



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Demências Reversíveis Causadas por Défices Nutricionais**

**Nuno Araújo Duarte**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez

**Covilhã, abril de 2017**

# Agradecimentos

Ao meu orientador, o Prof. Doutor Francisco Alvarez, pela sua orientação, sempre com disponibilidade e dedicação.

Ao meu pai, por me ter ajudado e ter estado sempre disposto ao meu auxílio no desenvolvimento desta tese.

À minha mãe e ao meu irmão.

À Margarida.

## Resumo

A demência define-se como uma deterioração adquirida das capacidades cognitivas com prejuízo das atividades diárias. Existem diversas etiologias, entre as quais a mais prevalente é a Doença de Alzheimer. As demências mais prevalentes têm em comum o facto de serem incuráveis. Como tal, é para um clínico importante distinguir precocemente se a demência tem uma causa reversível ou não, visto ter implicações muito relevantes desde a abordagem ao prognóstico. Entre as causas reversíveis incluem-se desde distúrbios metabólicos a défices nutricionais, passando por doenças infecciosas, intoxicações, etc. Os défices nutricionais merecem especial destaque pela sua forte incidência e por serem transversais a todas as faixas etárias. Este trabalho tem como objetivo analisar as demências potencialmente reversíveis causadas por défices nutricionais e elaborar um protocolo de abordagem e outro de tratamento.

## Palavras-Chave

Demência; demência potencialmente reversível; défice nutricional

## Abstract

Dementia consists in a deterioration in the cognitive abilities interfering with the everyday activities. There are many known causes, the most frequent being Alzheimer's Disease. The most prevalent forms of dementia have one common feature, as they are not curable. Hence, it is important for the clinician to study whether the dementia is reversible or not, for it has many relevant implications on the prognosis. Examples of reversible causes are metabolic disorders, nutritional deficits, as well as infectious diseases and intoxications, and others. Nutritional deficits deserve special focus because of their great incidence and for concerning all ages. This work has the goal of analyzing potentially reversible dementias due to nutritional deficits and build an approach protocol and another of treatment.

## Key-Words

Dementia; potentially reversible dementia; nutritional deficit

# Índice

<b>Agradecimentos</b>	<b>ii</b>
<b>Resumo</b>	<b>iii</b>
<b>Palavras-Chave</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>iv</b>
<b>Key-Words</b>	<b>iv</b>
<b>Índice</b>	<b>v</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>vii</b>
<b>Lista da Acrónimos</b>	<b>viii</b>
<b>1. Introdução e contextualização</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivo</b>	<b>1</b>
<b>3. Metodologia</b>	<b>2</b>
<b>4. Demência</b>	<b>3</b>
4.1. <i>Definição</i>	3
4.2. <i>Epidemiologia</i>	3
4.3. <i>Diagnóstico</i>	3
4.4. <i>Abordagem</i>	3
4.4.1. História	3
4.4.2. Estudo da função cognitiva	5
4.4.3. Laboratório	7
4.4.4. Neuroimagem	7
4.5. <i>Etiologias</i>	7
<b>5. Défices Vitamínicos</b>	<b>9</b>
5.1. <i>Défice de Vitamina B1 (Tiamina)</i>	9
5.1.1. Introdução	9
5.1.2. Epidemiologia	9
5.1.3. Etiopatogenia	9
5.1.4. Clínica	9
5.1.5. Diagnóstico	11
5.1.6. Tratamento	11
5.1.7. Prognóstico	11
5.2. <i>Défice de Vitamina B3 (Niacina)</i>	12
5.2.1. Introdução	12
5.2.2. Epidemiologia	12
5.2.3. Etiopatogenia	12
	<b>v</b>

5.2.4.	Clínica	12
5.2.5.	Diagnóstico	13
5.2.6.	Tratamento	13
5.2.7.	Prognóstico	13
5.3.	<i>Défice de Vitamina B9 (Ácido Fólico)</i>	13
5.3.1.	Introdução	13
5.3.2.	Epidemiologia	14
5.3.3.	Etiopatogenia	14
5.3.4.	Clínica	15
5.3.5.	Diagnóstico	15
5.3.6.	Tratamento	15
5.3.7.	Prognóstico	16
5.4.	<i>Défice de Vitamina B12 (Cobalamina)</i>	16
5.4.1.	Introdução	16
5.4.2.	Epidemiologia	16
5.4.3.	Etiopatogenia	16
5.4.4.	Clínica	17
5.4.5.	Diagnóstico	18
5.4.6.	Tratamento	19
5.4.7.	Prognóstico	19
6.	<b>Conclusões</b>	<b>20</b>
7.	<b>Bibliografia</b>	<b>21</b>
8.	<b>Anexos</b>	<b>23</b>
8.1.	<i>Anexo 1 - Proposta de abordagem</i>	23
8.2.	<i>Anexo 2 - Investigação etiológica</i>	24

# Lista de Tabelas

Tabela 1 Elementos importantes a investigar na história num doente com suspeita de demência. <sup>3</sup>	4
Tabela 2 Lista de fármacos associados a declínio cognitivo <sup>3</sup>	4
Tabela 3 Interpretação do MMSE - áreas de disfunção <sup>13</sup>	6
Tabela 4 Lista de causas de demência <sup>4</sup>	7

## Lista da Acrónimos

2P	2-piridona
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Défice Cognitivo Ligeiro
EEG	Eletroencefalograma
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EW	Encefalopatia de Wernicke
FI	Fator Intrínseco
IgG	Imunoglobulina G
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NAD	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NMN	N <sup>1</sup> -metilnicotinamida
OMS	Organização Mundial de Saúde
TEP	Tomografia por Emissão de Positrões
RM	Ressonância Magnética
SK	Síndrome de Korsakoff
TEFU	Tomografia por Emissão de Fotão Único
TC	Tomografia Computadorizada
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

# 1. Introdução e contextualização

Demência constitui um estágio do declínio das capacidades cognitivas a partir do qual se comprometem as atividades de vida diárias.<sup>1</sup> Este declínio deverá partir de um nível de funcionamento cognitivo superior e não pode ser resultante de *delirium* ou alterações sensoriais.<sup>1-5</sup>

Em 2010 sofriam de demência em todo o mundo 35.6 milhões de pessoas, número que se prevê vir a duplicar nos próximos 20 anos.<sup>2,6</sup> Está a tornar-se uma doença mais cada vez prevalente, justificando-se com o envelhecimento da população.<sup>6</sup>

A causa mais comum de demência é a doença de Alzheimer, que representa mais de 60% dos casos na população com idade superior a 60 anos, seguida de forma decrescente pela demência vascular e pela demência com corpos de Lewy.<sup>1,3</sup> Estas etiologias têm em comum o facto de serem irreversíveis.<sup>1</sup> No entanto, existem algumas formas reversíveis, como as causadas por tumores cerebrais, efeitos secundários de medicamentos, deficiências vitamínicas, etc.<sup>1,6</sup>

Os défices nutritivos e a má nutrição em geral causam variados distúrbios orgânicos, nomeadamente do foro neurológico. Deste modo, podem precipitar diretamente um declínio cognitivo, bem como predispor à DA.<sup>7</sup> As vitaminas são necessárias ao organismo por não serem produzidas de todo - ou pelo menos adequadamente - por ele.<sup>8</sup> Entre estas vitaminas, estão a B1, a B3, a B9 e a B12, que são conhecidas por causarem demência quando estão em défice.<sup>2,9,10</sup> Por défice entendemos a falta de um nutriente, na qual as necessidades ultrapassam os recursos disponíveis, pelo que se engloba quer o aporte dietético diminuído, quer qualquer condição que aumente as necessidades do nutriente em questão.<sup>10</sup>

## 2. Objetivo

O objetivo desta monografia é analisar as demências potencialmente reversíveis causadas por défices nutricionais. Em segundo lugar, perceber a importância, individualmente, de cada uma das vitaminas associadas. Em terceiro lugar, perceber como identificar os doentes em risco de demência, tal como naqueles já demenciados devido a estes défices, e como os tratar. Adicionalmente, elaborar um protocolo de sistematização sobre a abordagem destes doentes.

### **3. Metodologia**

A revisão bibliográfica baseia-se em manuais de referência e publicações atualizadas na base de dados PubMed. Utilizaram-se palavras-chave como: “demência”, “défice cognitivo”, “reversível”, “vitamina”, “cobalamina”, ácido fólico”, “niacina” e “tiamina”.

A pesquisa foi feita em português e inglês, estando a grande maioria das publicações na língua inglesa, com data posterior a 2005.

Excluiu-se da dissertação os défices vitamínicos como fatores de risco para a doença de Alzheimer.

## 4. Demência

### 4.1. Definição

A demência define-se como o declínio das capacidades cognitivas suficientemente severo para interferir com as atividades de vida diárias, como cozinhar, vestir-se ou fazer compras.<sup>3-5</sup> Consequentemente, afeta as relações e a qualidade de vida dos doentes.<sup>6</sup> Os que apresentarem défice neurocognitivo que não prejudica essas atividades são diagnosticados com défice cognitivo ligeiro, estando em maior risco de vir a sofrer de demência.<sup>3,5,10</sup>

A OMS entende a demência como uma síndrome, normalmente crónica ou de natureza progressiva, causada por uma variedade de doenças cerebrais que afeta a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade de praticar as atividades do dia-a-dia.<sup>11</sup>

### 4.2. Epidemiologia

Num relatório de março de 2015, a OMS estimou que em todo o mundo 47.5 milhões sofreria de demência.<sup>11</sup> Em 2010, a prevalência era de 35,6 milhões e prevê-se que esta aumente para 65.7 milhões pelo ano de 2030.<sup>2,6,11</sup> Assim, é evidente que a demência afeta cada vez um número maior de pessoas em todo o mundo, o que aumenta os gastos com a saúde a nível global.<sup>6</sup>

### 4.3. Diagnóstico

Para ser feito o diagnóstico de demência, o declínio cognitivo tem de acontecer a partir de um nível prévio superior de funcionamento e não pode ser causado por delirium ou alterações sensoriais.<sup>1,3</sup> Como já foi referido, o declínio cognitivo tem de prejudicar as atividades de vida diárias.

Alguns autores, bem como a *American Academy of Neurology*, recomendam o recurso aos critérios do DSM-V.<sup>3,5</sup> Para o DSM-V, o termo demência foi substituído por distúrbio neurocognitivo major (do inglês *major neurocognitive disorder*) para ser englobado num grupo de doenças denominadas neurocognitivas.<sup>3,5</sup>

### 4.4. Abordagem

#### 4.4.1. História

A história é o componente mais importante no diagnóstico.<sup>3</sup> O doente pode não se queixar de dificuldades cognitivas por anosognosia, pelo que se recomenda colher informação através do doente e de um ou mais acompanhantes.<sup>3,4,12</sup> É importante perceber a autonomia do doente na execução das suas atividades de vida diárias.<sup>3,12</sup> Os sintomas devem ser explorados no sentido de os caracterizar o melhor possível, tentando perceber, por exemplo, o início, a duração dos sintomas e o ritmo de progressão.<sup>3</sup>

Tabela 1 Elementos importantes a investigar na história num doente com suspeita de demência.<sup>3</sup>

<b>Sintomas cognitivos</b>	Memória a curto-prazo afetada	Dificuldades na linguagem	Dificuldades visuo-espaciais	Disfunção da atenção e função executiva
<b>Sintomas motores</b>	Tremor ou mioclonia	Disfagia ou disartria	Perturbação da marcha ou quedas	Cãibras, atrofia muscular, fasciculações
<b>Sintomas autónomos</b>	Sintomas intestinais ou vesicais	Presença de ortostatismo	Disfunção sexual	Alterações na sudorese
<b>Sono</b>	Presença de distúrbio do sono REM	Sonolência diurna excessiva	Evidências de apneia do sono	Evidências de roncos durante o sono
<b>Comportamento</b>	Alteração da personalidade, comportamentos socialmente desadequados	Perda de empatia ou interesse na família e em passatempos	Comportamentos compulsivos, mudanças nas preferências dietéticas	Redução no interesse pelos cuidados de higiene

#### 4.4.1.1. História Médica

Através da história da medicação do doente podem revelar-se potenciais contribuidores para o seu défice cognitivo. Desde relatos de trauma na cabeça, AVC, hipertensão, diabetes, dislipidemia, fibrilação auricular ou tabagismo são importantes por constituírem fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de uma síndrome demencial.<sup>3</sup>

#### 4.4.1.2. História Familiar

É conveniente identificar familiares com demência, em primeiro grau e não só.<sup>3</sup> Também pode ser útil perceber se existem na família casos de doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e doença psiquiátrica.<sup>3</sup>

#### 4.4.1.3. Medicação

São muitos os fármacos associados a défices cognitivos. É sempre importante fazer uma análise da medicação habitual do doente para perceber se o défice cognitivo é provocado por algum fármaco sendo utilizado.

Tabela 2 Lista de fármacos associados a declínio cognitivo<sup>3</sup>

<b><u>Antibióticos</u></b>	Metronidazol Cefepima
<b><u>Anticolinérgicos</u></b>	Tolterodina Oxibutinina
<b><u>Anticonvulsivantes</u></b>	Lamotrigina

	Fenobarbital
	Fenitoína
	Levetiracetam
	Topiramato
	Zonisamida
<b><u>Antidepressivos</u></b>	Amitriptilina
	Imipramina
	Citalopram
<b><u>Anti-hipertensores</u></b>	B-bloqueadores
<b><u>Antipsicóticos</u></b>	Quetiapina
	Olanzapina
	Risperidona
	Aripiprazol
<b><u>Benzodiazepinas</u></b>	Alprazolam
	Clonazepam
	Lorazepam
	Diazepam
	Temazepam
<b><u>Hipnóticos</u></b>	Zolpidem
	Zopiclona
<b><u>Opiáceos</u></b>	Oxicodona
	Morfina
	Hidrocodona
	Fentanilo
	Propoxifeno
	Metadona

#### 4.4.1.4. História Neuropsiquiátrica

Na história neuropsiquiátrica do doente podem ser identificados fatores desencadeantes da doença tratáveis, como é a depressão.<sup>3</sup> Deve-se pesquisar ainda alterações da personalidade, presença de alucinações e comportamento obsessivos.<sup>3</sup>

#### 4.4.2. Estudo da função cognitiva

Existem dois testes muito importantes no diagnóstico e na avaliação de uma demência que são o MMSE e o MoCA.

##### 4.4.2.1. Mini Mental State Examination

O MMSE consiste num teste muito usado para rastrear disfunção cognitiva em adultos.<sup>14</sup> Engloba vários testes que levam cerca de 10 minutos a resolver.<sup>9,13,14</sup> Mede vários parâmetros da função cognitiva: orientação, concentração, memória, nível de consciência, discurso, linguagem, discernimento, cálculo e pensamento abstrato.<sup>9,14</sup> Apresenta 85% de sensibilidade e especificidade em demências moderadas e severas, aumentando com grau de escolaridade.<sup>9</sup>

Assim sendo, é de uso limitado em demências ligeiras e em estágio precoce, por ser pouco sensível a pequenas variações da função cognitiva.<sup>13</sup>

Tabela 3 Interpretação do MMSE - áreas de disfunção<sup>13</sup>

Pontuação	Atividades de Vida Diárias	Comunicação	Memória
30-26	normal	normal	normal
25-20	Dificuldade em conduzir, tratar das suas finanças, fazer compras	Dificuldade em encontrar palavras, repetir, fugir ao assunto	Dificuldade em recordar 3 itens, orientação no tempo e depois no espaço
19-10	Dificuldade em vestir-se, engomar, tratar da higiene pessoal	Discurso com frases fragmentadas, termos vagos	Dificuldade em soletrar palavras ao contrário, linguagem e ordens de 3 passos
9-0	Dificuldade em alimentar-se, caminhar	Discurso engasgado	Défices óbvios em todas as áreas

Existem algumas comorbilidades que podem influenciar o resultado do MMSE.<sup>13</sup> Doentes que sofram de depressão, alguma doença aguda, desidratação ou delirium, podem ter um *score* final mais baixo do que o esperado.<sup>13</sup> Os autores chamam a esta discrepância *disability gap*.<sup>13</sup> Em sentido inverso, um grau elevado de escolaridade pode aumentar falsamente o resultado do exame.<sup>4,13</sup> Este exame apresenta, no entanto, algumas limitações. Algumas incapacidades físicas tornam este exame obsoleto, como por exemplo a cegueira ou a afasia.<sup>13</sup>

Concluindo, o MMSE é um bom auxiliar para investigar uma demência, mas não deve ser usada isoladamente para confirmação diagnóstica.<sup>13</sup> Torna-se ainda assim uma boa forma de avaliar a progressão de uma demência quando realizado várias vezes ao longo de meses, avaliando igualmente a resposta a tratamentos instituídos.<sup>13</sup>

#### 4.4.2.2. Montreal Cognitive Assessment

O MoCA é um teste com crescente popularidade, concebido para rastrear o Défice Cognitivo Ligeiro (DCL).<sup>4</sup> Sendo os estádios mais precoces e ligeiros dos quadros demenciais o calcanhar de Aquiles do MMSE, o MoCA surge como uma mais valia na abordagem destes casos.<sup>4</sup> A sensibilidade do MoCA para a DCL é de 90%.<sup>10</sup> Estudos sugerem que o MoCA apresenta resultados em conformidade com os do MMSE, apesar de serem habitualmente ligeiramente mais baixos no MoCA.<sup>9</sup>

O MoCA aborda várias funções cognitivas: a memória, a capacidade visuo-espacial, função executiva, atenção, concentração, memória de trabalho e orientação.<sup>4</sup> Tem uma duração de aproximadamente 20 minutos, e tal como o MMSE, a pontuação máxima é de 30 pontos, sendo de *grosso modo* diretamente proporcional à função cognitiva, ou seja, quão menor a pontuação, mais severo o quadro demencial.<sup>4</sup>

Existe ainda uma variante deste exame, o A-MoCA, *abbreviated MoCA* que dura apenas 10 minutos e pode ser realizado por telefone, o que agiliza muito todo o processo de acompanhamento.<sup>4</sup>

Existe ainda uma forma adaptada ao nível educacional do paciente, no qual se adiciona 1 ponto no doente com escolaridade equivalente ao ensino secundário ou menor.<sup>4</sup>

#### 4.4.3. Laboratório

A DGS<sup>14</sup> recomenda que a avaliação inicial com análises ao sangue deve incluir hemograma, glicemia, calcemia, ionograma sérico, função hepática, renal, tiroideia, vitamina B12, ácido fólico e teste serológico para a sífilis.<sup>3,4,12</sup> Contrariamente, alguns autores, sugerem o rastreio treponémico apenas perante suspeita clínica.<sup>3</sup>

Outros testes como análise do LCR para marcadores específicos da DA como a A $\beta$ <sub>42</sub> devem ser procurados mediante suspeita, tal como rastreio do VIH, doenças reumatológicas, tiamina, níveis de homocisteína e ácido metilmalónico.<sup>3,4</sup>

#### 4.4.4. Neuroimagem

A TC e RM podem revelar causas potencialmente tratáveis de demência como hematoma subdural, hidrocefalia e neoplasia intracraniana, sendo por isso recomendados.<sup>3,4</sup> Segundo estudos,<sup>3</sup> estes dois exames identificam demências cirurgicamente tratáveis em 3% dos casos, tendo mudado a abordagem em 15% e feito o diagnóstico em 19-28% das situações. Também se recomenda a realização de uma radiografia torácica na abordagem destes doentes.

Não está recomendado o EEG por rotina, exceto no doente com história de convulsões ou suspeita de demência rapidamente progressiva, tal como amnésia global transitória.<sup>3,4</sup> A TEP e a TEFU também devem ser realizadas apenas em situações específicas, da mesma maneira que a angiografia.<sup>4</sup>

### 4.5. Etiologias

Existe um leque muito alargado de causas possíveis para o desenvolvimento de uma demência. A DA corresponde à maioria dos casos de demência, com 60 a 80% dos casos.<sup>3,4</sup> Em segundo lugar surge a demência com corpos de Lewy, associada ao parkinsonismo.<sup>3,4</sup>

As causas de demência incluem:

Tabela 4 Lista de causas de demência<sup>4</sup>

- A. Neurodegenerativas
  - a. Doença de Alzheimer
  - b. Demência com corpos de Lewy
  - c. Demência da doença de Parkinson
- B. Demências mistas
- C. Demência Vascular

## Demências Reversíveis Causadas por Défices Nutricionais

- D. Síndromes potencialmente reversíveis
  - a. Induzidas pela medicação
  - b. Défices metabólicos/gastrointestinais
    - i. Défice de tiamina
    - ii. Défice de niacina
    - iii. Défice de ácido fólico
    - iv. Défice de cobalamina
    - v. Doenças tiroideias
    - vi. Doenças crônicas (Insuficiências renais e hepática, neoplasias)
  - c. Lesões cerebrais estruturais
    - i. Tumores
    - ii. Hematoma subdural
    - iii. Hidrocefalia de pressão normal
  - d. Infecções
    - i. Sífilis
    - ii. VIH/SIDA

Entre as várias etiologias possíveis, existe uma separação importante, que divide as irreversíveis, encabeçadas pelas neurodegenerativas, e as reversíveis, como são as causadas por défice das vitaminas B1, B3, B6 e B12.

## 5. Défices Vitamínicos

### 5.1. Défice de Vitamina B1 (Tiamina)

#### 5.1.1. Introdução

A tiamina constitui um cofator essencial em várias reações relacionadas com o metabolismo da glicose.<sup>8</sup> Está presente na maior parte dos tecidos animais e vegetais.<sup>8,15,16</sup> Grãos e cereais, truta, orco, ervilhas e feijão estão entre as melhores fontes de tiamina, ao contrário de laticínios, algumas frutas e vegetais, gorduras, arroz branco e açucares simples.<sup>8,15,16</sup> Deste modo, compreende-se que a deficiência de tiamina seja mais frequente em culturas cuja dieta é muito baseada em arroz.<sup>8,10</sup> Outros alimentos como o peixe cru, marisco, chá e café contêm tiaminases que por sua vez podem contribuir para uma redução das reservas corporais de tiamina, quando consumidos em grande escala.<sup>8</sup> A dose diária recomendada é de 1.1 mg para o sexo feminino e 1.2 mg para o masculino,<sup>16</sup> sendo que se estima que o consumo médio nos Estados Unidos seja de 2 mg por dia.<sup>8</sup>

#### 5.1.2. Epidemiologia

Ao nível mundial, a maior causa de défice de tiamina é dietética.<sup>8</sup> No contexto ocidental, o panorama é diferente, sendo as causas mais prevalentes o alcoolismo e outras doenças crónicas.<sup>8</sup>

#### 5.1.3. Etiopatogenia

O álcool está muito associado ao défice de tiamina por vários mecanismos: diminuindo a sua absorção intestinal, aumentando a excreção renal e ainda inibindo a síntese de fosfato de tiamina.<sup>8</sup> A falta de tiamina também ocorre frequentemente noutros contextos, nomeadamente em contexto de vômitos recorrentes, nutrição parentérica, cirurgia bariátrica e terapia prolongada com diuréticos.<sup>8</sup> A preparação de comida sem glúten remove a tiamina, pelo que os seus consumidores também estão em risco.<sup>17</sup> A dieta à base de refeições rápidas também constitui fator de risco visto que os sulfitos que nela abundam destroem a tiamina.<sup>14</sup> Indivíduos em risco frequentemente vêem a sua situação tornar-se sintomática quando lhes é administrada glicose IV sem tiamina.<sup>2</sup>

#### 5.1.4. Clínica

Numa primeira fase, a falta de tiamina provoca sintomas pouco específicos, desde anorexia a irritabilidade e perturbação da memória a curto prazo.<sup>8</sup> Com o acentuar do défice, surgem uma série de complicações, que se podem dividir em três categorias: o beribéri húmido, o beribéri seco e a EW.<sup>2,8,10</sup> O beribéri húmido caracteriza-se por sintomas predominantemente do foro cardiovascular: taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva de alto débito bem como edemas e neurite periférica.<sup>2,8,10,16</sup> Em segundo lugar, o beribéri seco com sintomas

nerológicos periféricos, tais como neuropatias simétricas motoras e sensoriais, com hiporreflexia afetando principalmente os membros inferiores.<sup>6,8,10,16</sup> Finalmente, o déficit de vitamina B1 leva à EW, muito associada aos alcoólicos.<sup>2,8-10,16</sup>

A clínica da EW resume-se a uma tríade clássica composta por oftalmoplegia, ataxia da marcha e confusão.<sup>2,8-10</sup> O curso normal inicia-se com ataxia, seguida de confusão mental.<sup>8,10</sup> As anormalidades oculomotoras vão surgindo progressivamente e incluem com frequência nistagmo horizontal e vertical.<sup>2,10</sup> Também podem apresentar fraqueza ou paralisia dos músculos retos laterais e do olhar conjugado (não necessariamente simétrica, o que causa diplopia e estrabismo interno).<sup>10</sup> Em casos mais avançados, pode ocasionar perda total dos movimentos oculares, e as pupilas podem ficar mióticas e não reativas.<sup>10</sup>

A ataxia, em fase aguda pode ter vários graus de gravidade.<sup>2,10</sup> Foram já relatados casos em que o doente se apresenta com postura de base alargada, quer como outros em que a marcha é de pequenos passos que só se manifesta em intensidades maiores de marcha, quer casos mais severos em que pode até impedir o doente de permanecer em pé sem ajuda.<sup>2,10</sup> Menos frequentemente surgem ataxia dos membros e tremor de intenção.<sup>10</sup> São raros os quadros com disartria e discurso escandido.<sup>10</sup>

Finalmente, surgem os distúrbios da consciência e das capacidades mentais, que estão presentes em 90% dos casos.<sup>10</sup> A apresentação mais comum é o estado confusional global, no qual o doente surge apático, desatento e indiferente ao ambiente, com discurso espontâneo mínimo e sem qualquer consistência.<sup>2,10</sup> Estes doentes revelam-se por vezes desorientados quer no tempo quer no espaço, não reconhecendo os que o rodeiam.<sup>10</sup> São raros os casos que se apresentam com graves depressões do estado de consciência, ao ponto do estupor ou coma, no entanto, se se adiar o tratamento, o quadro clínico poderá progredir nesse sentido.<sup>10</sup> Assim, o tratamento com tiamina proporciona um rápido aumento da atenção de forma a que se façam testes mentais que de outra forma seriam impossíveis, revelando na sua maioria défices na retenção de memórias.<sup>10</sup>

Repetidas agudizações ou tratamento inadequado da EW resulta habitualmente na SK.<sup>2</sup> Esta surge tipicamente como um distúrbio mnésico com perturbação quer da memória anterógrada como da retrógrada,<sup>2,9</sup> sendo que as memórias do passado recente são mais lesadas do que as mais remotas, preservando-se, por exemplo, aspetos como a linguagem, ações habituais ou o conhecimento adquirido na escola.<sup>10</sup> A capacidade de memorização é normalmente o parâmetro cognitivo mais afetado.<sup>1,2,6</sup> Estes doentes estão apáticos, inertes, desprovidos de espontaneidade e indiferentes.<sup>2,9,10</sup> A confabulação também é frequente, num quadro denominado psicose de Korsakoff.<sup>2,8-10</sup> Esta confabulação consiste num preenchimento involuntário das lacunas na memória destes doentes.<sup>10</sup> Com a melhoria do estado clínico destes doentes, associa-se uma progressiva compreensão dos seus défices de memória, e a tendência para confabular diminui.<sup>10</sup> Resumindo, estes doentes numa fase inicial apresentam-se predominantemente confusos, seguindo-se a confabulação.<sup>10</sup>

Em fase aguda, a mortalidade da EW é de 17%, principalmente por insuficiência hepática e infeção.<sup>10</sup>

### 5.1.5. Diagnóstico

A concentração de tiamina pode ser medida de diversas formas, desde medição direta por cromatografia líquida de alta-performance, ou indiretamente pela atividade da transcetolase eritrocitária, uma enzima dependente da tiamina.<sup>10,16</sup> A medição da atividade da transcetolase faz-se antes e depois da adição de pirofosfato de tiamina, sendo que um aumento para valores superiores a 25% é interpretado como anormal.<sup>2,8,10</sup> Os valores da transcetolase variam normalmente entre os 90 e os 140 mg, e a atividade do pirofosfato de tiamina entre 0 e 10%.<sup>10</sup> O piruvato sérico pode estar aumentado.<sup>2,10</sup> O LCR pode acusar ligeira hiperproteínorráquia, sendo, no entanto, habitualmente normal nos casos menos complicados.<sup>2,10</sup>

A RM denuncia anormalidades nas regiões peri-aquedutais, placas tectais, tálamo medial e corpos mamilares numa fase mais crónica.<sup>2,9,10</sup> Outras regiões poderão igualmente estar afetadas.<sup>2</sup> O recurso a exames de imagem torna-se especialmente útil nos casos de estupor ou coma ou quando a ataxia ou a oftalmopatia não são evidentes.<sup>2</sup> A imagem reverte com a melhoria da clínica.<sup>10</sup> A tomografia computadorizada é uma alternativa à ressonância magnética, tendo contudo menor sensibilidade.<sup>2</sup>

Cerca de 50% dos casos de doença de Wernicke-Korsakoff cursam com alterações eletroencefalográficas, nomeadamente atividade lenta difusa ligeira a moderada.<sup>10</sup>

### 5.1.6. Tratamento

O défice de tiamina constitui uma emergência médica<sup>10</sup>, não devendo o tratamento esperar por confirmação laboratorial da deficiência.<sup>2,10</sup> Devem-se administrar 500 mg de tiamina imediatamente em fase aguda, seguindo-se 100 mg 3x/dia na primeira semana, preferencialmente via parentérica<sup>2</sup> tendo em conta eventuais debilitações intestinais dos doentes. Alguns autores defendem uma dose maior, 200 mg com posologia diária tripla na primeira semana, passando a 10 mg orais diários a partir daí até à recuperação total,<sup>8</sup> enquanto que outros autores preferem o uso de 100 mg por 3 dias seguidos de dosagens orais.<sup>9</sup> Estas doses não são então consensuais, mas importa realçar que a tiamina intravenosa é segura e barata.<sup>2,8,10</sup> É importante que o clínico não se esqueça da profilaxia, associando tiamina sempre que administra fluidos IV contendo glicose.<sup>2,10</sup>

A SK, por ser já irreversível, tem o tratamento limitado a questões de apoio social.<sup>2,9</sup>

### 5.1.7. Prognóstico

A recuperação começa tipicamente algumas horas após instituição da terapêutica, tornando-se completa após alguns dias.<sup>10</sup> Vinte e quatro horas devem ser suficientes para melhorar os sintomas cardiovasculares e os oftalmológicos.<sup>8,10</sup> Paralisia do sexto nervo, ptose e paralisia do olhar vertical recuperam completamente numa a duas semanas, ao contrário do nistagmo vertical que pode persistir por vários meses.<sup>10</sup> Em 60% dos casos, um nistagmo horizontal

discreto permanece como sequela.<sup>10</sup> Relativamente à ataxia, a sua recuperação é mais lenta e só se completa em 40% dos casos, ficando a restante percentagem com algum grau de sequela.<sup>10</sup> Os sintomas iniciais como a apatia e a confusão revertem sempre.<sup>10</sup> Quanto à memória, só recupera completamente em 20% dos casos.<sup>10</sup> A psicose da síndrome de Wernicke Korsakoff pode ser permanente ou persistir por vários meses.<sup>8</sup>

## 5.2. Défice de Vitamina B3 (Niacina)

### 5.2.1. Introdução

Niacina compreende o ácido nicotínico, a nicotinamida e os seus derivados biológicos ativos.<sup>2,8</sup> O ácido nicotínico, que quando está em falta provoca uma doença chamada pelagra, é precursor de duas coenzimas, a NAD) e NAD fosfato, envolvidas em variadas reações de redução e oxidação, reparação de ADN e mobilização do cálcio.<sup>8</sup> O ácido nicotínico é absorvido no estômago e no intestino delgado.<sup>8</sup> Este abunda em alimentos como feijão, leite, carne e ovos, e pode ser convertido a partir do triptofano em niacina pelo organismo com uma eficiência de 60:1.<sup>8</sup>

### 5.2.2. Epidemiologia

A pelagra é atualmente muito rara no mundo Ocidental.<sup>8,10</sup> O consumo de pão enriquecido com ácido nicotínico veio reduzir inicialmente a sua incidência.<sup>2</sup> Hoje em dia encontram-se casos de pelagra mais frequentemente em populações com dietas baseadas em milho na China, Índia e África.<sup>2,8,10</sup> No mundo ocidental, é encontrada predominantemente em alcoólicos.<sup>8,10</sup>

### 5.2.3. Etiopatogenia

Existem diversas causas, sendo o alcoolismo de longe a mais prevalente.<sup>2,10</sup> Também pode ocorrer por defeitos congénitos da absorção intestinal e renal de triptofano, como na doença de Hartnup, e em pacientes com síndrome carcinóide, na qual está aumentada a conversão de triptofano em serotonina. Usada no tratamento da tuberculose, a isoniazida também pode originar défice de niacina como um efeito adverso.<sup>8</sup>

As dietas menos equilibradas também podem precipitar pelagra, quer por défice da própria niacina, quer por falta dos nutrientes necessários à conversão do triptofano em niacina, como são os casos do ferro, riboflavina e piridoxina.<sup>2,8</sup>

### 5.2.4. Clínica

Os sintomas iniciais incluem insónia, fadiga, ansiedade, perda ponderal, irritabilidade e depressão, bem como dor abdominal e vómitos.<sup>8,10</sup> Mais tarde surge glossite, que antecede os sintomas dermatológicos típicos: eritema pigmentado e escamoso que predomina nas zonas

expostas à luz solar.<sup>2,9,10</sup> Este eritema também é conhecido por colar de casal.<sup>8</sup> A pelagra causa ainda vaginite e esofagite, bem como diarreia, depressão, convulsões e demência.<sup>2,8</sup> Classicamente, esta doença é conhecida como a dos 3 D's: demência - diarreia - dermatite.<sup>2,8,10</sup> Alguns autores preferem chamá-la doença dos 4 D's, só aplicável na sua forma anglo-saxónica, por para além dos acima referidos, incluir ainda o de *death* (morte).<sup>8</sup> No sistema nervoso, os sintomas começam por ser de neurastenia, com depressão da consciência, sinal de Babinski, espasticidade e mioclonia, seguindo-se psicose, desorientação, perda de memória e confusão.<sup>2,10,18</sup> Ao nível cognitivo, são a atenção e a função executiva que sofre maiores danos, muitas vezes poupando-se as demais capacidades.<sup>12</sup>

### 5.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico é principalmente clínico, sendo difícil em povoações não endémicas por não ser possível medir diretamente os níveis sanguíneos de niacina.<sup>2</sup> A frequente ausência de alterações digestivas e dermatológicas dificulta ainda mais o diagnóstico.<sup>2</sup> A excreção renal dos produtos de niacina são boas alternativas, a 2P e a NMN.<sup>8</sup>

### 5.2.6. Tratamento

O tratamento da pelagra não é consensual. Apesar de tudo, a dieta diária recomendada é de 6.6 mg/1000 kcal consumidas.<sup>2</sup> Há quem defenda o tratamento do doente sintomático com 50 mg de ácido nicotínico por dia<sup>2</sup> e quem prefira tratamento de 5 dias com 100 a 300 mg<sup>5,19</sup>. Em alternativa, pode administrar-se 25 mg parentericamente 2 a 3 vezes por dia.<sup>2</sup> A nicotinamida também tem efeitos terapêuticos, sem possuir as ações vasodilatadoras e de redução dos níveis de colesterol do ácido nicotínico.<sup>2</sup>

### 5.2.7. Prognóstico

O prognóstico é bom, com uma percentagem elevada dos pacientes tratados a recuperar a sua função cognitiva.<sup>19</sup>

## 5.3. Défice de Vitamina B9 (Ácido Fólico)

### 5.3.1. Introdução

O AF é absorvido pelo intestino delgado superior.<sup>20</sup> Cerca de metade do que é ingerido é absorvido.<sup>22</sup> No intestino delgado, todos os folatos são convertidos em 5-metiltetrahidrofolato, sendo absorvidos num processo ativado por um transportador, mais ativo num pH de 5.5, típico dos ambientes duodenal e jejunal.<sup>2,20</sup> Os folatos atuam como coenzimas em transferências de unidades de carbono, como por exemplo, na síntese de purinas e pirimidinas, necessárias à síntese de ADN e replicação de ácido ribonucleico.<sup>20</sup> São igualmente coenzimas na síntese de metionina.<sup>20</sup>

A maioria das comidas contêm folatos.<sup>20</sup> As que possuem maior teor em folato são o fígado, o espinafre, o fermento, entre outros vegetais e grãos.<sup>20</sup> A dieta ocidental tem um teor em AF médio diário de cerca de 250 µg.<sup>20</sup> No entanto, este valor varia muito, diminuindo, por exemplo, com o aquecimento dos alimentos.<sup>20</sup> Todos os dias, o organismo perde cerca de 60-90 µg de AF pela bÍlis.<sup>20</sup> Deste modo, as necessidades diárias são de 100 µg, sendo as reservas suficientemente autónomas para 3 a 4 meses, no adulto normal.<sup>20</sup>

### 5.3.2. Epidemiologia

Os défices dietéticos são comuns, sendo mesmo a causa mais frequente de défice da vitamina.<sup>20</sup> Com o reforço da dieta com AF adotada pela maioria dos países Ocidentais, a prevalência de défices nutricionais diminuiu drasticamente, passando a predominar em grupos muito específicos.<sup>20</sup>

### 5.3.3. Etiopatogenia

Algumas doenças hematológicas, como anemias hemolíticas crónicas, cursam não raras vezes com deficiência de AF.<sup>20</sup> Trata-se das anemias falciforme, hemolítica autoimune e da esferocitose congénita em particular.<sup>20</sup> Doenças inflamatórias crónicas como a doença de Crohn e a artrite reumatóide, a endocardite bacteriana ou a tuberculose, também causam défice de folatos quer por redução do apetite e conseqüente diminuição do aporte, quer por aumento das necessidades.<sup>20</sup> As infeções em especial podem causar dificuldades na própria absorção do AF.<sup>20</sup>

Na gravidez ocorre uma situação especial, visto que as necessidades diárias de AF sobem 200-300 µg por dia.<sup>20</sup> Um aumento no catabolismo dos folatos e alguma transferência para o feto explicam este aumento.<sup>20</sup> No mundo ocidental é habitual prevenção deste défice com administração profilática de AF nas grávidas, mas a deficiência continua a acontecer nos países mais pobres.<sup>20</sup>

Quer a enteropatia tropical, quer a causada por intolerância ao glúten provocam má absorção de folatos.<sup>20</sup> Uma doença rara, de caráter recessivo, caracteriza-se por uma mutação no transportador de folato, ocorrendo défice de ácido fólico no LCR, o que leva a sintomas neurológicos.<sup>20</sup> Ao nível intestinal pode ocorrer défice de absorção por ressecção do jejuno, gastrectomia parcial, doença de Crohn e infeções sistémicas, embora nestas situações seja raro atingir gravidade suficiente para se tornar sintomático.<sup>20</sup> Os doentes em diálise prolongada também se encontram em risco especial, pelo que lhes é aconselhado AF profilaticamente.<sup>20</sup>

Alguns fármacos reduzem o AF o sérico. Os epiléticos em terapia prolongada com fenitoína ou primidona são exemplo disso.<sup>20</sup> Também o metotrexato, pirimetamina e o trimetropim, por inibirem as várias formas da dehidrofolato-redutase.<sup>20</sup> Adicionalmente, incluem-se ainda o triantereno, a colestiramina e os contraceptivos orais.<sup>2,20</sup> O álcool funciona como um

antagonista do AF, pelo que os alcoólicos se encontram em risco de desenvolver sintomatologia.<sup>13</sup>

#### 5.3.4. Clínica

O défice de AF pode produzir os mesmos défices neurológicos que os causados pela falta de cobalamina.<sup>2</sup> Tipicamente o doente apresenta-se com parestesias dos membros, fraqueza e instabilidade da marcha, para além de anemia megaloblástica, distúrbios sensoriais proprioceptivos e palestésicos, e sinais piramidais.<sup>2</sup> A prevalência de falta de AF é maior em doentes psiquiátricos e nos casos de DA.<sup>2</sup> Curiosamente, os doentes com o défice de vitamina B9, tal como na B12, encontram-se com risco redobrado de vir a sofrer da DA ou outras formas de demência.<sup>21</sup> A demência induzida pela carência de folatos é muito semelhante à resultante do défice de cobalamina, apesar de especial afetação da função visuo-espacial, atenção, capacidade de busca de fonemas e memória de trabalho, deixando algo preservadas a orientação espacial, a memória primária e a fluidez categórica, o que tem semelhanças com o envelhecimento normal.<sup>21</sup>

A falta de AF na gravidez está relacionada com aumento da incidência de defeitos do tubo neural nos recém-nascidos.<sup>2</sup>

#### 5.3.5. Diagnóstico

A nível laboratorial, pode medir-se diretamente os níveis de AF plasmático e eritrocitário.<sup>2,20</sup> O AF mede-se pela técnica ELISA, estando os seus valores normalmente entre os 11-82 nmol/L.<sup>20</sup> Todos os doentes com deficiência de vitamina B9 apresentam estes valores baixos.<sup>20</sup> Apesar de tudo, estes podem variar com a dieta recente.<sup>20</sup> Os valores eritrocitários são mais fiáveis e menos suscetíveis a variações na dieta.<sup>20</sup> São especialmente úteis para avaliar as reservas corporais de AF.<sup>20</sup> No adulto normal rondam os 880-3250  $\mu$ mol/L.<sup>20</sup> Transfusões recentes podem desvirtuar os resultados, bem como contagens anormais de reticulócitos.<sup>20</sup> Os valores de homocisteína podem encontrar-se aumentados.<sup>20</sup>

Pode-se fazer ainda um teste serológico para pesquisar doença celíaca, como o teste do anticorpo transglutaminase.<sup>20</sup> Caso seja positivo, é necessária biópsia duodenal para confirmação etiológica.<sup>20</sup>

A um nível imagiológico, o défice de folatos, induz atrofia cerebral.<sup>21</sup>

#### 5.3.6. Tratamento

Está recomendada dose inicial de 1 mg de AF várias vezes ao dia com manutenção de 1 mg/dia.<sup>2</sup> Como não ocorre toxicidade, aconselha-se o uso de 5-15 mg orais diárias, sendo suficientes até para os casos de má absorção.<sup>20</sup> Em casos mais graves pode administrar-se 1 a 5 mg por via parentérica.<sup>2</sup> O tempo de tratamento varia com a etiologia, mas é habitual durar cerca de 4 meses.<sup>20</sup> Grávidas devem aumentar a sua ingestão diária de AF em 0.4 mg.<sup>2,20</sup> Nos

casos de dieta inadequada, é muito importante aconselhar o doente a corrigi-la prontamente, fazendo-se acompanhar de um curto período de terapia de reposição.<sup>2,9,20</sup>

### 5.3.7. Prognóstico

O prognóstico em geral é bom, apesar de por vezes ser necessário o tratamento de reposição para toda a vida, dependendo da etiologia.<sup>20</sup>

## 5.4. Défice de Vitamina B12 (Cobalamina)

### 5.4.1. Introdução

A cobalamina encontra-se disponível para o ser humano apenas em carne, peixe e produtos lácteos, estando ausente em qualquer produto com origem não animal.<sup>2,20</sup> A dieta diária ocidental contém em média 5-30 µg de cobalamina.<sup>20</sup>

Existem duas formas de absorção da cobalamina, uma passiva e outra ativa.<sup>21</sup> A passiva faz-se pelas mucosas bucal, duodenal e ileal.<sup>2,20</sup> É muito ineficaz, correspondendo a menos de 1% da dose absorvida.<sup>20</sup> A ativa acontece no íleo e depende do FI, segregado pelas células parietais gástricas, ao qual se liga, permitindo o transporte até à porção do intestino onde é então absorvida e o FI destruído.<sup>2,20</sup> O FI é produzido no fundo e corpo gástrico pelas células parietais, sendo segregado em paralelo com o ácido clorídrico.<sup>20</sup> Nas porções do tubo gastrointestinal proximais ao íleo, enzimas libertam a cobalamina dos complexos proteicos com os quais foi ingerida, que se liga a uma glicoproteína salivar, a haptocorrina, digerida posteriormente pela tripsina pancreática, permitindo a sua ligação ao FI.<sup>20</sup> Depois de ser absorvida, liga-se à transcobalamina, onde é transportada para os tecidos, entre os quais o fígado, órgão de armazenamento.<sup>20</sup> Em situações normais, existe FI em excesso.<sup>9</sup> Existe ainda uma espécie de reciclagem da cobalamina, sendo que entre 0.5 a 5 µg de cobalamina entram na biliar todos os dias.<sup>20</sup> Esta cobalamina, liga-se igualmente ao FI e é reabsorvida no íleo.<sup>20</sup>

### 5.4.2. Epidemiologia

O défice de cobalamina é mais comum nos homens.<sup>20</sup> Numa perspetiva global, esta doença é mais frequente no povo Hindu devido à sua dieta.<sup>20</sup> A anemia perniciosa, causa frequente, é comum no Norte da Europa.<sup>20</sup> São mais prevalentes as situações de défice por perturbação do processo de absorção pela mucosa intestinal.<sup>10</sup> O défice de vitamina B12 é muito comum nos mais idosos, atingindo mais de 20% da população com mais de 65 anos, em virtude da maior incidência de gastrite e distúrbios de absorção.<sup>18,20</sup>

### 5.4.3. Etiopatogenia

Existem diversas etiologias possíveis para a falta de cobalamina. As mais comuns relacionam-se com o FI. De facto, a causa mais frequente é a anemia perniciosa, que consiste no défice de FI por atrofia gástrica.<sup>20</sup> O défice cobalamina por falta de FI constitui uma deficiência

condicionada.<sup>10</sup> Dieta vegetariana, gastrite atrófica, hipercloridria, infecção por *Helicobacter pylori* e uso prolongado de alguns fármacos como anti-histamínicos H2 ou inibidores da bomba de prótons são os fatores habitualmente causais.<sup>2,9,20</sup> Naturalmente, a gastrectomia é causa de déficit de vitamina B12, quando esta não é repostada.<sup>2,20</sup> Mesmo a gastrectomia parcial pode causar a doença, o que acontece em 10-15% dos casos.<sup>20</sup> O mesmo sucede nas cirurgias de ressecção do íleo, principalmente em ressecções superiores a 1,2 metros.<sup>20</sup> A deficiência de vitamina B12 só surge por aporte insuficiente em vegetarianos ou em dietas extremamente inadequadas.<sup>20</sup> Existe uma entidade caracterizada por má absorção seletiva de cobalamina que cursa com proteinúria, a Síndrome de Imerslund, também conhecida por anemia megaloblástica recessiva autossômica.<sup>20</sup> A enteropatia tropical, aguda ou subaguda, cursa quase na totalidade dos casos com má absorção de cobalamina, que pode persistir na forma crónica e levar a sintomas hematológicos e neurológicos.<sup>20</sup> Infestação pela ténia dos peixes, *Diphyllobothrium latum*, um parasita que se aloja no intestino delgado e captura a vitamina B12, pode surgir com o consumo de peixe cru ou mal cozinhado.<sup>10,20</sup> É comum na Escandinávia, Alemanha, Japão, Estados Unidos e Rússia e nos casos mais severos, pode causar sintomas neurológicos de déficit de cobalamina.<sup>20</sup> A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) também pode cursar com diminuição dos níveis séricos de cobalamina, estando efetivamente baixos em 10-35% dos casos de SIDA.<sup>2,20</sup> No entanto, a diminuição suficiente para causar sintomatologia é rara.<sup>20</sup> A intolerância ao glúten induz uma enteropatia que leva à diminuição da absorção de cobalamina, mas esta não é suficientemente marcada para ser sintomática.<sup>10,20</sup> A exposição crónica a óxido nítrico interfere com a metionina sintetase, que depende da metilcobalamina.<sup>2,10</sup> Assim, doentes com níveis basais de cobalamina podem apresentar sintomas desta doença perante exposição a este gás, bem como em grupos de risco como dentistas e enfermeiros anestésistas.<sup>2,10</sup> Outras entidades que reduzem os níveis de cobalamina: síndrome de Zollinger-Ellison, radioterapia, doença diverticular, doença excerto-versus-hospedeiro.<sup>9,10,20</sup> Alguns fármacos podem induzir deficiência de vitamina B12 como efeito secundário: colchicina, aminoglicosídeos, neomicina, cloreto de potássio de libertação lenta, anticonvulsivantes, metformina, fenformina, citotóxicos e álcool.<sup>9,10,20</sup> A partir do momento em que a sua absorção é comprometida, passam em média 5 anos a surgir os primeiros sintomas.<sup>2</sup>

#### 5.4.4. Clínica

A maioria dos doentes com anemia perniciosa sofre de sintomas neurológicos.<sup>10</sup> O déficit de cobalamina pode causar uma neuropatia periférica bilateral, por desmielinização dos tratos posterior e piramidal da medula espinal.<sup>9,10</sup> Por vezes, causa ainda atrofia ótica e sintomas cerebrais.<sup>1</sup> A instalação dos sintomas é insidiosa, com parestesias das extremidades numa fase inicial, progredindo para fraqueza e posterior instabilidade da marcha.<sup>2,9,10</sup> O sinal de Lhermitte (parestesias ao longo da coluna ou através dos ombros induzidas pela rápida flexão

do pescoço) pode estar presente.<sup>2,10</sup> Com a progressão da doença, surge frequentemente apatia, sonolência, instabilidade emocional, depressão, confusão, ilusões e alucinações, e por vezes demência.<sup>2,9,10,22</sup> Esta demência tipicamente surge com lentificação mental, perturbações da memória e défice de atenção.<sup>22</sup> Em casos menos frequentes, surge também com perturbação da execução motora e da fluidez verbal e alterações de comportamento.<sup>22</sup> Sinais de afetação dos nervos periféricos e da medula poderão surgir, com perda das sensibilidades palestésica e propriocetiva.<sup>2,10</sup> O sinal de Romberg pode estar presente.<sup>2</sup> Pode haver alteração dos reflexos tendinosos.<sup>2</sup> A visão também pode estar afetada, com perda visual bilateral, e para além da atrofia ótica, escotoma centrocecal.<sup>2,10</sup> Estudos apontam para uma associação entre o défice de cobalamina e a prejuízo da função cognitiva e demência na DA.<sup>20,21</sup>

#### 5.4.5. Diagnóstico

Na anemia perniciosa, o débito gástrico de ácido clorídrico, pepsina e FI está muito reduzido.<sup>10</sup> A gastrina sérica está aumentada<sup>10</sup> e o pepsinogénio está diminuído, em valores a rondar os 90-92%.<sup>10,20</sup> A biópsia gástrica está recomendada quando é diagnosticada anemia perniciosa.<sup>20</sup> Normalmente, revela atrofia de todas as camadas do fundo e do corpo gástrico, com perda das células parietais e principais, com infiltrado inflamatório, e possivelmente metaplasia intestinal.<sup>20</sup> O infiltrado é predominantemente de linfócitos CD4, anti H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase gástrica.<sup>20</sup>

A medição dos valores séricos de vitamina B12 e dos metabolitos dependentes da cobalamina permite averiguar a sua eventual deficiência.<sup>2,10</sup> A medição é por ELISA ou ensaio de luminescência competitiva.<sup>20</sup> Os valores séricos normais rondam os 200-1000 ng/L.<sup>19</sup> Níveis inferiores a 100 ng/L associam-se habitualmente a sintomas de escassez de cobalamina.<sup>10,20</sup> Entre os 100 e os 200 ng/L, os resultados são considerados *borderline*.<sup>20</sup> No entanto, na presença de sinais clínicos fortemente sugestivos de anemia perniciosa, um valor de vitamina B12 sérico normal não descarta o diagnóstico.<sup>20</sup>

Valores elevados dos metabolitos, nomeadamente ácido metilmalónico e homocisteína, abonam a favor do diagnóstico.<sup>2,10,20</sup> A investigação do ácido metilmalónico está recomendada na abordagem do doente com suspeita de défice de cobalamina.<sup>2,20</sup> No entanto, não é de todo sensível, particularmente nos doentes com insuficiência renal.<sup>2,20</sup> A homocisteína não é específica, estando também aumentada em muitos outros cenários, como o défice de ácido fólico, doença renal crónica, alcoolismo, tabagismo, entre outros.<sup>20</sup>

Em caso de suspeita de gastrite autoimune e défice de FI, podem pesquisar-se anticorpos anti-FI e anti-células parietais.<sup>2,10</sup> Os anticorpos contra o FI são específicos, mas só são detetáveis em 60% dos casos, não tendo assim elevada sensibilidade.<sup>2,10</sup> Os anticorpos contra as células parietais não são específicos por estarem presentes noutras endocrinopatias e mesmo em indivíduos saudáveis.<sup>2,20</sup> Na anemia perniciosa podem encontrar-se dois tipos de anticorpos IgG anti-FI. O tipo I bloqueia a ligação do FI à cobalamina, enquanto que o tipo II impede a ligação entre o FI e a mucosa ileal.<sup>20</sup> No entanto estes achados não são específicos

da anemia perniciosa, surgindo também, por exemplo, na tireotoxicose e na tiroidite de Hashimoto, entre outras.<sup>23</sup> As manifestações hematológicas podem não estar presentes.<sup>2,9</sup>

O LCR está normal, podendo eventualmente revelar hiperproteïnorráquia.<sup>10</sup> eletromiograma revela habitualmente lentificação na condução sensorial ou potenciais de amplitude reduzida.<sup>10</sup>

A RM pode denunciar anormalidades nas colunas posterior e lateral nos pacientes com degeneração combinada subaguda na medula espinal.<sup>2,10</sup> Os que se apresentam com encefalopatia ou demência frequentemente apresentam anomalias na matéria branca profunda.<sup>6</sup> No entanto, a ausência de sinais imagiológicos não tem relevância diagnóstica.<sup>2,10</sup>

#### 5.4.6. Tratamento

Os sintomas de deficiência de cobalamina são indicação para tratamento de reposição.<sup>20</sup> Valores sanguíneos *borderline* devem obrigar à vigilância se não se fizerem acompanhar de sintomas.<sup>20</sup>

O esquema de tratamento não é de todo consensual. Alguns autores sugerem administração de 1000 µg IM com 3 a 7 dias de intervalos, com menores intervalos consoante a gravidade do déficit, com uma dose de manutenção igual a cada 3 meses em deficiências menos graves.<sup>20</sup> Em situações mais severas, aconselham-se injeções intramusculares diárias de 1000 µg na primeira semana, seguidas de 1000 µg semanais por um mês e injeções mensais por muito tempo, eventualmente toda a vida do doente.<sup>2,9,10</sup> Nos Estados Unidos da América usa-se a cianocobalamina enquanto que no Reino Unido se dá preferência à hidroxicobalamina, sendo que a primeira exige maiores doses e mais frequentes, por ter menos retenção.<sup>10,20</sup> Uma alternativa são doses orais de 1000 µg, que exigem no entanto monitorização apertada. Como tal, nos casos mais severos aconselha-se a terapia parentérica.<sup>2,10,20</sup>

#### 5.4.7. Prognóstico

Com tratamento adequado, os valores séricos de homocisteína e ácido metilmalónico regressam ao normal em cerca de 2 semanas.<sup>2</sup> Os sintomas neurológicos são mais demorados na sua recuperação, podendo demorar até 1 ano.<sup>2</sup> Em alguns casos, a recuperação não é completa.<sup>2,9</sup>

## 6. Conclusões

As demências derivadas de défices nutritivos, infelizmente, acontecem. O défice das vitaminas B1, B3, B9 e B12 pode efetivamente ser a causa de demência e são, de certo modo, tanto evitáveis como reversíveis. Face às demais demências existe uma agravante, o facto das causadas por défices nutricionais não pouparem faixas etárias. Estes são então fáceis de detetar e de tratar, tendo habitualmente um prognóstico bom, especialmente quando o diagnóstico é precoce.

Apesar de tudo, não parece benéfico o rastreio na população em geral, sugerindo-se a investigação quando surgem determinadas comorbilidades associadas ao desenvolvimento de uma demência.

O momento mais importante é o da história clínica, que tem necessariamente de ser o mais completa possível. Os antecedentes pessoais e o exame objetivo podem ser muito sugestivos do défice nutricional, diagnóstico que pode ser confirmado laboratorialmente.

Assim, creio ser importante consciencializar os profissionais de saúde da reversibilidade destas demências e da necessidade do diagnóstico adequado, no sentido de evitar erros com consequências nefastas para estes doentes.

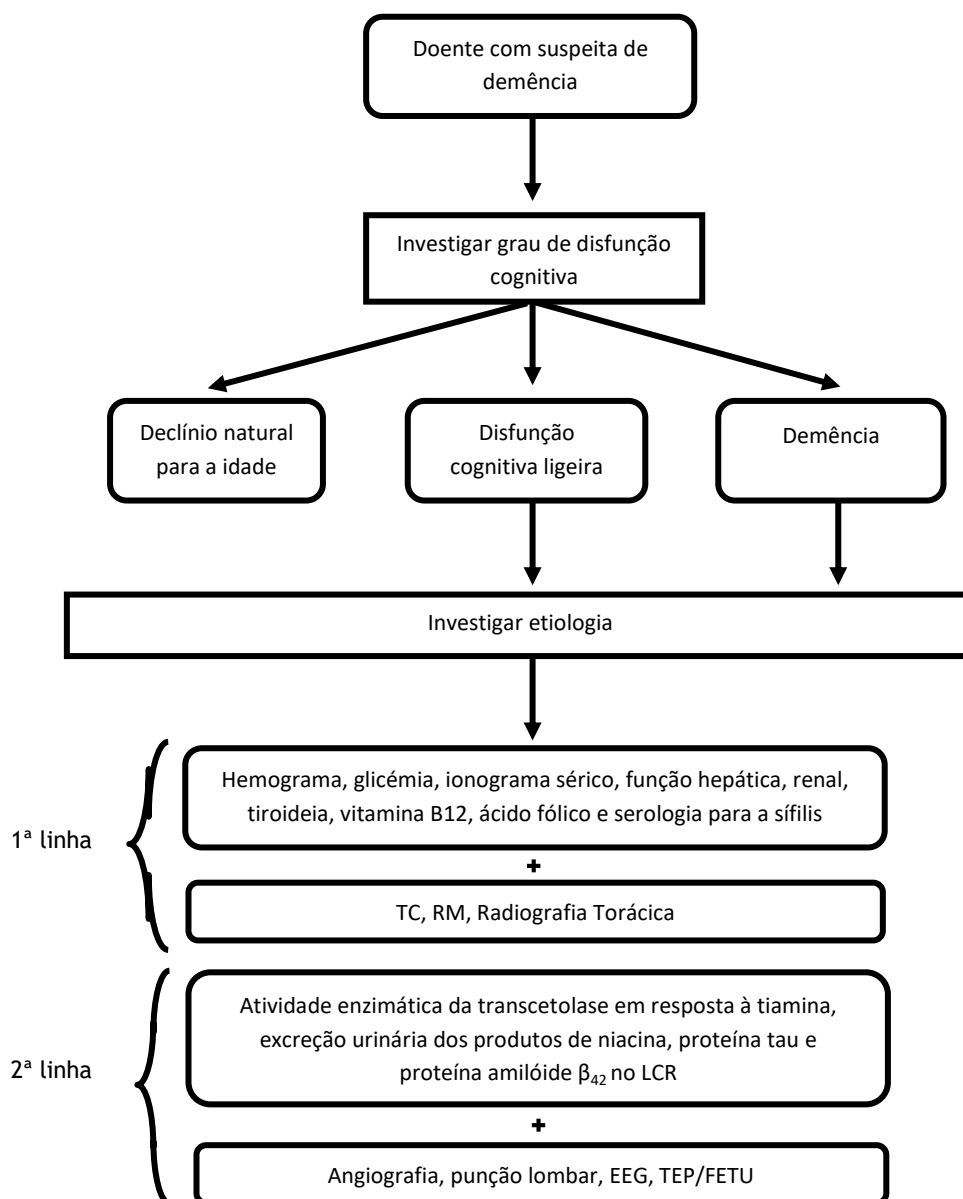
## 7. Bibliografia

- 1) Miller BL, Seeley WW. Dementia. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2. 18 ed: McGraw-Hill Education; 2012. p. 3300-16.
- 2) So YT. Deficiency Diseases of the Nervous System. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 7 ed: Elsevier; 2016. p. 1226-36.
- 3) Peterson R, Graff-Radford J. Alzheimer Disease and other Dementias. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 7 ed: Elsevier; 2016. p. 1380-421.
- 4) Scott KR, Barret AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment. Expert Rev Neurother. 2007.
- 5) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1st ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
- 6) Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. Age Ageing. 2015;44(1):25-33.
- 7) Morris MC. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. Proc Nutr Soc. Cambridge University Press; 2012;71(1):1-13.
- 8) Suter PM, Russell RM. Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19 ed: McGraw-Hill Education; 2015.
- 9) Miller BL, Seeley WW. Alzheimer's Disease and Other Dementias. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19 ed: McGraw-Hill Education; 2015. P. 2598-608
- 10) Ropper AH, Brown RH. Diseases of the Nervous System due to Nutricional Deficiency. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8 ed: McGraw-Hill Education; 2005. p. 983-1003.
- 11) Ramírez L. 10 Facts on Dementia. World Health Organization; 2016
- 12) Sousa S, Filipe J, Santos A, Graça P. Nutrição e Doença de Alzheimer. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2015
- 13) Vertesi A, Lever JA, Molloy DW, Sanderson B, Tuttle I, Pokoradi L, Principi E. Standardized Mini-Mental State Examination. Use and interpretation. Can Med Physician. 2001:2018-3.

- 14) The Mini Mental State Examination (MMSE) [Internet]. Alzheimer's Society. 2017 [cited 29 November 2016]. Available from: [https://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents\\_info.php?documentID=121](https://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=121).
- 15) Hoffman R. Thiamine deficiency in the Western diet and dementia risk. *Br J Nutr*. Cambridge University Press; 2016;116(1):188-9.
- 16) Arundel C, Kerns JC, Chawla LS. Thiamin Deficiency in People with Obesity. *Adv Nutr*. 2015;6(2):147-153.
- 17) Gibson G, Hirsch J, Fonzetti P, Jordan B, Cirio R, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):21-30.
- 18) Tangney CC, Julie A S, Morris MC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *JAD*. 2006;9(4):429-433.
- 19) Prousky J. Treating dementia with vitamin B3 and NADPH. *J Orthomol Med*. 2011.
- 20) Hoffbrand AV. Megaloblastic Anemias. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19 ed: McGraw-Hill Education; 2015. P. 640-9
- 21) Reynolds E. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*. 2002;324(7352):1512-1515.
- 22) Briani C, Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G et al. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521-4539.

## 8. Anexos

### 8.1. Anexo 1 - Proposta de abordagem



## 8.2. Anexo 2 - Investigação etiológica

