

**Síndrome de Wernicke-Korsakoff associada ao álcool**

**Wernicke-Korsakoff syndrome associated with alcohol**

DOI:10.34119/bjhrv3n6-237

Recebimento dos originais: 23/11/2020

Aceitação para publicação: 13/12/2020

**Nathalia Dias Galvão**

Ensino Superior Incompleto em Medicina

Instituição: UNITPAC – 8º período

Endereço: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos – UNITPAC, Av.

Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO

E-mail: nathalianathgalvao@gmail.com

**Isadora Munaretto Reolon**

Ensino Superior Incompleto em Medicina

Instituição: UNITPAC – 8º período

Endereço: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos - UNITPAC; Av.

Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO

E-mail: isamunaretto@hotmail.com

**Marcela Barbosa Hércules**

Ensino Superior Incompleto em Medicina

Instituição: ITPAC Palmas – 7º período

Endereço: Quadra 202 Sul, Rua NS B, conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO,

77001-036

E-mail: marcela\_barbosa.hercules@hotmail.com

**Armando Gabriel Machado Arruda**

Ensino Superior Incompleto em Medicina

Instituição: FAHESP/IESVAP – 6º período

Endereço: R. Evandro Lins e Silva, nº 4435 - Sabiazal | Parnaíba - PI CEP: 64212-790

E-mail: gabriel123mac@gmail.com

**Maria Eugênia Caires Santos**

Ensino Superior Incompleto em Medicina

Instituição: UNITPAC – 8º período

Endereço: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos - UNITPAC; Av.

Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína – TO

E-mail. mariaeugeniacs@outlook.com

**Mariana Costa Teixeira**

Ensino Superior Incompleto em Medicina

Instituição: ITPAC Palmas – 7º período

Endereço: Quadra 202 Sul, Rua NS B, conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO,

77001-036

E-mail: maricostateixeiraa@outlook.com

**Graziely Marques Lima**

Ensino Superior Incompleto

Instituição: Universidade Nove de Julho – 7º período

Endereço: Avenida Dom Jaime de Barros Câmara, 90; Bairro Planalto; São Bernardo do Campo-SP; CEP: 09895-400

E-mail: grazielymarqueslima@outlook.com

**Mario de Souza Lima e Silva**

Doutorado em biologia molecular pela Universidade Luterana do Brasil

Instituição: Professor de Anatomia humana, neuroanatomia e comparativa no UNITPAC

Endereço: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos - UNITPAC; Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína – TO

E-mail: mariobioufg@gmail.com

**RESUMO**

A Síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK) caracteriza-se por uma amnésia anterógrada com um estado de distúrbio mental, marcha atáxica e nistagmo sendo causada por uma deficiência de tiamina, encontrada principalmente em alcoólatras e pessoas desnutridas. O álcool interfere ativamente no processo de absorção gastrintestinal, reduzindo a ativação da tiamina e o também o estoque de tiamina hepática. Como a tiamina é necessária nos mecanismos de condução axonal dos neurônios, a falta da mesma por volta de três semanas é suficiente para gerar danos neurológicos. Na SWK, as lesões são tipicamente simétricas e próximas ao plano mediano. Relacionando as manifestações clínicas com as lesões, o paciente apresenta: amnésia anterógrada e confabulação (corpos mamilares), alteração do estado de consciência (regiões talâmicas mediais), marcha atáxica (cerebelo), oftalmoparesia (nervo VI e VIII) e nistagmo (complexo nuclear vestibular, cerebelo, tegmento pôntico e o fascículo longitudinal medial. O tratamento é feito à base de tiamina endovenosa que se for aplicada precocemente pode reverter algumas manifestações clínicas.

**Palavras-chave:** Síndrome de Wernicke-Korsakoff, Tiamina, Álcool.

**ABSTRACT**

Wernicke-Korsakoff Syndrome (SWK) is characterized by an anterograde amnesia with a state of mental disorder, ataxic gait and nystagmus being caused by a thiamine deficiency, found mainly in alcoholics and malnourished people. Alcohol actively interferes with the gastrointestinal absorption process, reducing the activation of thiamine and also the hepatic thiamine supply. As thiamine is necessary in the axonal conduction mechanisms of neurons, the lack of it around three weeks is sufficient to generate neurological damage. In SWK, lesions are typically symmetrical and close to the median plane. Relating the clinical manifestations to the lesions, the patient presents: anterograde amnesia and confabulation (nipple bodies), altered state of consciousness (medial thalamic regions), ataxic gait (cerebellum), ophthalmoparesis (nerve VI and VIII) and nystagmus (nuclear complex) vestibular, cerebellum, pontic tegmentum and medial longitudinal fasciculus. Treatment is based on intravenous thiamine which, if applied early, can reverse some clinical manifestations.

**Keywords:** Wernicke-Korsakoff syndrome, Thiamine, Alcohol.

## **1 INTRODUÇÃO**

A síndrome de Wernicke-Korsakoff é a complicação neurológica mais conhecida da deficiência de tiamina (vitamina B1). A locução atribui a duas determinadas síndromes, descrevendo estágios diferente do distúrbio. A encefalopatia de Wernicke (WE) é uma síndrome aguda que exige tratamento de urgência para prevenir morte e comorbidades neurológicas, enquanto a síndrome de Korsakoff (KS) relata um estado neurológico crônico, muitas vezes em decorrência da WE. A intoxicação alcoólica aguda está associada a uma série de complicações, incluindo acidentes, mortes no trânsito, violência doméstica, homicídio e suicídio. A dependência do álcool também é uma doença crônica, associada à desnutrição, trauma e uma ampla variedade de distúrbios do sistema nervoso central. As complicações neurológicas crônicas do abuso de álcool são revisadas aqui. As síndromes de abstinência do álcool são discutidas separadamente.

Em vista disso, essa pesquisa tem como fito descrever a clínica, a fisiopatologia e o tratamento da Síndrome de Wernicke-Korsakoff associada a uso de álcool.

## **2 METODOLOGIA**

O trabalho tem como fito descrever as manifestações clínicas da doença relacionadas ao uso de álcool, além do tratamento e prognóstico. Metodologia: Trata-se de uma revisão de literatura, obtida através de artigos científicos nas bases de dados do PubMed, MedLine, SCIELO e UpToDate.

## **3 REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1 ETIOPATOGENIA - GABRIEL**

Alcoolismo crônico, cirurgia bariátrica, drogas e compostos químicos, déficit de magnésio, diálise, má nutrição, quimioterapia e cancro, SIDA e vômitos recorrentes, essas são algumas das etiopatogenias da síndrome de Wernicke-Korsakoff, sendo a causa mais conhecida e com mais relação o alcoolismo crônico. Este último motivo causa uma deficiência de tiamina (B1) muito grande, gerando sinais e sintomas neuropsiquiátricos, essa vitamina é necessária para todos os tecidos e é encontrada em concentrações mais altas principalmente no músculo esquelético, fígado, rins, coração e cérebro<sup>11</sup>.

### **3.2 FISIOPATOLOGIA – NATH**

As lesões da síndrome são em sua maioria simétricas e se localizam próximas ao plano mediano. Havendo lesão em corpos mamilares é interrompido o circuito de Papez, responsável

por formar novas memórias, causando assim amnésia anterógrada e um estado confusional. Quando ocorre lesão nos dois tálamos, típico dessa encefalopatia também, há alterações no estado de consciência e atenção que podem apresentar-se desde a sonolência até coma, pois apresenta ligação com o sistema reticular ativado ascendente, responsável pelo estado de vigília. Quando há uma deficiência prolongada de tiamina pode ocorrer uma degeneração do córtex cerebeloso que começa nas porções mais anteriores do cerebelo e progride para regiões mais posteriores. Assim, como o cerebelo tem regulação direta com a postura e os movimentos estereotipados, lesões nessas áreas geram uma ataxia axial e de marcha.<sup>10</sup>

### 3.3 RELAÇÃO COM ALCOOL – NATH

Nos usuários crônicos de álcool a deficiência da tiamina é bem comum e se dá por vários fatores, são eles: deficiência em sua ingestão, diminuição da conversão de tiamina em tiamina pirofosfato (forma ativa), diminuição da capacidade de estoque hepático, inibição intestinal na presença de álcool no lúmen intestinal proximal, prejuízo da absorção de tiamina decorrente de alterações nutricionais no usuário de álcool<sup>13</sup>.

A absorção de tiamina é prejudicada pela deficiência nutricional e pelo álcool, dificultando o tratamento de alcoolistas. A situação é frequentemente agravada pela doença hepática subjacente, que leva à redução dos estoques corporais e à diminuição do metabolismo de tiamina. A disfunção hepática pode também acentuar os efeitos tóxicos do álcool sobre o cérebro, possivelmente através de um desequilíbrio no metabolismo dos aminoácidos<sup>10</sup>.

Dessa maneira, a déficit de tiamina pode gerar acarretar em uma neuropatia periférica, cardiomiopatia e síndrome de Wernicke Korsakoff. Assim, como medida preventiva, 100mg de tiamina oral por dia deve ser administrada a todos adultos que bebem exageradamente e de forma contínua. Em pacientes alcoólatras hospitalizados, é de suma importância a suplementação de tiamina antes ou junto com a infusão de soro glicosado para evitar a precipitação da encefalopatia de Wernick. Além disso, pacientes em abstinência também recebem 100mg diariamente<sup>6</sup>.

### 3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS – MARCELA

A síndrome de Wernicke-Korsakoff na fase aguda é caracterizada pela tríade clássica composta por oftalmoplegia, ataxia e distúrbios mentais e de consciência. Em sua fase crônica, esta condição neuropsiquiátrica pode causar sérios problemas cognitivos, com grave comprometimento de memória<sup>10</sup>. As patologias oftalmológicas consistem em nistagmo, horizontal ou vertical, paresia ou paralisia dos músculos retos externos e do olhar conjugado, sendo comum

evidenciar diplopia e estrabismo convergente. Em estágios avançados da doença, também, pode ocorrer miose e não reatividade pupilar. Pode ocorrer discreta hemorragia retiniana, mas papiledema é raro<sup>12</sup>.

A ataxia é de marcha e de postura, podendo ser desde uma lentidão de marcha até a dificuldade ou impossibilidade de deambulação ou de uma postura sem um suporte. Se cessado o consumo de álcool, essa encefalopatia pode desaparecer, após dias ou semanas. Os distúrbios de consciência e de estado mental ocorrem principalmente como um estado confusional global, no qual o paciente está apático, desatento e com mínima expressão verbal espontânea. Os distúrbios de consciência e estado mental ocorrem em 10% dos pacientes<sup>17</sup>.

Os pacientes portadores da síndrome apresentam uma psicose e um estado amnésico característico de Korsakoff, na qual o indivíduo apresenta confabulação, confusão e déficits na memória anterógrada e retrógrada. Normalmente, a memória imediata permanece intacta, comprometendo a memória de curto prazo. Além disso, envolve o defeito de aprendizagem (amnésia anterógrada), essa amnésia debilita o paciente por levar à incapacidade de convivência em sociedade por ter potencial somente para deveres simples e habituais.

Além do comprometimento de memória, envolvendo sobretudo a evocação de material verbal e não verbal<sup>7</sup> os pacientes com Korsakoff apresentam desempenho inferior aos alcoolistas não-Korsakoff nos testes que avaliam funções do lobo frontal, sugerindo hipofrontalidade<sup>2</sup>. A psicose da patologia promove um quadro de confabulação característico, sendo diferente do estado confusional. Há, também, a fase convalescente, em que há lembranças de parcelas de acontecimentos passados, contudo, de forma distorcida.

A doença de Wernicke-Korsakoff pode ser associada a neuropatia periférica, alterações cardiovasculares apresentando taquicardia, hipotensão postural, anormalidades eletrocardiográficas que normalmente são cessadas após a erradicação do uso do álcool ou administração de tiamina. Adiante, pacientes em estágios avançados demonstraram capacidade diminuída de discriminação de odores.

### 3.5 DIAGNÓSTICO – ISADORA

De acordo com Zubaran (1996) o diagnóstico da encefalopatia de Wernicke é subestimado devido a deterioração do estado mental de pacientes alcoolistas e em grande parte das vezes não é feito. O diagnóstico é predominantemente clínico usando como base a tríade descrita por Wernicke em 1881 de oftalmoplegia, ataxia e confusão global, sendo considerado característica da doença. Entretanto, Kasper (2017) evidenciou que apenas um terço dos pacientes apresentam a tríade

clássica e em sua maioria manifestam desorientação profunda, indiferença e desatenção, apesar de raramente apresentarem delirium tremens relacionado à abstinência alcoólica. Ademais, Zubaran (1996) destacou estudos que mostraram a tríade sendo de incomum aparecimento, e mostrou maior prevalência de sintomas como desorientação, precedido de ataxia e déficit de memória.

Desta forma, os exames de neuroimagem são utilizados de maneira complementar para detecção de lesões cerebrais e confirmação da suspeita clínica. São utilizados exames como Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RNM), sendo o segundo de escolha. Eles geralmente revelam imagens com lesões na porção medial do tálamo e mesencéfalo. As imagens de TC mostram que o terceiro ventrículo e os ventrículos laterais são mais dilatados em pacientes portadores da psicose de Korsakoff do que em pacientes que não portam a doença. E ainda é detectável uma dilatação ventricular e alargamento da fissura inter-hemisférica e dos sulcos sobre os hemisférios entre os lobos frontais em pacientes alcoolistas, definido como retraimento cerebral (shrinkage). Já a RNM evidencia imagens com alterações macroscópicas nos corpos mamilares e em casos crônicos destaca a presença de gliose<sup>17</sup>.

Além disso, Perez-Romero (2010) destaca ainda a presença de hiperintensidade periventricular e em torno do quarto ventrículo nas imagens de RNM.

Conforme Kasper (2017) o diagnóstico laboratorial é feito por ensaio enzimático funcional da atividade de transcetolase medida antes e depois da adição de pirofosfato de tiamina, quando a estimulação for maior que 25% em resposta à adição o resultado é interpretado como anormal. Além disso a tiamina ou os ésteres fosforilados de tiamina do soro ou sangue podem ser avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência para detectar se há deficiência.

Com relação aos exames histopatológicos, Maciel (2004) mostra que nos casos agudos da doença eles podem evidenciar edema, necrose, desmielinização, perda neuronal discreta, degeneração esponjosa e aumento dos vasos sanguíneos, e se houver presença de petéquias também estarão presentes eritrócitos, hemossiderina e macrófagos. Já em casos crônicos a histopatologia vai apresentar resultados com perda neuronal mais marcante.

Perez-Romero (2010) descreve ainda sobre a análise do LCR, que também pode ser feita como exame complementar diagnóstico, entretanto seus achados são inespecíficos, elucidando por exemplo um aumento de proteinorraquia.

### 3.6 TRATAMENTO CLÍNICO – MARIA EUGENIA

A encefalopatia de Wernicke pode resultar apenas de deficiência alimentar e esta forma é geralmente tratada com sucesso, com pouca chance de evoluir para Síndrome de Korsakoff. Por

outro lado, a deficiência de tiamina associada ao uso indevido / dependência de álcool pode exigir até 1 grama de tiamina IV nas primeiras 24 horas para ser tratada com sucesso<sup>15</sup>.

De acordo com muitos relatos de casos, o tratamento com 100 ou 200 mg de tiamina administrado por via intravenosa curou a doença em não alcoólatras. Por outro lado, nem sempre foi o caso dos alcoólatras. Pacientes alcoólatras com WE podem precisar de doses diárias mais altas e 500 mg três vezes ao dia tem sido recomendado. O motivo da discrepância não é claro. Os alcoólatras podem ter tido episódios subclínicos prévios da doença, levando a danos permanentes no cérebro antes da internação no hospital com WE ou a síndrome de abstinência alcoólica grave, muitas vezes coexistente, pode ter resultado em dano permanente do tecido cerebral devido ao excesso de glutamato liberado no cérebro<sup>1</sup>.

O tratamento da SWK deve ser imediatamente iniciado com a administração de tiamina, uma vez que esta previne a progressão da doença e reverte as anormalidades cerebrais que não tenham provocado danos estruturais estabelecidos<sup>17</sup>. Conforme descrito acima, as características de Wernicke respondem bem a altas doses de vitaminas e esse tratamento pode prevenir a ocorrência de um estado de Korsakoff crônico grave. O pequeno risco de anafilaxia é superado pelo alto risco de lesão cerebral grave (e de litígio) se esse tratamento não for administrado<sup>4</sup>.

A terapia oral é inadequada em pacientes considerados de risco e a tiamina deve ser administrada IV para correção imediata e eficaz de seus níveis cerebrais esgotados<sup>14</sup>. Como os indesejáveis efeitos colaterais das vitaminas B são mais comumente vistos após múltiplas administrações, e a dose necessária de tiamina atinge um volume bastante doloroso quando administrada por via intramuscular, sugerimos uma infusão intravenosa de tiamina diluída com 100 ml de solução salina normal ou 5% glicose, administrada ao longo de 30 min<sup>1</sup>.

O tratamento inclui Psicoterapia Cognitivo-Comportamental (enfocando, também, intervenções motivacionais, recuperação de habilidades sociais e visando à abstinência), uso de psicotrópicos e reposição vitamínica (quando necessário), seja em nível ambulatorial, internação e comunidades terapêuticas. O tratamento dos usuários de substâncias é, em geral, longo e com abordagem multidisciplinar em que sejam trabalhados os aspectos clínicos, familiares, sociais e legais. Sendo que uma rede social de apoio bem organizada é fundamental na manutenção da abstinência do paciente<sup>9</sup>.

Há evidências suficientes de que a tiamina é indicada para o tratamento de suspeita ou manifestação de WE (nível C). Uma vez que faltam estudos de qualidade suficiente para garantir uma recomendação formal, não há evidências que apoiem as conclusões quanto à dosagem, via de administração e tempo de tratamento. No entanto, recomendamos que a tiamina deva ser

administrada 200 mg três vezes ao dia e de preferência por via intravenosa em vez de intramuscular (nível C). A tiamina deve ser administrada antes de qualquer carboidrato, e uma dieta normal deve ser instituída imediatamente após a tiamina (GPP). O tratamento deve ser continuado até que não haja nenhuma melhora nos sinais e sintomas (GPP)<sup>1</sup>.

No Reino Unido, a tiamina parenteral é administrada como Pabrinex, uma formulação parenteral contendo 500 mg de ácido ascórbico, 160 mg de nicotinamida, 50 mg de cloridrato de piridoxina, 4 mg de riboflavina e 250 mg de cloridrato de tiamina. Este tratamento tem a vantagem de repor uma série de nutrientes que podem ser deficientes, principalmente o ácido nicotínico<sup>15</sup>.

Pacientes com suspeita de WE requerem administração parenteral imediata de tiamina. Um regime recomendado é 500 mg de tiamina IV infundidos durante 30 minutos três vezes ao dia por dois dias consecutivos e 250 mg IV ou IM uma vez ao dia por mais cinco dias, em combinação com outras vitaminas B. A terapia parenteral com tiamina em altas doses é justificada com base na falha de doses mais baixas em produzir melhora clínica em alguns pacientes com WE; no entanto, não há estudos randomizados para apoiar um determinado regime de dosagem. A administração oral diária de 100 mg de tiamina deve ser continuada após a conclusão do tratamento parenteral e após a alta hospitalar até que os pacientes não sejam mais considerados de risco. Magnésio e outras vitaminas também são repostos, junto com outros déficits nutricionais, se presentes<sup>16</sup>.

#### **4 CONCLUSÃO**

A SWK, uma vez estabelecida, tem um prognóstico ruim, levando cerca de 80% dos pacientes a uma desordem crônica de memória. A recuperação dos sintomas amnésicos é lenta e incompleta e o grau máximo de recuperação poderá demorar um ano para acontecer. Entretanto, pode ocorrer uma grande recuperação da função cognitiva, que depende de fatores como idade e abstinência contínua, mas esta não pode ser predita durante os estágios agudos da doença.

**REFERÊNCIAS**

1. GALVIN R, BRATHEN G, IVASHYNKA A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 17: 1408-1418, 2010.
2. JACOBSON, R. Alcoholism, Korsakoff's syndrome and the frontal lobes. *Behav. Neurol.*, 2: 25-38, 1989.
3. KASPER, Dennis L; et. al. *Medicina Interna de Harrison.* Porto Alegre, 19ed, 2017.
4. KOPELMAN, Michael D. et al. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol and alcoholism*, v. 44, n. 2, p. 148-154, 2009.
5. MACIEL, Cláudia; KERR-CORREA, Florence. Complicações psiquiátricas do uso crônico do álcool: síndrome de abstinência e outras doenças psiquiátricas. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* São Paulo, v. 26, supl. 1, p. 47-50, mai/2004.
6. MARKOWITZ, JS; MCRAE, AL; SONNE, SC. Suplementação nutricional oral para o paciente alcoolista: um breve panorama. *Ann Clinic Psychiatry*, [s. l.], v. 3, ed. 12, p. 153, 2000.
7. PARKIN, A. J.; DUNN, J. C.; LEE, C.; O'HARA, P. F., NUSSBAUM, L. Neuropsychological sequelae of Wernicke encephalopathy in a 20-year-old woman: selective impairment of a frontal memory system. *Brain Cogn.*, 21: 1-19, 1993.
8. PEREZ-ROMERO, Javier Lucas; et.al. Síncopes de Repetición como presentación de Encefalopatía de Wernicke-Korsakov. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* Albacete, v.3, n.2, jun/2010.
9. SCHLINDWEIN-ZANINI, R.; ALMEIDA, G.M.F.; HELEGDA, L.C.; FERNANDES, K.C. Wernicke – Korsakoff syndrome, substance use and abuse: neuropsychological and psychomotor effects. *FIEP BULLETIN.* vol. 84. Article I. p.369 -372. 2014
10. SILVA, André; ENES, André. Síndrome de Wernicke-Korsakoff: revisão literária da sua base neuroanatômica. *Arq Med, Porto*, v. 27, n. 3, p. 121-127, jun. 2013.
11. SINGLETON, CK; MARTIN, PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine*, [s. l.], v. 1, p. 197-207, 2001.
12. SO, Y. T. & SIMON, R. P. Deficiency diseases of the nervous system. In: Bradley, G. W.; Daroff, R.B.; Fenichel, G. M.; Marsden, C. D, ed. *Neurology in clinical practice.* Oxford, Butterworth-Heinemann, 1989. p. 1176-8.
13. THOMAZ, Kíssila De Cássia Vieira et al. Alcoolismo e deficiência de Tiamina associada à Síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Revista Uningá Review*, [S.l.], v. 20, n. 3, dez. 2014.
14. THOMSON, Allan D. et al. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol and Alcoholism*, v. 37, n. 6, p. 513-521, 2002.

15. THOMSON, AD, GUERRINI, I. & MARSHALL, EJ. The Evolution and Treatment of Korsakoff's Syndrome. *Neuropsychol Ver*, 22, 81–92, 2012.
16. YUEN T SO, MD. Wernicke encephalopathy. Michael J Aminoff, MD, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2020.
17. ZUBARAN, Carlos. Aspectos clínicos e neuropatológicos da síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Revista Saúde Pública, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, p. 602-608, 24 maio 1996.