

# Síndrome de Wernicke-Korsakoff: Uma Revisão Narrativa

## *Wernicke-Korsakoff Syndrome: A Narrative Review*

Brigite Wildenberg\* , Daniela Pereira\*, Luísa Vale\*, Nuno Madeira\*

### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Wernicke-Korsakoff engloba uma tríade clássica de confusão, ataxia e oftalmoplegia. Foi descrita pela primeira vez por Carl Wernicke. Sergei Korsakoff descreveu um quadro de amnésia associado ao alcoolismo crónico. Murawieff propôs uma etiologia comum para as duas síndromes. Contudo, a tríade completa é uma apresentação incomum, o que leva ao sub-diagnóstico, particularmente em contexto de urgência.

**Objetivos:** Rever a literatura atual sobre a síndrome de Wernicke-Korsakoff, com revisão de aspetos históricos, etiopatogenia, neuropatologia, diagnósticos diferenciais, aspetos clínicos, tratamento e prognóstico. Este artigo pretende contribuir para maior sensibilização para o diagnóstico desta patologia.

**Métodos:** Revisão não-sistemática da literatura através de pesquisa bibliográfica na base de dados *Pubmed* utilizando as palavras-chave “Encefalopatia de Wernicke”, “Síndrome de Korsakoff” e “Síndrome de Korsakoff Alcoólica”.

**Resultados e Conclusões:** A Síndrome de Wernicke-Korsakoff é um quadro neuropsiquiátrico

causado pelo défice de vitamina B1 (tiamina). Embora seja prevalente no alcoolismo crónico, qualquer deficiência nutricional poderá cursar com défice tiamínico. Logo, qualquer elemento da tríade, sendo as alterações do estado mental as mais comuns, associado a um fator de risco nutricional, deverá levantar suspeita clínica. Sintomas mais tardios como a alteração dos sinais vitais (hipotensão, hipotermia e sinais de dificuldade respiratória) não devem afastar a hipótese diagnóstica, devendo entender-se como envolvimento do tronco cerebral por progressão da doença. Deve ser iniciada tiamina parentérica em alta dose em qualquer doente com suspeita de Encefalopatia de Wernicke. Devido às graves sequelas amnésticas, com grande impacto na qualidade de vida, da Síndrome de Korsakoff não tratada e à segurança da tiamina, é preferível iniciar tratamento logo que haja suspeita clínica da Síndrome de Wernicke-Korsakoff. É preferível o sobretratamento, dado o seu perfil de segurança e as sequelas graves amnésticas, com grande impacto na qualidade de vida, da Síndrome de Korsakoff na ausência de tratamento.

**Palavras-Chave:** Encefalopatia de Wernicke; Síndrome de Korsakoff; Síndrome de Korsakoff Alcoólica.

\*Centro de Responsabilidade Integrado de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  [11836@chuc.min-saude.pt](mailto:11836@chuc.min-saude.pt)  
 <https://orcid.org/0000-0003-4706-1276>

Recebido / Received: 13/12/2020 - Aceite / Accepted: 17/01/2022

## ABSTRACT

**Background:** Wernicke-Korsakoff syndrome encompasses the classic triad of confusion, ataxia and ophthalmoplegia. It was first described by Carl Wernicke. Sergei Korsakoff described a case of amnesia associated with chronic alcoholism. Murawieff proposed a common etiology for the two syndromes. However, the complete triad is an unusual presentation, which leads to underdiagnosis, particularly in an emergency context.

**Aims:** To review current literature on the Wernicke-Korsakoff syndrome, with review of historical aspects, etiopathogenesis, neuropathology, differential diagnoses, clinical aspects, treatment and prognosis. This article aims to contribute to a better diagnostic sensitivity of this pathology.

**Methods:** Non-systematic review of the literature available in the PubMed database using the keywords “Wernicke Encephalopathy”, “Korsakoff Syndrome” and “Alcoholic Korsakoff Syndrome”.

**Results and Conclusions:** Wernicke-Korsakoff Syndrome is a neuropsychiatric condition caused by a deficiency of vitamin B1 (thiamine). Although it is more prevalent in chronic alcoholism, any nutritional deficiency may be associated with thiamine deficit. Therefore, any element of the triad, with changes in mental status being the most common, associated with a nutritional risk factor should raise clinical suspicion. Later symptoms, such as the alteration of vital signs (hypotension, hypothermia and signs of respiratory distress) should not

rule out the diagnostic hypothesis, but rather be understood as the progression of the disease, with involvement of the brainstem. High-dose parenteral thiamine should be initiated in any patient suspected of having Wernicke's Encephalopathy. Due to the serious amnesic sequelae, with great impact on quality of life, of untreated Korsakoff Syndrome and the safety of thiamine, it is preferable to start treatment as soon as there is clinical suspicion of Wernicke-Korsakoff Syndrome. The overtreatment is preferable, given its safety profile and avoiding the severe amnesic sequelae, with great impact on the quality of life, of Korsakoff's syndrome in the absence of treatment.

**Key-Words:** Wernicke Encephalopathy; Korsakoff Syndrome; Alcoholic Korsakoff Syndrome.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK) engloba a tríade clássica de confusão, ataxia e oftalmoplegia, embora a tríade não seja necessária para o seu diagnóstico. Em 1881, Carl Wernicke descreveu esta tríade em doentes que entraram em coma; à autópsia foram descritas hemorragias punctiformes da substância cinzenta peri-ventricular e peri-aquedutal (aqueduto de Sylvius): *polioencephalitis hemorrágica superioris*. Seis anos mais tarde, Sergei Korsakoff descreveu a perturbação da memória relacionada com o alcoolismo crónico: *psicose polineurítica*. Finalmente, em 1897, Murawieff propôs que as duas síndromes teriam a mesma etiologia<sup>1</sup>.

Subsequentemente, tem sido apreciada como uma entidade única, a síndrome de Wernicke-

-Korsakoff, com fase(s) aguda(s) – Encefalopatia de Wernicke (EW) – e eventual evolução para defeito cognitivo crónico – a síndrome de Korsakoff (SK).

Estima-se que a tríade só ocorra em cerca de 10% dos doentes, o que dificulta o diagnóstico. Num estudo de autópsias em indivíduos com alcoolismo, só cerca de 33% teriam tido a tríade completa e até 19% não teriam apresentado nenhum sinal da tríade<sup>2</sup>.

Semiologicamente semelhante a outras síndromes, como por exemplo a intoxicação alcoólica aguda (ou de outra substância psicoativa), *delirium tremens*, ou estado de privação de qualquer outra substância, torna difícil o seu reconhecimento, pelo que à autópsia a percentagem de casos de EW é superior (0,8-2,8%), comparativamente à percentagem de diagnóstico clínico de EW nas admissões hospitalares (0,04-0,13%). No entanto, em consumidores de álcool a percentagem de casos aumenta 6 vezes, cerca de 12,5% em autópsias<sup>3</sup>. Tem uma prevalência superior em homens, com um rácio de 1,7:1<sup>4</sup>. Na população pediátrica está mais associada a neoplasias<sup>5</sup>, sendo que o diagnóstico não foi obtido pela observação clínica em 58% dos casos<sup>4</sup>. Segundo os dados recolhidos em autópsias, a EW ocorre em aproximadamente 10% dos doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)<sup>6</sup>.

Não existem dados que consubstanciem faixas etárias ou anos de duração do consumo de álcool propensos ao desenvolvimento da síndrome. A epidemiologia, geralmente, segue a do alcoolismo<sup>4</sup>. Em Portugal, em 2017 o álcool foi responsável por 20,79 DALYs (*Disability Adjusted Life Years*, os anos de vida potencialmente perdidos devido a mortalidade

prematura e os anos de vida produtiva perdidos devido a incapacidade)<sup>7</sup>.

## OBJETIVOS

Rever a literatura atual sobre a síndrome Wernicke-Korsakoff, com revisão de aspetos históricos, etiopatogenia, neuropatologia, diagnósticos diferenciais, aspetos clínicos, tratamento e prognóstico.

## Métodos

Os artigos foram encontrados através do motor de busca eletrónico *Pubmed*. As referências pertinentes para os objetivos estabelecidos foram analisadas e incluídas na revisão da literatura. Foram considerados todos os artigos desde o ano de 1990 até ao tempo presente e a busca foi limitada a artigos escritos em inglês. Os termos usados na busca foram: (*Wernicke Encephalopathy*) OR (*Korsakoff Syndrome*) OR (*Alcoholic Korsakoff Syndrome*).

De um total de 280 artigos, foram considerados relevantes 17 artigos que foram usados nesta revisão. Alguns dos artigos encontrados tinham como referência um capítulo de livro que os autores deste artigo consideraram pertinente para a exploração do tema.

## RESULTADOS

A Síndrome de Wernicke-Korsakoff é causada pela deficiência de vitamina B1 (tiamina), sendo que qualquer doença que resulte em estados nutricionais deficitários constitui um fator de risco para o seu desenvolvimento.

É muito associada ao consumo crónico de álcool, mas também pode estar associada a outros contextos clínicos como: cirurgia gastrointestinal (pode ocorrer logo após 2 sema-

nas; no entanto o risco mantém-se ao longo da vida<sup>1</sup>); deficiências nutricionais e certas dietas; jejum prolongado; anorexia nervosa; diarreia induzida por lítio; cefaleia com vômitos e diarreia crônica; lactentes alimentados com leite adaptado sem tiamina ou com leite materno de uma mãe com aporte insuficiente de tiamina; *hyperemesis gravidarum*; neoplasia gástrica; doença inflamatória intestinal; pancreatite; estenose pilórica; úlcera péptica; oclusão intestinal; doenças sistêmicas: neoplasias (consumo tiamina pelas células neoplásicas, déficit de absorção e anorexia); tuberculose disseminada; SIDA; urêmia; tirotoxicose; transplante de células-tronco; iatrogênica: alimentação parentérica (sem suplementação de tiamina); agentes quimioterapêuticos; altas doses de nitroglicerina endovenosa (ev); tolazamida; depleção de magnésio secundária ao uso crônico de diuréticos; alimentação pós jejum prolongado; hemodiálise crônica; encefalites ou enfartes com afecção dos corpos mamilares<sup>4</sup>. Assim sendo, é um diagnóstico a ter em conta em múltiplas especialidades, para o qual o clínico que faz serviço de urgência precisa de estar sensibilizado.

### Neuropatofisiologia: O Essencial Sobre A Tiamina

A tiamina é uma vitamina hidrossolúvel, absorvida ativamente (quando em concentrações baixas,  $<2\mu\text{M}$ , sendo a absorção ativa a mais afetada em consumidores de álcool) e passivamente (quando em alta concentração luminal) principalmente no jejuno proximal, mas também no duodeno e íleo. Por si só, o álcool pode diminuir a absorção em 50% numa fração dos consumidores excessivos de

álcool sem outros défices nutricionais. Uma dieta pouco nutritiva pode reduzir a absorção tiamínica em cerca de 70%. A tiamina é rapidamente destruída num ambiente alcalino ( $\text{pH}>8$ ) ou com altas temperaturas.

A tiamina no sangue é tipicamente encontrada na sua forma livre, ligada à albumina ou na forma tiamina monofosfato (TMP), sendo que somente a última consegue atravessar membranas celulares. O transporte para dentro do leucócito ou eritrócito, onde se encontra 90% da tiamina no corpo, dá-se por difusão facilitada<sup>8</sup>. As reservas de tiamina (cerca de 30 mg em adulto, com 40% de reserva no tecido muscular) duram cerca de 4-6 semanas, sendo que o consumo tiamínico é de cerca de 2 mg/dia e a dose-diária média recomendada de tiamina para um adulto saudável é de 1,4 mg ou 0,33-0,5 mg por 1000 kcal consumidas<sup>8</sup>. Esta dose é superior em crianças, em doentes críticos, na gravidez e na lactação. Dietas altamente calóricas e ricas em hidratos de carbono aumentam a necessidade de tiamina<sup>4</sup>. De notar que a semivida da tiamina é longa: 9-18 dias<sup>1</sup>, no entanto quando é administrada por via endovenosa tem uma semivida de 96 minutos<sup>8</sup>. É convertida na sua forma ativa, tiamina pirofosfato/bifosfato/carboxilase (TPP) (forma presente em >95% nos animais), pela enzima citosólica tiamina difosfoquinase, no fígado. A cirrose pode reduzir a sua ativação. Esta ainda pode ser convertida em tiamina trifosfato (TTP), envolvida na permeabilidade membrana a iões cloro. As perdas tiamínicas estão aumentadas, em até duas vezes, por diuréticos de ansa, como a furosemida<sup>8</sup>.

As concentrações de tiamina são mais altas, por ordem decrescente, no coração, fígado,

rins e cérebro, tendo o déficit mais impacto no coração e cérebro. A forma ativa serve de cofator numa plêiade de enzimas do catabolismo da glicose-6-fosfato, nomeadamente a transacetolase (via das pentoses), piruvato desidrogenase e alfa-cetoglutarato (ciclo de Krebs), que intervêm em processos como mielinização e produção de aminoácidos e neurotransmissores derivados da glicose (como ácido glutâmico e GABA). A tiamina também parece ter impacto na transmissão sináptica acetilcolinérgica e serotoninérgica, assim como na condução axonal. A primeira alteração bioquímica a ocorrer, após 4 dias da deficiência tiamínica, é uma diminuição da atividade da alfa-cetoglutarato nos astrócitos<sup>4</sup>.

Na fase sintomática da EW, há um aumento da produção do ácido láctico pelos neurónios e astrócitos, com a sua acumulação intracelular, redução do pH, provocando uma acidose láctica focal. As alterações macroscópicas e microscópicas dependem do grau e consequente gravidade da EW. Cerca de 50% dos doentes têm, ao exame anátomo-patológico, hemorragias punctiformes simétricas com descoloração acinzentada e congestão que traduzem a perda de neurónios e estruturas mielinizadas<sup>1</sup>, principalmente na substância cinzenta peri-aquedutal, os corpos mamilares e o tálamo medial (sendo o núcleo talâmico dorsal medial afetado em cerca de 100% dos doentes)<sup>4</sup>.

Uma deficiência aguda de tiamina provoca disfunção mitocondrial e oxidativa, com aumento dos lactatos astrocitários e óxido nítrico, com disfunção endotelial, fragmentação do ácido desoxirribonucleico nas células neuronais, produção de radicais livres, citocinas e

consequente disfunção da barreira hematoencefálica.

Um valor baixo de tiamina poderá ser assintomático, sendo que não há nenhum valor de referência a partir do qual se comece a desenvolver sintomatologia. Os sintomas iniciais gastroenterológicos da deficiência de tiamina são atraso no esvaziamento gástrico, náuseas, vômitos e obstipação devido à dilatação jejunal e megacólon.

Os doentes que sofrem de alcoolismo e malnutrição muitas vezes também têm deficiência de magnésio, um cofator essencial no funcionamento das enzimas dependentes de tiamina<sup>8</sup>.

Variantes nos genes SLC19A2 (*solute carrier family 19 member 2*), SLC3A3 (*solute carrier family 1 member 1*) e TKTL1 (*transketolase-like 1*, no cromossoma X) têm sido associadas às suscetibilidades individuais diferentes para a síndrome Wernicke-Korsakoff<sup>1</sup>.

### Aspetos Clínicos

Relembramos que a SWK é uma síndrome constituída pela fase aguda de Encefalopatia de Wernicke (EW), cuja sintomatologia está descrita no Quadro I, e eventual evolução para defeito cognitivo crónico, com amnésia anterógrada grave e confabulação, a síndrome de Korsakoff (SK). No entanto, a SK pode ocorrer sem a presença de sinais e sintomas de EW<sup>8</sup>.

A EW é uma síndrome aguda que necessita de tratamento emergente para prevenir a morte ou progressão para a SK<sup>8</sup>. Esta última é caracterizada pelo dano irreversível na memória, condicionando amnésia retrógrada e anterógrada - a mais afetada. O déficit mnésico afeta em maior grau a memória declarativa (em

particular a episódica, mais que a semântica, o que ajuda a diferenciar de doentes com demência, em que a memória semântica se encontra mais afetada). Esta síndrome é associada a confabulação e memórias falsas involuntárias, como resposta às lacunas mnésicas. Apesar do sintoma cardinal da SK ser amnésia, também ocorre disfunção executiva, com aumento da latência de resposta, diminuição da memória de trabalho e prejuízo na alternância de tarefas, mas também alterações afetivas e apatia<sup>9</sup>.

Relativamente à tríade clássica (Quadro I), é importante lembrar que é uma apresentação incomum, o que leva ao subdiagnóstico da síndrome, particularmente em contexto de urgência. Os sintomas iniciais da deficiência de tiamina subclínica podem ser bastante diversificados, incluindo cefaleias, desconforto epigástrico, humor disfórico e fadiga, e nas crianças, um declínio na curva de crescimento<sup>10</sup>. As alterações do estado mental manifestam-se por desorientação, hipoprosexia, diminuição da resposta a estímulos e lesões amnésticas<sup>11</sup>.

A outra componente da tríade, anormalidades oculomotoras, engloba nistagmo horizontal, o mais comum, mas também as seguintes: paralisia do reto lateral (usualmente assimétrica), alteração no olhar conjugado, oftalmoplegia internuclear, anisocória/miose, dissociação das reações pupilares (ausência de reflexo fotomotor, mas acomodação presente, mais conhecida como pupilas de Argyll Robertson), hemorragia retiniana e papiledema. Esta sintomatologia resulta de lesões nos núcleos oculomotor, *abducens* e vestibular. A oftalmoplegia completa é rara. Sendo a alteração do estado de consciência o sintoma

mais comum, o segundo mais frequente envolve as anormalidades oculomotoras supra-citadas.

O último elemento da tríade, a ataxia da marcha, pode variar desde alterações ligeiras à ausência de capacidade de deambulação. Caracteriza-se por uma marcha de base larga, sem ataxia dos membros superiores (ao invés da degeneração cerebelar alcoólica). Resulta da combinação de patologia cerebelosa, paralisia vestibular e polineuropatia<sup>4</sup>.

A presença de outros sintomas, como hipotensão, hipotermia e coma, deve aumentar a suspeição clínica e não afastar a hipótese diagnóstica, já que podem indicar progressão da doença, com envolvimento de outras estruturas como o tronco cerebral<sup>11</sup>, sendo que estes sintomas mais tardios variam desde estupor (lesão no tálamo), neuropatia periférica (fraqueza muscular distal, diminuição da propriocepção e sensibilidade vibratória/palestesia), hipotermia (envolvimento do hipotálamo posterior), convulsões epiléticas (excesso de atividade glutamatérgica), hipoacusia progressiva (provavelmente secundária ao envolvimento talâmico), síncope, hipotensão (envolvimento do tronco cerebral), insuficiência cardíaca (alterações no fluxo eferente simpático ou beribéri coexistente), hipertermia (que não cede a antipiréticos, por envolvimento das regiões hipotalâmicas anteriores), aumento do tônus muscular e parésia espástica (secundária ao envolvimento do córtex motor e vias piramidais), aumento do tônus motor e rigidez lombossagrada, discinésias coreicas (envolvimento do áreas tegmentais mesopontinas) e coma (envolvimento do tronco cerebral)<sup>4</sup>.

### Quadro I. Tríade clínica da Encefalopatia de Wernicke (adaptado de G. P. Sechi<sup>4</sup>).

<b>Encefalopatia</b>
-Desorientação -Indiferença -Hipoprosexia -Diminuição do nível de consciência -Lesões mnésicas
<b>Anormalidades oculomotoras</b>
-Nistagmo horizontal, muitas vezes acompanhado de vertical e rotatório -Paralisia do reto lateral, usualmente assimétrica -Alteração no olhar conjugado -Oftalmoplegia internuclear -Anisocória/miose -Dissociação das reações pupilares (ausência de reflexo fotomotor, mas acomodação presente – pupilas de Argyll Robertson) -Hemorragia retiniana -Papiledema
<b>Ataxia/disfunção cerebelar</b>
-De marcha, base larga
<b>Outros</b>
-Estupor, neuropatia periférica, hipotermia, convulsões epiléticas, hipoacusia progressiva, síncope, hipotensão, insuficiência cardíaca, hipertermia, aumento do tônus muscular, parésia espástica, aumento do tônus motor e rigidez lombossagrada, discinésias coreicas e coma

Relembrando que sendo o achado mais comum a alteração do estado de consciência, em até 82% dos doentes, (desde apatia a, mais raramente, coma), o diagnóstico diferencial acaba por ser amplo, nomeadamente processos infecciosos, convulsões, intoxicação, alterações metabólicas e processos que atuam no Sistema Nervoso Central, como acidente vascular cerebral, trauma cranioencefálico e lesões ocupantes de espaço, listados no Quadro II<sup>10</sup>.

### Quadro II. Diagnóstico diferencial médico da Encefalopatia de Wernicke (adaptado de Shirshendu Sinha<sup>11</sup>).

<b>Drogas e toxinas</b>
-Medicação (opióides, hipnóticos sedativos, anti-psicóticos, lítio, relaxantes musculares, anti-histamínicos, polifarmácia) -Drogas de abuso (etanol, heroína, alucinogénios) -Estados de privação (etanol, benzodiazepinas)
<b>Efeitos adversos medicamentosos</b>
-Hiperamoniémia secundária à iatrogenia do ácido valpróico -Estado confusional secundário à iatrogenia das quinolonas -Síndrome serotoninérgico
<b>Sépsis/Infecção</b>
<b>Distúrbios metabólicos</b>
-Distúrbios hidroeletrólíticos (com aumento/diminuição): sódio, cálcio, magnésio, fosfato -Distúrbios endócrinos (com aumento/diminuição hormonas): tiróide, paratiróide, pâncreas, hipófise, suprarrenal -Hiper/hipo glicémia -Estado hiper/hipo osmolar -Erros congénitos do metabolismo: porfiria, doença de Wilson
<b>Lesões cerebrais</b>
-Infecção no Sistema Nervoso Central -Crises epiléticas, especialmente <i>status epilepticus</i> não convulsivo -Traumatismo cranioencefálico -Encefalopatia hipertensiva
<b>Falência orgânica sistémica</b>
-Cardíaca, renal, hepática

Notar que a presença de infeção não exclui a possibilidade diagnóstica de SWK e inclusive pode ser um fator precipitante<sup>11</sup>.

O défice de tiamina pode dar origem a outras síndromes como beribéri (envolvimento cardiovascular, com duas formas, uma com edema, mais comum, com insuficiência cardíaca e ortopneia e outra rara, sem edema, caracterizada por hipotensão e acidose láctica) e síndrome de Marchiafava-Bignami: cursa com alteração do estado mental, ataxia, alte-

ração do humor (depressivo/elação), psicose (paranóia), disartria, sintomas piramidais, alterações mnésicas e convulsões; com o tempo, evolui para demência, agrafia unilateral, apraxia de membros e hemialexia (inabilidade de ler palavras no hemisfério visual na ausência de hemianópsia).

Outras causas possíveis para a ataxia e oftalmoplegia que indicam disfunção cerebelosa são as mesmas listadas no Quadro II, sendo possível também outras doenças autoimunes, como esclerose múltipla; polirradiculoneuropatias; cefaleias e síndrome vertiginosa<sup>12</sup>.

Em doentes com alcoolismo crônico, a intoxicação alcoólica e *delirium tremens* (sintomas com um pico 10-30 horas, persistindo por 40-50 horas desde a última bebida: cursa com hiperatividade, ansiedade, tremor, febre ligeira, taquicardia, hipertensão, diaforese, náuseas e vômitos, convulsões, alucinações auditivas e visuais) podem, com a clínica comum de ataxia e as alterações do estado de consciência, mascarar a SWK<sup>13,14</sup>.

### Diagnóstico

A SWK é um diagnóstico essencialmente clínico, não existindo nenhum teste, laboratorial ou imagiológico que se revele confirmatório. Na maioria dos hospitais os níveis de tiamina não podem ser detetados com a rapidez suficiente para obter uma pista diagnóstica antes de iniciar o tratamento com tiamina, pelo que a resposta ao tratamento parentérico com tiamina constitui um dos pilares essenciais do diagnóstico<sup>12</sup>.

Os critérios de Caine, publicados em 1997, permitem o diagnóstico da síndrome se  $\geq 2$  critérios de 4 (deficiências nutricionais;

anormalidades oculomotoras; disfunção cerebelosa; alteração do estado mental/déficé mnésico moderado). Apesar de só estarem validados para doentes dependentes do álcool, a *European Federation of Neurological Societies* recomenda o seu uso, independentemente do consumo de álcool. Os critérios de Caine aumentam a sensibilidade diagnóstica, comparativamente à tríade clássica de 2 para 85%<sup>15</sup>.

Há evidência limitada que suporte o recurso a eletroencefalograma (poderá mostrar ondas lentas ligeiras a moderadas) ou à análise do líquido cefalorraquídeo (poderá haver um aumento do nível proteico nas fases finais da doença), no entanto poderão ser úteis para excluir infeção<sup>2</sup>.

Os estudos de imagem não são recomendados para o diagnóstico mas são úteis na exclusão de diagnósticos diferenciais.

A Ressonância Magnética (RM) é preferível à Tomografia Computorizada, com especificidade de 93% para a EW, mas com 53% de sensibilidade<sup>16</sup>.

As alterações na RM descritas são áreas de hiper-sinal em T2 e FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), hipo-sinal em T1, e alterações à difusão, simétricas em redor do aqueduto e III ventrículo, com a sua dilatação e no tálamo médio (responsáveis pelas lesões mnésicas da EW), medula oblonga dorsal, área tectal e corpos mamilares<sup>17</sup>.

Lesões atípicas, usualmente em casos não relacionados com o álcool, incluem alterações no cerebelo, verme, núcleos dos nervos cranianos, núcleos rubros, núcleos dentados, núcleos caudados, esplénio e córtex cerebral (este associado a pior prognóstico)<sup>11</sup>.



O envolvimento do corpo caloso deve levantar suspeita da doença de Marchiafava-Bignami<sup>2</sup>, cuja clínica está descrita na secção “Aspetos Clínicos”.

### Tratamento

O tratamento envolve a administração precoce de tiamina (vitamina B1), dado que é relativamente pouco onerosa e segura (com efeitos adversos raros e boa tolerância, independentemente da via de administração, dado ser uma vitamina hidrossolúvel excretada na urina), sendo que este ato pode prevenir a progressão para a SK<sup>18</sup>.

No entanto, ainda não há consenso quanto à dose ideal a administrar, frequência diária e a duração do tratamento, assim como a via de administração consoante a etiologia. A recomendação tradicional é tiamina parentérica 100 mg/dia. No entanto, alguns estudos recomendam doses superiores em doentes que sofrem de alcoolismo crónico. A via intravenosa é preferível à intramuscular<sup>9</sup>.

Os estudos de farmacocinética documentaram que a semivida da tiamina é de 96 minutos, logo a administração 2 ou 3 vezes ao dia permitirá uma maior biodisponibilidade que uma dose única. A *European Federation of Neurological Societies* recomenda infusão ev de 200 mg de tiamina, diluída em 100 mL de soro salino ou glicosilado 5%, dados por 30 minutos, 3 vezes ao dia<sup>2</sup>.

O *Royal College of Physicians* recomenda 500 mg intravenosa 3 vezes ao dia, por pelo menos 3 dias, no mesmo esquema de diluição anteriormente referido. Se não houver resposta adequada, deverá ser cessado o tratamento.

É aconselhado administrar a tiamina antes ou durante a administração de glicose para evitar a exacerbação sintomática. No entanto, muitas causas de défice de tiamina também cursam com hipoglicémia, pelo que adiar a reposição da glicose poderá levar a coma e morte. Deverá ser pedido o doseamento de magnésio e suplementado por via oral ou parentérica nos casos de hipomagnesémia<sup>19</sup>.

O internamento é recomendado para a estabilização da EW aguda. Após a alta, os doentes deverão manter tiamina oral profilática no regime de ambulatório, 100 mg, 3 vezes ao dia, sendo esta recomendação baseada somente na prática clínica<sup>12</sup>.

Outra maneira de prevenir a EW é a fortificação alimentar, e uma dieta rica em carne de porco (melhor fonte de tiamina), sementes de girassol e legumes; evitar sushi, já que o peixe cru contém tiaminases, que clivam a tiamina, no entanto são termolábeis, pelo que deixam de estar ativas quando o peixe é cozinhado. Por outro lado, o ácido tânico e cafeínico são tiaminases termorresistentes, estando presentes no café, chá, mirtilos, couves de Bruxelas e couve roxa<sup>8</sup>.

O doente que sofre de alcoolismo deverá ser referenciado a programas de dependência de álcool, com aconselhamento e reabilitação.

Os sintomas oculares respondem bem ao tratamento, com uma resolução rápida do nistagmo horizontal e recuperação completa em dias-semanas na maioria dos doentes com paralisia do olhar horizontal e vertical e ptose. No entanto, o nistagmo horizontal pode permanecer de uma maneira subtil por meses em até 60% dos doentes.

A ataxia de marcha tem uma recuperação mais tardia, embora possam permanecer com sequelas residuais. As alterações do estado mental e a encefalopatia aguda remitem gradualmente, mas défices neurológicos persistentes são comuns.

Sintomas neurocognitivos ligeiros como apatia e confusão respondem bem ao tratamento. Por outro lado, a memória e a dificuldade de aprendizagem mostram parca recuperação, sendo que muitos doentes ficam com amnésia irreversível da SK<sup>18</sup>.

## CONCLUSÕES

Em suma, estando a tríade clássica ausente na maior parte dos casos, a Síndrome de Wernicke-Korsakoff permanece subdiagnosticada, e embora esteja mais associada ao alcoolismo crónico, qualquer deficiência nutricional é um potencial fator etiológico do défice de tiamina. Altas doses de tiamina por via parentérica devem ser iniciadas em qualquer doente com suspeita clínica, tendo em conta o seu perfil de segurança, sendo preferível o sobretreamento, dado as sequelas graves da Síndrome de Korsakoff.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Dr. Ricardo Gaspar Pires a leitura crítica e comentários ao presente manuscrito.

## Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

## Fontes de Financiamento / *Funding*:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

## BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES*

1. Chandrakumar A, Bhardwaj A, T'Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2019;30(2):153–62.
2. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-Syndrome: Under-Recognized and Under-Treated. *Psychosomatics.* 2012;53:507–16.
3. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010;17(12):1408–18.
4. Sechi G Piet, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6:442–55.
5. Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 1999;20(4):289–94.
6. Larsen T, Dragu D, Williams M. Wernicke's Encephalopathy: An Unusual Consequence of the Acquired Immune Deficiency Syndrome—Case Report and Literature Review. *Case Reports in Medicine.* 2013;2013:1-4.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2017. Available from: <http://www.healthdata.org/> [Accessed 23rd September 2020].

8. Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39(5):503–20.
9. Daroff RB. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition (2nd Ed.)*. Neurology. 1989;39(7):1008–1008.
10. Arts NJM, Walvoort SJW, Kessels RPC. Korsakoff's syndrome: A critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2875–90.
11. Sinha S, Kataria A, Kolla B, Thusius N, Loukianova L. Wernicke Encephalopathy—Clinical Pearls. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019;94(6):1065-1072.
12. 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;50(6):715–21.
13. Sharp C, Wilson M, Nordstrom K. Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *The Journal of Emergency Medicine.* 2016;51(4):401-404.
14. Thomson AD, Marshall JJ, Bell D. Time to act on the inadequate management of Wernicke's encephalopathy in the UK. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(1):4–8.
15. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *Neurol Pract.* 2004;75(III):iii16–21.
16. Caine D, Halliday G, Kril J, Harper C. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1997;62(1):51-60.
17. Ogershok PR, Gallogly M, Nestor S, Brick J. Wernicke encephalopathy in nonalcoholic patients. *Am J Med Sci.* 2002;323(2):107–11.
18. Ropper A, Samuels M, Klein J. Chapter 41. Diseases of the Nervous System Caused by Nutritional Deficiency. In: *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 10th ed. McGraw Hill; 2014. p. 1161–85.
19. Thomson A. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol and Alcoholism.* 2002;37(6):513-521.