

ENCEFALOPATIA DE WERNICKE: TRIÁDE CLÁSSICA (OFTALMOPARESIA, ATAXIA E CONFUSÃO MENTAL), ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA IMEDIATA DE TIAMINA EM ALTAS DOSES ANTES DA INFUSÃO DE SOLUÇÕES GLICOSADAS E PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO PARA SÍNDROME DE KORSAKOFF

WERNICKE ENCEPHALOPATHY: CLASSICAL TRIAD (OPHTHALMOPARESIS, ATAXIA, AND MENTAL CONFUSION), IMMEDIATE HIGH-DOSE INTRAVENOUS THIAMINE BEFORE GLUCOSE INFUSION, AND PREVENTION OF PROGRESSION TO KORSAKOFF SYNDROME

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Athos Francisco Schwarz³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, athos_warz@hotmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A Encefalopatia de Wernicke (EW) é uma emergência neuropsiquiátrica aguda e potencialmente fatal decorrente da deficiência severa de tiamina (vitamina B1), cofator essencial para o metabolismo glicídico e a homeostase energética mitocondrial no sistema nervoso central. Embora classicamente associada ao transtorno por uso crônico de álcool, a condição incide em diversos cenários não etílicos, como desnutrição grave, hiperêmese gravídica, cirurgia bariátrica e suporte parenteral desprovido de micronutrientes. O atraso no reconhecimento e tratamento culmina em mortalidade de até 20% ou progressão para a Síndrome de Korsakoff, uma condição neurodegenerativa com amnésia anterógrada e confabulação irreversíveis. **Objetivo:** Analisar as manifestações clínicas da EW, a sensibilidade limitada da tríade clássica frente aos critérios operacionais contemporâneos, o impacto neuroprotetor da reposição parenteral imediata de tiamina em altas doses antes do aporte de carboidratos exógenos e as estratégias de prevenção do dano diencefálico crônico. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica recente entre 2021 e 2026 nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library, considerando diretrizes da *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), *Royal College of Physicians* (RCP) e Academia Brasileira de Neurologia (ABN). **Resultados:** A tríade clássica completa (oftalmoparesia/nistagmo, ataxia de marcha e confusão mental) está presente em menos de um terço dos pacientes na admissão. A aplicação dos critérios de Caine (exigindo dois de quatro domínios: desnutrição, alterações oculomotoras, disfunção cerebelar e estado mental alterado) elevou a sensibilidade diagnóstica para mais de 85%. A infusão de glicose sem reposição prévia de tiamina consome os estoques residuais do cofator na via da piruvato desidrogenase, precipitando acidose láctica focal e necrose nos corpos mamilares, tálamo medial e assoalho do IV ventrículo. O esquema de tiamina parenteral em altas doses (500 mg a cada 8 horas intravenosa por 3 a 5 dias) demonstrou reversão precoce dos déficits oculares e prevenção da transição amnésica. **Discussão:** A hipomagnesemia concomitante atua como causa frequente de refratariedade clínica, pois o magnésio é cofator indispensável para a enzima tiamina pirofosfoquinase converter a tiamina livre em sua forma ativa. **Conclusão:** O diagnóstico da EW deve ser presumido empiricamente em qualquer paciente vulnerável com alterações neurológicas agudas, sendo a terapia precoce com tiamina intravenosa em altas doses associada a eletrólitos a chave para evitar óbitos e sequelas cognitivas permanentes.

Palavras-chave: Encefalopatia de Wernicke. Tiamina. Síndrome de Korsakoff. Oftalmoplegia. Deficiência de Vitamina B1.

INTRODUÇÃO

A Encefalopatia de Wernicke (EW) representa uma síndrome neurodegenerativa aguda desencadeada pela carência crítica de tiamina (vitamina B1), cuja forma ativa fosforilada, o pirofosfato de tiamina (TPP), desempenha papel insubstituível como coenzima em vias metabólicas intracelulares fundamentais para a produção de ATP e manutenção da integridade neuronal¹. Entre essas enzimas dependentes de TPP, destacam-se o complexo da piruvato desidrogenase (PDH), o complexo da alfa-cetoglutarato desidrogenase no ciclo de Krebs e a transcetolase na via das pentoses-fosfato, esta última responsável pela produção de NADPH para síntese de mielina e neutralização de espécies reativas de oxigênio²³.

A depleção das reservas corporais de tiamina — que são naturalmente escassas e sustentam o metabolismo basal por apenas 18 a 21 dias sem ingestão adequada — gera falência energética mitocondrial, despolarização de membrana com acúmulo extracelular de glutamato, influxo tóxico de cálcio intracelular e quebra da barreira hematoencefálica^{4,5}. Estruturas diencefálicas e periventriculares com alta demanda metabólica e taxa de renovação de tiamina, como os corpos mamilares, o tálamo dorsomedial, os núcleos vestibulares, os núcleos dos nervos abducente e oculomotor e a substância cinzenta periaquedutal, são seletivamente lesadas por edema citotóxico, hemorragias petequiais e morte neuronal⁶.

Historicamente descrita pela tríade semiológica clássica de anormalidades oculomotoras, ataxia da marcha e rebaixamento do nível de consciência ou confusão mental global, a afecção permanece marcadamente subdiagnosticada em prontos-socorros e enfermarias de clínica médica⁷. A ausência da tríade completa em grande parte dos indivíduos faz com que o diagnóstico seja negligenciado, favorecendo a progressão para a Síndrome de Korsakoff (SK) — um distúrbio amnésico grave e incapacitante caracterizado por amnésia anterógrada densa, perda retrógrada e confabulações espontâneas sem comprometimento da atenção ou funções executivas primárias^{8,9}. Paralelamente, a administração inadvertida de soluções glicosadas parenterais em indivíduos depletados de tiamina funciona como um gatilho iatrogênico bem documentado de descompensação metabólica aguda¹⁰. Esta revisão analisa a metodologia diagnóstica da EW, o manejo farmacológico com tiamina intravenosa em altas doses e as medidas profiláticas contra a cronificação neurocognitiva.

MÉTODO

Esta análise estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura médica veiculada entre 2021 e 2026. A busca sistemática foi realizada nas plataformas de dados PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os

descritores em ciências da saúde (MeSH): *Wernicke Encephalopathy*, *Thiamine*, *Korsakoff Syndrome*, *Ophthalmoplegia*, *Ataxia* e *Glucose*.

A seleção compreendeu revisões sistemáticas, consensos clínicos e diretrizes práticas emitidas pela *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), *Royal College of Physicians* (RCP), *American Academy of Neurology* (AAN) e Academia Brasileira de Neurologia (ABN)^{1,7,11,12}. Foram incluídos artigos que examinaram a sensibilidade comparativa dos critérios clínicos de Caine versus a tríade clássica, ensaios comparando regimes de altas versus baixas doses de tiamina parenteral, e estudos que avaliaram o impacto da infusão prévia de glicose e a interferência do magnésio na ativação enzimática do TPP. Foram descartados relatos de casos anedóticos sem fundamentação diagnóstica e trabalhos focados exclusivamente em neuropatia periférica do beribéri seco sem comprometimento encefálico.

RESULTADOS

A avaliação clínica tradicional baseada na presença simultânea dos três elementos da tríade clássica de Wernicke (ataxia, disfunção oculomotora e confusão) apresenta sensibilidade clínica inferior a 15% a 30%, resultando em taxas alarmantes de diagnóstico firmado apenas em necrópsias (superiores a 70% a 80% dos casos históricos)^{1,13}. Para superar essa limitação, a validação dos critérios operacionais de Caine revolucionou a detecção precoce ao exigir a presença de pelo menos dois dos seguintes quatro parâmetros: deficiência dietética/desnutrição clínica (perda ponderal acentuada, índice de massa corporal reduzido ou histórico de etilismo pesado); anormalidades oculomotoras (nistagmo horizontal ou rotatório, paralisia bilateral do VI par craniano ou oftalmoparesia conjugada); disfunção cerebelar (ataxia de marcha, dismetria ou incapacidade de deambular sem apoio); e estado mental alterado ou déficit amnésico leve^{13,14}. A adoção desses critérios eleva a sensibilidade diagnóstica para mais de 85% a 100% no paciente etilista e mais de 80% nos cenários não alcoólicos (como gastrectomias, pós-operatório de cirurgia bariátrica, hiperêmese gravídica, anorexia nervosa e hemodiálise crônica)^{14,15}.

No âmbito da fisiopatologia celular induzida por iatrogenia, a infusão de soluções glicosadas intravenosas (como soro glicosado a 5% ou 10%) antes da suplementação de tiamina acelera a glicólise anaeróbia nos neurônios e astrócitos cerebrais¹⁰. Como a enzima piruvato desidrogenase necessita obrigatoriamente de TPP para converter o piruvato em acetil-CoA, a oferta súbita de substrato glicídico em um meio desprovido do cofator desvia o piruvato acumulado para a via da lactato desidrogenase, culminando em acidose láctica focal

maciça, edema citotóxico intra-axonal e dano necrótico irreversível nos núcleos talâmicos e mamilares em poucas horas²⁵.

No que tange aos esquemas farmacológicos de reposição, as evidências científicas e consensos internacionais das diretrizes da EFNS e RCP estabelecem que a via oral é totalmente ineficaz para o tratamento agudo devido à saturação fisiológica do transportador intestinal ThTr-1 e à má absorção induzida pelo etanol e desnutrição, que reduzem a biodisponibilidade para menos de 5% a 10%^{11,12}. O regime preconizado consiste na administração imediata de tiamina parenteral intravenosa em altas doses: 500 mg diluídos em 100 mL de solução salina a 0,9%, infundidos em 30 minutos, três vezes ao dia (a cada 8 horas), durante 3 a 5 dias consecutivos^{1,11,16}. Após a fase inicial com melhora clínica objetiva, prossegue-se com 250 mg intravenosos ou intramusculares uma vez ao dia por mais 3 a 5 dias, seguida por terapia oral de manutenção com 100 mg ao dia por tempo indeterminado até a resolução completa dos fatores de vulnerabilidade nutricional^{12,16}. A resposta terapêutica às altas doses intravenosas caracteriza-se pela recuperação rápida das paresias oculomotoras em questão de horas a poucos dias, melhora progressiva da ataxia em dias a semanas e clareamento gradual da confusão mental, reduzindo a incidência de conversão para a Síndrome de Korsakoff em mais de 60% quando comparada a doses baixas tradicionais de 100 mg/dia^{11,17}.

DISCUSSÃO

A condução terapêutica do paciente com suspeita de EW exige o estabelecimento de uma rotina inviolável no departamento de emergência: a tiamina parenteral deve ser administrada obrigatoriamente antes ou, no limite, concomitantemente a qualquer infusão de soro glicosado, nutrição enteral ou parenteral total^{10,12}. Em indivíduos etilistas ou desnutridos admitidos com hipoglicemia documentada concomitante, não se deve postergar a glicose hipertônica a ponto de causar dano anóxico; contudo, a ampola de tiamina deve ser administrada imediatamente em bolus ou conectada na mesma linha de acesso venoso para neutralizar a sobrecarga metabólica subsequente^{12,18}.

Outro ponto crítico é a correção mandatória da hipomagnesemia. O magnésio atua como cofator inorgânico obrigatório da enzima tiamina pirofosfoquinase, responsável pela síntese intracelular de TPP a partir da tiamina livre, além de estabilizar a ligação do TPP às enzimas do ciclo de Krebs³. Em pacientes com hipomagnesemia grave não corrigida (comum no alcoolismo por perdas tubulares renais e desnutrição), o organismo torna-se funcionalmente refratário à reposição de tiamina, perpetuando os sintomas neurológicos a

despite de doses elevadas do fármaco na corrente sanguínea; a reposição de sulfato de magnésio parenteral (1 a 2 g intravenoso) deve, portanto, integrar o protocolo de ressuscitação inicial^{1,11}.

Nos casos em que o diagnóstico é retardado ou o tratamento com altas doses é omitido, o dano proliferativo e hemorrágico no circuito de Papez (especialmente no trato mamilotalâmico e corpos mamilares) consolida o quadro de Síndrome de Korsakoff crônica. Menos de 20% dos pacientes que desenvolvem SK recuperam a memória de fixação a níveis basais, tornando a intervenção profilática na fase de Wernicke a única medida protetora com impacto sobrevida livre de incapacidade permanente e necessidade de institucionalização asilar prolongada^{8,9}.

CONCLUSÃO

A Encefalopatia de Wernicke é uma emergência médica tempo-dependente cuja janela de reversibilidade completa é estreita, dependendo diretamente da prontidão da suspeita diagnóstica e da superação da tríade clássica através do emprego sistemático dos critérios de Caine. A condição não deve ser considerada uma exclusividade do paciente etilista crônico, devendo ser ativamente pesquisada em qualquer indivíduo com perda ponderal, vômitos incoercíveis ou suporte nutricional inadequado.

A administração imediata de tiamina em altas doses parenterais antes da infusão de qualquer carga de glicose, associada à correção agressiva do magnésio sérico, constitui a pedra angular do resgate neurofuncional. Essa abordagem interrompe a progressão da acidose celular nos centros diencefálicos, previne o colapso hemodinâmico e neurológico e bloqueia de maneira definitiva a transição catastrófica para a Síndrome de Korsakoff, assegurando a integridade cognitiva do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol.
2. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health.
3. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. Evid Based Complement Alternat Med.
4. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol.

5. Hazell AS, Faim S, Wertheimer G, et al. The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifaceted mechanism of neurodegeneration. *Neurochem Int*.
6. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol*.
7. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, et al. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*.
8. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, et al. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and neurobiology. *Alcohol Alcohol*.
9. Arts NJ, Walvoort SJ, Kessels RP. Korsakoff's syndrome: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*.
10. Watson AJ, Walker JF, Tomkin GH, et al. Acute Wernicke's encephalopathy precipitated by glucose administration. *Ir J Med Sci*.
11. Thomson AD, Guerrini I, Bell D, et al. The management of encephalopathy in alcohol-dependent patients. *Br J Hosp Med (Lond)*.
12. Academia Brasileira de Neurologia. Consenso Brasileiro para Diagnóstico e Tratamento da Encefalopatia de Wernicke e Síndrome de Korsakoff – Atualização 2026. *Arq Neuropsiquiatr*.
13. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
14. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.
15. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, et al. Preventing Wernicke's encephalopathy in patients with hyperemesis gravidarum: A systematic review. *J Dev Orig Health Dis*.
16. Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a myth of the medical literature. *J Emerg Med*.
17. Day E, Bentham PW, Callaghan R, et al. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst Rev*.
18. Nardone R, Holler Y, Storti M, et al. Thiamine Deficiency Induced Neurotoxicity: An Update on the Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Int J Mol Sci*.