiperémese gravídica ou a seguir à cirurgia bariátrica. Nos homens, o abuso do álcool é a causa mais comum, enquanto, nas mulheres, as causas não alcoólicas são mais comuns [1].

EW refere-se especificamente à doença neurológica aguda causada pela deficiência de tiamina e associada à tríade clássica de sintomas (Tabela). Cerca de metade dos doentes que sobrevivem à EW desenvolvem sintomas neuropsiquiátricos crónicos causados pela deficiência de tiamina, conhecida como síndrome de Korsakoff [1]. Ao contrário da EW, que é reversível com tratamento apropriado, a síndrome de Korsakoff é irreversível e caracteriza-se por amnésia global, confabulação, apatia e alterações cognitivas. Como a progressão de EW para a síndrome de Korsakoff é frequente, a EW é frequentemente designada como síndrome de Wernicke-Korsakoff.

A deficiência de tiamina pode causar outras alterações sistémicas. O beribéri “húmido” afecta o sistema cardiovascular e pode causar insuficiência cardíaca congestiva [1]. O beribéri “seco” refere-se ao dano do sistema nervoso causado pela deficiência de tiamina, incluindo EW e polineuropatia. Embora as formas húmida e seca possam ocorrer no mesmo doente, parece tratar-se de uma ocorrência rara.

Deficiência de tiamina

As necessidades diárias de tiamina dos humanos são de 1 a 2 mg, e as reservas de tiamina no corpo são de 30 a 50 mg. Portanto, uma dieta pobre ou sem tiamina esgota as reservas em 18 a 42 dias [1].

A EW resulta da falta de tiamina, ou vitamina B1, na sua forma bioactiva, o pirofosfato de tiamina (PFT). A deficiência de tiamina perturba o metabolismo celular de várias maneiras e limita a disponibilidade de ATP. Pensa-se que o cérebro seja o principal local de dano devido à enorme necessidade de energia em relação ao resto do corpo [1].

A causa exacta da EW não é ainda clara, mas pode estar relacionada com acidose láctica focal, alteração da barreira hematoencefálica, excitotoxicidade das células neurais, inflamação e quantidades insuficientes de ATP celular [1].

Causas de deficiência de tiamina

A EW é classicamente associada à dependência de álcool, mas também pode ocorrer em outras situações em que a deficiência de tiamina se pode desenvolver [1]. As deficiências de tiamina podem dever-se à ingestão insuficiente, a alterações na absorção, na capacidade de armazenamento, ao aumento do metabolismo ou à perda de tiamina.

Ingestão insuficiente

Pode ocorrer associada à anorexia nervosa, ao jejum religioso e à malnutrição dos idosos; à falta de suplementação com tiamina na nutrição parentérica total; a causas de náuseas e vômitos, como a hiperémese gravídica.

Diminuição da absorção

A tiamina dos alimentos é hidrolisada em tiamina livre pelas fosfatases no lúmen intestinal. A tiamina livre é, por sua vez, absorvida pela mucosa intestinal e convertida em PFT nos eritrócitos e transportada para o fígado, músculo esquelético, coração e rins, onde é armazenada [1].

Patologias que alteram a absorção incluem a doença de Crohn, estenose pilórica, úlcera péptica, diarreia crónica, cirurgia bariátrica e certos procedimentos como o bypass gástrico Roux-en-Y.

Diminuição da capacidade de armazenamento

A tiamina é armazenada principalmente no fígado. Em situações como a insuficiência hepática terminal, associa-se à depleção do armazenamento de tiamina. Este fenómeno pode ser agravado pelo uso regular de álcool [1].

Alterações da alteração da utilização celular da tiamina

A disfunção hereditária da enzima transcetolase que se liga à PFT na via da pentose-fosfato pode resultar em EW, possivelmente pela afinidade alterada dessa enzima à PFT. Quando existe esta alteração, mesmo a suplementação com tiamina pode não ser suficiente [1].

Uso aumentado

Certas situações aumentam o metabolismo ou a perda de tiamina. Uma grande carga de carboidratos, um estado hipermetabólico, como o hipertireoidismo, e certos cancros de crescimento rápido aumentam as necessidades de tiamina e podem causar depleção do armazenamento de tiamina [1].

A hemodiálise ou a diálise peritoneal pode causar perda acelerada de vitaminas hidrossolúveis, como a tiamina. A administração de vitaminas B deve ser considerada em doentes de alto risco, como os doentes em diálise, na realimentação e nos doentes malnutridos.

Síndrome de Korsakoff

A síndrome de Korsakoff define-se como uma alteração desproporcionada da memória em relação a outros aspectos da função cognitiva, resultante da deficiência de tiamina [2]. A síndrome caracteriza-se por uma perda marcada da memória de curto prazo, com perda pequena da memória de longo prazo. A síndrome de Korsakoff segue ou acompanha geralmente a EW, com o padrão típico a emergir quando o estado confusional agudo da EW se resolve. O tratamento rápido da EW com doses adequadas de tiamina pode evitar o desenvolvimento da síndrome de Korsakoff, mas esta não responde ao tratamento com tiamina.

A desorientação no tempo é notória. Outras funções cognitivas estão preservadas na maioria dos doentes ou evidenciam défices menores. A confabulação acompanha o défice de memória nas fases mais precoces, mas torna-se menos evidente após meses ou anos. Podem também aparecer alterações emocionais, como apatia, embotamento emocional ou euforia ligeira, com pouca ou nenhuma reacção aos acontecimentos [2]. O diagnóstico pode ser corroborado por neuroimagem.

Diagnóstico

O diagnóstico de EW é difícil dado que o modo de apresentação é muito variável e os sinais por vezes são subtis ou ausentes.

Sinais clínicos

O diagnóstico de EW é fundamentalmente clínico, baseado na presença da tríade clássica de sintomas. Não há anormalidades laboratoriais nos testes de rotina, nem anormalidades diagnósticas específicas no líquido cefalorraquidiano, em imagens do SNC ou no electroencefalograma [2].

Sintomas clássicos da EW

Estado mental alterado e/ou défice de memória
Nistagmo, oftalmoplegia ou outra alteração do movimento ocular
Ataxia/perturbação do equilíbrio

Caine e col. operacionalizaram o diagnóstico de EW usando a tríade dos sintomas clássicos, acrescentando-lhe a deficiência nutricional:

- Deficiência nutricional
- Sinais oculares
- Sinais cerebelares
- Alteração ligeira da memória ou alteração do estado mental

O diagnóstico de EW necessita de pelo menos 2 desses critérios. Com esses critérios, Caine e col. reportaram uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 99% para o diagnóstico de EW [3].

No entanto, não é rara a ausência de sinais clínicos.

Bioquímica

O PFT, a forma activa de timina, é transportada dos intestinos para os locais de armazenamento pelos eritrócitos. Um teste para a tiamina no sangue total ou nos eritrócitos é muito útil para confirmar a deficiência de tiamina em doentes com suspeita de EW. Esses testes não estão disponíveis em muitos laboratórios e o tratamento não pode ser atrasado à espera dos resultados [1]. A forma ideal seria, quando se suspeita do diagnóstico, colher o sangue antes do tratamento, para depois confirmar o diagnóstico.

Ressonância magnética

A RM pode ser usada para avaliar as anormalidades neurológicas. As áreas cerebrais que se apresentam danificadas variam de pessoa para pessoa [1]. A sensibilidade da RM para detectar

EW é de 53%, mas a especificidade é de 93%. A forma ideal de usar a RM seria antes da administração de tiamina, porque as anormalidades revertem rapidamente após o início do tratamento. No entanto, a necessidade de tratamento urgente torna isso muitas vezes impossível.

É muitas vezes necessário combinar testes para aumentar a probabilidade de fazer o diagnóstico, mas mesmo assim, pode não se conseguir confirmar o diagnóstico. O tratamento da EW começa antes do diagnóstico ser confirmado. Muitos consideram que a reversão dos sinais clínicos após a administração de tiamina é o melhor suporte para um diagnóstico de EW [1].

Tratamento

A EW é uma emergência médica. Dada a progressão rápida da EW, recomenda-se a administração de tiamina em qualquer caso em que haja suspeita de deficiência de tiamina, mesmo antes do diagnóstico seguro ter sido feito [1].

Como a absorção da tiamina pode estar alterada, é necessária a administração parentérica. O risco de efeitos indesejáveis é extremamente baixo: o choque anafilático após uma injeção IV foi observado em 4 casos num milhão de administrações e por via IM em 1 em 5 milhões [4].

Há recomendações diferentes quanto ao modo de administrar a tiamina, mas doentes com suspeita de EW devem ser tratados com pelo menos 500 mg de cloridrato de tiamina, dissolvido em 100 mL de soro fisiológico, em infusão de 30 minutos, 3 vezes por dia, durante 2 a 3 dias. Se não houver resposta após 2 a 3 dias, pode-se suspender. Se houver resposta, deve-se administrar 250 mg IV ou IM diariamente por 3 a 5 dias ou até à melhora clínica parar [2]. Doses de tiamina entre 100 e 250 mg por dia podem não restaurar os níveis necessários, melhorar os sinais clínicos ou impedir a morte. Se nos doentes com EW as doses de tiamina forem insuficientes pode haver danos cerebrais irreversíveis que podem conduzir à morte em cerca de 20% ou à irreversível síndrome de Korsakoff

Prevenção

O tratamento profilático com 250 mg de tiamina IM por dia por 3 a 5 dias consecutivos deve ser usado em todas as pessoas com privação do álcool e em doentes malnutridos [2].

É obrigatório administrar tiamina antes ou simultaneamente com a administração IV de glicose quando se suspeita de um diagnóstico de EW, porque a glicose isolada pode precipitar a doença

[2]. Isto é uma necessidade absoluta em doentes que beberam álcool e se apresentam com hipoglicemia. Além disso, em todos os doentes com aspecto de abuso de álcool crónico e malnutrição, deve ser iniciado imediatamente tratamento com tiamina parentérica enquanto o indivíduo estiver bêbado [2].

Recuperação do tratamento

A recuperação da EW estabelece-se dentro de relativamente pouco tempo. A recuperação da oftalmoplegia dá-se em algumas horas, excepto no nistagmo horizontal fino e residual em 60% dos doentes [2]. A recuperação da ataxia ocorre após alguns dias, embora, em alguns casos, seja incompleta. As alterações do estado mental tendem a ocorrer entre 2 e 3 semanas após o início do tratamento.

A deficiência de outras vitaminas e electrólitos, especialmente a niacina e o magnésio, deve ser corrigida. Como doses entéricas altas de tiamina não são tóxicas, a suplementação de tiamina deve continuar por vários meses, na dose de 30 mg 2 vezes por dia [2].

Referências

1. Kohnke S, Meek CL. Don't seek, don't find: The diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem.* 2021 Jan;58(1):38-46. doi: 10.1177/0004563220939604.
2. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70104-7.
3. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Jan;62(1):51-60. doi: 10.1136/jnnp.62.1.51.
4. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA; Royal College of Physicians, London. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol.* 2002 Nov-Dec;37(6):513-21. doi: 10.1093/alcalc/37.6.513.