

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Arthur Hemétrio Assis
Daniel Machado Pimenta
Jésus Eduardo Nolêto da Penha
Rafael Amaral Rodrigues**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B1
REVISÃO DE LITERATURA**

IPATINGA

2020

Arthur Hemétrio Assis
Daniel Machado Pimenta
Jésus Eduardo Nolêto da Penha
Rafael Amaral Rodrigues

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B1

REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^(a) orientador^(a): Jailson Tótola.

IPATINGA

2020

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B1: REVISÃO DE LITERATURA

Arthur Hemétrio Assis¹, Daniel Machado Pimenta¹, Jésus Eduardo Noletto da Penha¹, Rafael Amaral Rodrigues¹, Jaílson Tótola²

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Introdução: A deficiência de vitamina B1 (tiamina) é mais comum entre pessoas que consomem arroz beneficiado, outros carboidratos e álcool em grande quantidade. Ingestão insuficiente, falta de absorção, metabolismo alterado ou uma maior demanda de utilização, são fatores relacionados ao aparecimento da doença. Sinais e sintomas como polineuropatia difusa, síndrome de Wernicke-Korsakoff e falência cardíaca são manifestações clínicas muito importantes desta hipovitaminose. **Objetivo:** Identificar as particularidades do quadro de deficiência de vitamina B1 (tiamina), que na maioria dos casos, apresenta sintomas inespecíficos, criando dificuldades para diagnóstico precoce e tratamento adequado. **Método:** O estudo proposto consta de uma revisão de literatura, realizada através do levantamento nas bases de dados LILACS, SCIELO e MEDLINE. A busca das publicações sobre o assunto foi realizada por meio das seguintes descritores: Vitamina B1, tiamina, deficiência de tiamina, beribéri, Wernicke-Korsakoff. **Desenvolvimento:** A deficiência de tiamina (vitamina B1) pode afetar o sistema cardiovascular, nervoso e imunológico, como é comumente observado no beribéri úmido, beribéri seco ou na síndrome de Wernicke-Korsakoff. Em todo o mundo, é mais amplamente relatado em populações onde arroz polido e cereais moídos são a principal fonte de alimento, e também em pacientes com abuso crônico de álcool. O beribéri seco se apresenta como neuropatia periférica simétrica, enquanto o beribéri úmido se apresenta como insuficiência cardíaca de alto débito. A síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS) pode se manifestar com sintomas do SNC, como alterações da marcha, estado mental alterado e anormalidades oculares. **Conclusão:** É crível inferir que a deficiência de Vitamina B1 é, infelizmente, uma condição clínica subdiagnosticada e que muitas vezes não é nem cogitada pelos profissionais de saúde de nosso país. Porém, essa condição pode se agravar e evoluir para formas graves as quais geram muita morbidade aos pacientes, sendo necessária a valorização dessa hipótese diagnóstica por parte dos médicos, principalmente, e salientar a importância da ingestão adequada de alimentos ricos nesse nutriente, a fim de evitar a sintomatologia.

Palavras-chave: Vitamina B1, tiamina, deficiência de tiamina, beribéri, Wernicke-Korsakoff.

Introdução

A vitamina B1 (tiamina) foi descoberta em 1897 pelo bioquímico polonês Kazimierz Funk, isolada em 1926 e sintetizada pela primeira vez em 1936. É encontrada em uma variedade de alimentos como carnes, vísceras (fígado, coração e rins), carne de porco, arroz integral, gema de ovo, leguminosas, gérmen de trigo,

melaço, lêvedo de cerveja, cereais integrais, castanhas e sementes oleaginosas. A falta de ingestão desses alimentos pode acarretar sua deficiência, podendo levar o organismo a desenvolver uma série de doenças que afetam principalmente os sistemas nervoso e cardiovascular. A vitamina B1 (tiamina) funciona como um catalisador na geração de energia por meio da descarboxilação de aminoácidos de cadeia ramificada e alfa-cetoácidos e atua como uma coenzima para reações de transcetolase na forma de pirofosfato de tiamina. A tiamina também desempenha um papel não identificado na propagação dos impulsos nervosos e participa da manutenção da bainha de mielina (MANZETTI et al., 2014).

A vitamina B1 (tiamina) tem função importante na geração dos impulsos nervosos e na síntese de certos neurotransmissores, ácidos nucleicos, ácidos graxos e até mesmo carboidratos complexos. Já a riboflavina (vitamina B2) participa da fosforilação, oxidação do piruvato e de ácidos graxos, além de ser importante coenzima para a vitamina B6 (piridoxina), a qual participa na síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina, epinefrina e está envolvida na atividade dos hormônios esteroidais (MIKKELSEN et al., 2018).

A vitamina B1 (tiamina) é advinda da dieta, logo, necessita passar pelo trato gastrointestinal de modo que chegue à corrente sanguínea e possa desempenhar suas funções. Sua absorção é feita em maior parte pelo jejuno, por difusão passiva ou transporte ativo, dependendo da concentração disponível da mesma no lúmen do intestino. Existem três formas disponíveis da vitamina B1 (tiamina) no organismo, ainda que também seja, em menor quantidade, também absorvida na forma livre, sendo esses processos mediados por vários carreadores e enzimas (VORA et al., 2019).

O quadro clínico sugestivo da deficiência de vitamina B1 (tiamina) se caracteriza por parestesia e/ou dores em membros inferiores principalmente, diminuição da sensibilidade, dos reflexos e da força muscular, causando dificuldade para deambular; taquicardia sinusal (palpitações), pressão arterial divergente, pulso célere, estase jugular, sopro sistólico, ritmo em galope, dispneia, edema de membros inferiores; insuficiência cardíaca fulminante, associada à acidose láctica e choque hemodinâmico; confusão mental, psicose, nistagmo, ataxia cerebelar, déficit de memória recente e estrabismo (PACEI et al., 2020).

Dependendo das manifestações clínicas, os pacientes podem se enquadrar em diversas patologias diferentes, mesmo tendo a mesma causa base. Dentre elas,

destaca-se o beribéri e suas subclassificações (seco, úmido, *shoshine* infantil), a Síndrome de Wernicke-Korsakoff (subdividida em Encefalopatia de Wernicke e Psicose de Korsakoff), além dos quadros mais leves que não trazem um prejuízo funcional tão significativo quanto às síndromes supracitadas. Apesar das diferentes sintomatologias, a prevenção e o tratamento de todos os quadros clínicos são essencialmente os mesmos. A ingestão de alimentos ricos em vitamina B1 (tiamina) ou a suplementação da mesma por via oral ou injetável é a base do tratamento. (BARRETO et al., 2016)

Ao avaliar a deficiência de tiamina (vitamina B1), a história típica pode incluir ingestão nutricional pobre, ingestão excessiva de álcool ou o paciente pertencente a populações especiais de indivíduos mencionados anteriormente (mulheres grávidas, pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, pacientes com uso prolongado de diuréticos, qualquer pessoa com deficiência geral estado nutricional, etc (ISENBERG-GRZEDA et al., 2016).

Sendo assim, para o diagnóstico de qualquer quadro sindrômico relacionado à deficiência de vitamina B1 (tiamina), o histórico médico do paciente é extremamente importante. Alcoolismo de longo prazo, doenças do trato digestório e cirurgias bariátricas interferem na absorção de vitamina B1. Enquanto má nutrição por diversas causas, como aprisionamento, baixas condições socioeconômicas e hábitos alimentares precários contribuem para a ingesta insuficiente e desenvolvimento de sintomas. A administração ou suplementação de vitamina B1 (tiamina) melhora os sintomas e confirma o diagnóstico. (LEI et al., 2018)

O tratamento é baseado na reposição de vitamina B1 (tiamina) por via oral, intramuscular ou endovenosa, sendo a primeira mais utilizada devido à praticidade. A dose de 100 mg por dia em adultos ou crianças acima de 40 kg é o indicado para realização da prova terapêutica, e em crianças abaixo de 40 kg o ideal é dissolver 1 comprimido de 300 mg de tiamina em 10 ml de água, e administrar apenas 1 ml dessa solução (25 mg/ml) (BRASIL, 2012).

Após a resolução inicial do quadro agudo, é necessário dar continuidade ao tratamento (100 ou 300 mg/dia no 1º mês e manutenção com 5 a 10 mg por via oral durante 6 meses, podendo esse período ser estendido ou reduzido à critério médico nas reavaliações). É necessário engajamento de uma equipe de saúde multidisciplinar nesses casos, visto que as condições socioeconômicas do paciente e hábitos como o etilismo predispõe e agravam o quadro. (BRASIL, 2012).

Método

As buscas foram realizadas em bases de dados bibliográficas como Scielo e PubMed, manuais do Ministério da Saúde e bases de dados de Universidades Federais (utilizando dissertações de mestrado como referência). Foram selecionados artigos em sua maioria publicados entre 2016 e 2020, com exceção de artigo internacional publicado em 2014, em português e inglês.

As referências utilizadas são majoritariamente revisões de literatura, pois o conteúdo do presente estudo não é alvo constante de pesquisas clínicas e, conseqüentemente, novas descobertas que venham a desacreditar toda evidência já consolidada. Há um quadro contendo a lista das revistas científicas utilizadas no artigo, com as respectivas classificações de acordo com a plataforma Sucupira – Qualis periódicos, está apresentado Apêndice A.

Desenvolvimento

Vitaminas do Complexo B: Funções e fontes de absorção

A vitamina B1 (tiamina), além da importante participação na transmissão dos impulsos nervosos por meio da sua integração na síntese do neurotransmissor acetilcolina, representa um papel imprescindível no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. Desse modo, participa de vários processos enzimáticos de forma a contribuir para o desenvolvimento e manutenção das funções cerebrais. Fontes de vitamina B1(tiamina) são encontradas em alimentos como carne suína, bovina, cordeiro, legumes, leguminosas, gérmen de trigo, nozes, levedo de cerveja, farinhas integrais, flocos de aveia, alho e peixes etc. (MURBACK et al., 2017).

A vitamina B2 (riboflavina), é necessária para o reparo do DNA, produção energética, metabolismo de ácidos graxos, enovelamento de proteínas e para a apoptose. A hipovitaminose por B2 possui quadro clínico caracterizado por sintomas como queilose angular, glossite, cegueira noturna, anemia, fadiga, enxaqueca e até depressão. Está presente principalmente em alimentos como leite e seus derivados. (BALASUBRAMANIAM, 2019).

A deficiência de vitamina B3 (niacina) está associada com a ocorrência da pelagra, condição caracterizada por dermatite, demência e diarreia. Esta vitamina é

hidrolisada na mucosa intestinal em nicotinamida e convertida em ácido nicotínico. Por sua vez, realocadas do sangue aos tecidos sendo convertida em coenzimas NAP e NADP para participar de reações de redox. Armazenada em pequenas quantidades, o restante é eliminado pela urina. A deficiência da Vitamina B3 gera sintomas como: adinamia, anorexia, astenia e manifestações cutâneas. Já em casos crônicos, a pelagra (SHI, 2019).

Doses orais de 250 a 500 mg/dia devem ser administradas. Apesar do ácido nicotínico ser a forma mais comum de niacina, nicotinamida é usada para deficiências de niacina, uma vez que não causa sintomas como formigamento, prurido ou rubor. (REDZIC et al., 2020).

A vitamina B5 (ácido pantotênico), participa do metabolismo de ácidos graxos, aminoácidos e carboidratos, na síntese de colesterol, hormônios esteroides e neurotransmissores, sendo encontrada na gema de ovo, leite, leveduras, legumes e carnes animais (ISMAIL, 2020).

A vitamina B6 (piridoxina), participa como co-fator em mais de 100 reações enzimáticas, incluindo o metabolismo de carboidratos, aminoácidos, lipídeos e na gliconeogênese. Sua deficiência pode causar sintomas como alteração do estado mental, lesões de pele, fraqueza e estomatite, dentre outros. As fontes dessa vitamina são, basicamente, peixes, nozes grãos, feijão, frutas e alguns vegetais (BROWN, 2020).

A Vitamina B7 (biotina), exerce um papel no metabolismo de carboidratos e lípidos, além de participar no metabolismo de aminoácidos. Os sintomas mais comuns envolvem dermatite, alopecia, e acometimento do Sistema Nervoso Central como ataxia e hipotonia. Esse nutriente é encontrado principalmente no fígado bovino, gema de ovo e leite materno, sendo a microflora intestinal também produtora (SALEEM et al., 2020).

A vitamina B9 (ácido fólico), age como coenzima em várias reações metabólicas e tem função no metabolismo dos aminoácidos, além de participar na síntese de ácidos nucléicos, células do sangue e alguns componentes do sistema nervoso. Os sinais e sintomas da deficiência dessa coenzima são: anemia megaloblástica, distúrbios digestivos, problemas de crescimento, cansaço, dores no corpo, problemas de memória. O ácido fólico é encontrado em feijões, fígado bovino, vegetais verde-escuros (brócolis, espinafre), batata e trigo (LIEW, 2016).

A vitamina B12 (cobalamina), é necessária para a síntese de DNA, eritropoiese,

metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos. A deficiência dessa vitamina leva a sinais e sintomas como demência, confusão mental, apatia, depressão, parestesias e anemia megaloblástica. A cobalamina está presente em alimentos que são de origem animal, basicamente. (RZEKPA et al., 2019).

Absorção e distribuição da vitamina B1 (tiamina)

Assim como a maioria dos micronutrientes hidrofílicos, a absorção da vitamina B1 ocorre principalmente no jejuno, porém, as proteínas advindas da alimentação são hidrolisadas através de todo o trato digestivo, liberando a mesma. No lúmen intestinal, a fosfatase alcalina catalisa a hidrólise dos derivados fosforilados da vitamina B1 em tiamina livre. A tiamina livre não fosforilada em concentrações maiores que 1 uM entra no enterócito por difusão passiva, ao passo que em níveis inferiores a essa, é transportada pelo sistema Tiamina/H⁺ (ou THTR1) através de um processo dependente de energia. Em condições de deficiência de tiamina, um aumento da expressão do transportador de tiamina 2 (THTR2) foi observado, sugerindo que a dieta pode modular a expressão desse transportador (MANZETTI et al., 2014).

Dentro do enterócito, a tiamina é fosforilada para tiamina pirofosfato (TPP) pela TPK1 (tiamina fosfoquinase 1), então, a maior parte dessa TPP é desfosforilada em tiamina monofosfato (TMP) para atravessar a membrana basal do mesmo, onde é lançada na corrente sanguínea por um sistema de transporte dependente de ATPase. A tiamina livre também pode chegar à corrente sanguínea pelo THTR2, localizado principalmente na membrana basolateral do enterócito, e uma vez no sangue, enquanto níveis muito baixos da TMP e da tiamina circulam livremente no plasma ou soro, mais de 90% da tiamina fosforilada (sob a forma de TPP) está presente nos eritrócitos e leucócitos (MARCÉ-GRAU et al., 2019).

A absorção celular da tiamina proveniente da corrente sanguínea pode ser mediada por qualquer um dos carreadores de alta afinidade, o THTR1 e o THTR2, que são ubiquamente expressados no organismo, porém, o THTR1 é mais abundante no intestino, músculo esquelético, sistema nervoso e olhos. Já o THTR2 é localizado em sua maioria no tecido adiposo, mamário, fígado, linfócitos, baço, vesícula biliar, placenta, pâncreas e cérebro. Uma vez transportados para o interior da célula, a tiamina livre é rapidamente fosforilada em TPP pela TPK1, e uma segunda “quinase” é responsável por adicionar mais um grupo fosfato à TPP, originando a tiamina

trifosfato (TPP). (COSTLIOW et al., 2017).

Metabolismo da vitamina B1 (tiamina)

Como todas as vitaminas B, a vitamina B1(tiamina) é solúvel em água e é absorvida diretamente no sangue a partir do trato gastrointestinal. Uma vez absorvida pelo sistema circulatório, a tiamina pode circular livremente sem moléculas transportadoras no plasma e nos glóbulos vermelhos até ser excretada na urina. Enquanto estiver no corpo, pode ser armazenado no fígado, mas apenas por no máximo dezoito dias. Pode cruzar a barreira hematoencefálica. Uma vez absorvida no sangue, a enzima tiamina difosfotransferase converte a tiamina de sua forma pró-vitamina em sua forma ativa, pirofosfato de tiamina (TTP). Esta reação requer magnésio como cofator (MANZETTI et al., 2014).

A TTP (Tiamina Pirofosfato), forma ativa da vitamina B1, é utilizada no metabolismo de carboidratos, funcionando como coenzima na descarboxilação-oxidação do piruvato, com sua conversão em acetil-CoA, uma reação de descarboxilação mediada pela piruvato desidrogenase e no α -cetogluturato no ciclo de Krebs, formando succinil-CoA; além de atuar nas reações das transcetolases, na via das pentoses-fosfato (GUYTON; HALL, 2017).

A TTP é um cofator na subunidade E1 do complexo da piruvato desidrogenase (PDH). A subunidade E1 converte especificamente o piruvato em hidroxietil-TPP e dióxido de carbono. Enquanto isso, o complexo PDH como um todo descarboxila o piruvato para convertê-lo em acetil-CoA enquanto também gera o dinucleotídeo de adenina nicotinamida (NADH) no processo. O NADH pode mais tarde se converter em ATP, uma fonte de energia para as células. Em última análise, o acetil-CoA produzido pode então prosseguir para entrar no ciclo do ácido cítrico para gerar ATP adicional. Assim, o complexo PDH, que requer tiamina como cofator, tem um papel significativo na obtenção de energia do metabolismo de carboidratos. Além disso, a função do complexo PDH é essencial na produção de acetilcolina (um neurotransmissor) e mielina (LIEW, 2016).

A descarboxilação oxidativa do piruvato e do α -cetogluturato, os quais desempenham um papel chave no metabolismo energético da maioria das células, é especialmente importante no tecido nervoso. Na deficiência de tiamina, a atividade dessas duas reações de desidrogenases está diminuída, resultando na diminuição de

produção de ATP e, dessa forma, em prejuízo na função celular. Desse modo, por meio das suas funções enzimáticas, a TPP (Tirosina Pirofosfato), forma ativa da Tiamina é capaz de ativar as enzimas que modulam a glicólise, processo importante para a geração de energia para as células (CELLAR et al., 2016).

A tiamina também tem a função de iniciar a propagação do impulso nervoso, que é independente de sua função de coenzima. Dessa forma, a TTP (Tiamina pirofosfato), sua forma ativa, parece ter importante papel na transmissão do impulso nervoso: a coenzima se localiza nas membranas periféricas dos neurônios, sendo requerida na biossíntese de acetilcolina e nas reações de translocação de íons na estimulação nervosa (KHAKSARI et al., 2017).

Quadro clínico

O quadro clínico sugestivo para a deficiência de vitamina B1(tiamina) se caracteriza por parestesia e/ou dores em membros inferiores principalmente, diminuição da sensibilidade, dos reflexos e da força muscular, causando dificuldade para deambular; taquicardia sinusal (palpitações), pressão arterial divergente, pulso célere, estase jugular, sopro sistólico, ritmo em galope, dispnéia, edema de membros inferiores; Insuficiência cardíaca fulminante, associada à acidose láctica e choque hemodinâmico; confusão mental, psicose, nistagmo, ataxia cerebelar, déficit de memória recente e estrabismo. (WHITFIELD et al., 2018)

Dentre os casos descritos pela literatura, é possível observar quatro formas distintas, porém não independentes, de deficiência de vitamina B1(tiamina): o beribéri seco, característico pela polineuropatia periférica, o beribéri úmido, sendo este identificado pelo quadro sindrômico de insuficiência cardíaca de alto débito, o beribéri shoshin que apesar de também apresentar acometimento cardíaco, apresenta um curso agudo e mais frequentemente fatal e, por fim, a síndrome de Wernicke-Korsakoff, que se diferencia pelo acometimento nervoso central. (BRASIL, 2012).

O beribéri seco, tal como foi caracterizado anteriormente, é identificável pela presença de múltiplas alterações neurológicas periféricas. Dentre as possíveis causas de deficiência de vitamina B1 previamente discutidas, esta forma é mais usual em pacientes com restrição alimentar e inatividade. (SHIBLE et al., 2019).

Identificado pela neuropatia periférica sensitivo-motora simétrica e bilateral, este é marcado por ao menos dois sinais e sintomas: parestesia ascendente,

hiposensibilidade, hiporreflexia, diminuição do tônus muscular e câimbras nos membros inferiores, ocasionando dificuldade para deambular. Vale ressaltar que apesar de não envolver necessariamente acometimento cardíaco, os membros inferiores são majoritariamente mais afetados, evoluindo com sensação de calor significativa nos pés, câimbras, sobretudo nas panturrilhas e dores ao longo dos membros inferiores. A ininterrupção da deficiência de vitamina B1 evolui o quadro sindrômico com perda da sensibilidade vibratória e propriocepção dos dedos e atrofia da panturrilha e atonia dos pés. (SAINI et al., 2018).

Além disso, a polineuropatia secundária a deficiência de vitamina B1 pode potencialmente se desenvolver gradualmente de semanas a meses ou mesmo de forma aguda, portanto indistinguível isoladamente da síndrome de Guillain-Barré, ressaltando a importância de descartar outras causas para a sintomatologia. (SHIBLE et al., 2019).

A principal particularidade do Beribéri úmido que o difere da variante seca é o predomínio do acometimento cardiovascular, e tal como o nome sugere, esta é marcada por aumento de volume sanguíneo e insuficiência cardíaca de alto débito, devido ao enfraquecimento do músculo cardíaco. Além disso, o retorno do sangue venoso ao coração pode aumentar em até duas vezes comparados ao normal. Isso é explicado pela vasodilatação periférica em todo sistema circulatório, decorrente da diminuição de energia do metabolismo pelos tecidos o que leva a uma vasodilatação central. O elevado retorno venoso e a insuficiência do músculo cardíaco são efeitos da deficiência da Vitamina B1, além de quadro de ascite e edema periférico em razão da insuficiência cardíaca (GUYTON; HALL, 2017).

O paciente que manifesta essa variação, tipicamente apresenta alta ingestão calórica e costuma ser praticante de atividades físicas intensas e exaustivas. Como é esperado de uma doença cardíaca marcada por grande quantidade de volume sanguíneo, dentre as principais manifestações, se destacam cardiomegalia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, edema periférico e taquicardia sinusal. (TANABE et al., 2017).

Além disso, o paciente pode apresentar outros sinais e sintomas inespecíficos, como palpitações, estase jugular, sopro sistólico, ritmo cardíaco em galope, pressão arterial divergente e ausculta sugestiva de congestão pulmonar. A presença de tais sinais evidencia a necessidade de avaliar diagnósticos diferenciais e descartar outras causas de descompensação cardíaca. (TANABE et al., 2017).

A fisiopatologia do Beribéri Shoshin é superficialmente evidenciada pela própria nomenclatura da doença, em que o termo shoshin é derivado de *kyūseisonsho*, que significa dano agudo e *shinzo*, que é coração em japonês. Tal denominação indica o principal diferencial da variante úmida, mesmo que ambas apresentem acometimento cardíaco, o fator indicativo do Beribéri shoshin é seu caráter súbito. (COTTINI et al., 2016).

É fortemente associado ao choque, sendo caracterizado como um “desastre hemodinâmico rapidamente curável”, o paciente apresenta insuficiência cardíaca fulminante de início agudo apresentando uma série de sintomas inespecíficos, como pressão arterial divergente, taquicardia, ritmo de galope, aparecimento de sopros, hiperfonese, cardiomegalia, congestão e edema pulmonar, dispneia, hepatomegalia e por fim, levando a um choque hemodinâmico. (COTTINI et al., 2016). Existe também uma forma de beribéri infantil, única enfermidade nutricional grave (por deficiência nutricional) que possa afetar menores de 6 meses de idade que recebem uma amamentação materna normal (GODSWILL, 2020).

A razão está relacionada à insuficiente quantidade de vitamina B1 no leite materno por deficiência nutricional da própria mãe. Curiosamente, em muitas ocasiões, a mãe não costuma apresentar nenhuma manifestação clínica sugestiva de deficiência de tiamina. Usualmente, aparece entre os 2 e 6 meses de idade, com um quadro clínico igualmente variado, indo de pacientes oligossintomáticos até falência cardíaca fulminante. (SINGH et al., 2020)

Por fim, há a síndrome de Wernicke-Korsakoff, que possui sinais, sintomas e evolução distintos de todas as variações do beribéri. Como síndrome, tem sua fisiopatologia no sistema nervoso central, que é caracterizada pela presença de focos de hemorragia e necrose dos corpúsculos mamilares e das paredes do terceiro e quarto ventrículos. Ao passar do tempo, macrófagos ricos em hemossiderina se infiltram e formam espaços císticos. São essas lesões crônicas que irão predominar na Síndrome de Korsakoff que é consequência da evolução da encefalopatia (ABBAS et al., 2018).

O estágio agudo (encefalopatia de Wernicke) apresenta manifestações como nistagmo horizontal com progressão para oftalmoplegia, estrabismo unilateral e convergente, diplopia, ataxia, desorientação e confusão mental. O curso normal inicia-se com ataxia, seguida de confusão mental, as anormalidades oculomotoras vão surgindo progressivamente e incluem com frequência nistagmo horizontal e vertical,

também podem apresentar fraqueza ou paralisia dos músculos retos laterais e do olhar conjugado, que em casos mais avançados pode haver perda total dos movimentos oculares, e as pupilas podem ficar mióticas e não reativas. A ataxia pode se apresentar em vários graus desde relatos em que o doente se apresenta com base alargada, até casos mais severos em que não é possível permanecer em pé sem ajuda. Os distúrbios de consciência e mentais estão presentes em 90% dos casos, no qual a apresentação mais comum é o estado confusional global, no qual doente está apático, desatento, com discurso espontâneo mínimo e sem qualquer consistência. (WHITFIELD et al., 2018)

A encefalopatia de Wernicke uma vez não reconhecida e tratada precocemente pode evoluir para uma condição crônica e que na maioria dos casos é irreversível, chamada de Síndrome de Korsakoff, que é caracterizada pela ocorrência de alterações significativas de memória e confabulação geradas por lesões do núcleo dorsomedial do tálamo. Como há uma certa proximidade entre essas duas patologias, sendo uma seguida da evolução da outra, o termo síndrome de Wernicke-Korsakoff é comumente empregado (ABBAS et al., 2018). No distúrbio amnésico a capacidade de memorização é normalmente o parâmetro cognitivo mais afetado e as memórias do passado recente são mais lesadas do que as mais remotas. Já a confabulação se dá em um preenchimento involuntário das lacunas das memórias destes doentes. (WHITFIELD et al., 2018). A Síndrome de Wernicke-Korsakoff é bastante comum em casos de pacientes alcoólatras crônicos, sendo também frequente em pacientes com deficiência de vitamina B1 decorrente de doenças gástricas, como carcinoma, gastrite crônica e vômitos persistentes. O tratamento consiste na reposição da vitamina B1 no intuito de reverter as manifestações da síndrome de Wernicke (ABBAS et al., 2018).

Diferentemente dos beribéris seco e úmido e similarmente ao shoshin, a síndrome de Wernicke-Korsakoff tem evolução rápida e caráter fulminante, fazendo com que quando não tratada, a doença possa evoluir para coma e morte. Outra observação a ser feita é a similaridade sintomática com outra doença de evolução potencialmente rápida e fatal, a síndrome de Guillain-Barré, evidenciando a importância de exames para diagnóstico diferencial. (MANTERO et al, 2020).

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. 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. Os valores da transcetolase variam normalmente entre os 90 e os 140 mg, e a atividade do pirofosfato de tiamina entre 0 e 10% (SO, 2016).

A RM denuncia anormalidades nas regiões periaquedutais, placas tectais, tálamo medial e corpos mamilares numa fase mais crónica. A tomografia computadorizada é uma alternativa à ressonância magnética, tendo, contudo, menor sensibilidade. Exames de imagem são bastante úteis em casos de estupor ou coma, além de que a imagem reverte com a melhoria clínica (SO, 2016).

Porém o processo diagnóstico do beribéri, segundo o ministério da saúde, passa primeiramente pelo processo de triagem. Neste se analisa a priori os indivíduos em dois aspectos: se eles se encontram em situação de risco e se apresentam um quadro clínico sugestivo. Quando qualquer indivíduo que se enquadra em ambos os critérios, este se torna um caso suspeito, demandando maior atenção e progressão da investigação sindrômica e epidemiológica. (BRASIL, 2012)

Levando em conta que, como foi descrito anteriormente, o quadro clínico sugestivo para a deficiência de tiamina é extremamente variado e inespecífico, se torna evidente a importância de uma análise conjunta do histórico médico e nutricional, bem como o contexto socioeconômico do paciente. (BARRETO et al., 2016)

Em seguida, o mesmo manual do ministério da saúde oferece a escolha entre começar pela prova terapêutica com administração de tiamina via oral ou avaliar sinais de gravidade, mas enfatiza a necessidade de ambos serem realizados. Dentre tais sinais, destacam-se anasarca, extremidades frias, cianose, pulso filiforme, pressão arterial divergente, hepatomegalia, baixa diurese, crepitações pulmonares e esforço respiratório, derrame pericárdico, sopro sistólico e/ou ritmo de galope e choque. (BRASIL, 2012)

Tratamento

Hoje em dia, só existem disponíveis nos serviços públicos de saúde comprimidos que contêm 300mg de vitamina B1(tiamina), embora a dose teoricamente recomendada para instituir o tratamento de um adulto seja de 100 a 200

mg. Ainda assim essa terapêutica é considerada segura, pois apenas dosagens muito elevadas dessa vitamina (de 5 a 10 gramas por dia) podem apresentar, ainda que raramente, reações adversas por toxicidade, visto que o excesso da mesma é excretado na urina. (LEI et al., 2018)

Portanto, o tratamento para Beriberi realisticamente recomendado é baseado em: 300mg/dia para adultos ou criança acima de 40kg; para crianças abaixo de 40kg, dissolver 01 comprimido (300mg) em 10ml de água e administrar 1ml dessa solução para a criança (25mg/ml). É viável também a manipulação da concentração adequada ao peso da criança. (BRASIL, 2012)

Existe também a opção do tratamento via intramuscular ou endovenosa, iniciando com 50 a 100mg por dia, que é a dose recomendada para prova terapêutica. Feito esse esquema, é tida a confirmação inicial do caso após melhora do quadro clínico e definitiva após 01 mês de suplementação de tiamina, com posterior seguimento da terapêutica. (SHIBLE et al., 2019).

É indicada a reposição oral de tiamina por pelo menos seis semanas, ficando a critério médico postergar o tempo, de acordo com a resposta clínica do paciente. Para melhor acompanhamento do caso, é indicado consultas de retorno mensais durante 6 meses, e, na ausência do profissional médico, deve ser garantida a consulta com o profissional enfermeiro (BRASIL, 2012). Além disso, em casos específicos, em que há forte suspeita de Síndrome de Wernicke-Korsakoff, a literatura recomenda doses e posologias diferenciadas. No caso, é priorizado o uso de 500 mg de Vitamina B1 endovenosa por 30 minutos nos primeiros dois dias de tratamento, seguido por doses de 250 mg EV ou IM nos dias 3 a 5 do tratamento, sendo enfatizada a importância da administração da Vitamina B1 durante o período de realimentação em pacientes alcóoltras, com o intuito de prevenir deficiência aguda de tiamina com acidose láctica (ISENBERG-GRZEDA et al., 2016).

Iniciado o tratamento, o ministério da saúde recomenda fazer a notificação de todos os casos suspeitos e registrar no FormSUS, e após a confirmação, concluir a notificação com uma consulta de retorno, prosseguir com a segunda etapa da confirmação do caso ainda no FormSUS e a seguir, continuar tratando com doses menores, como 5 a 10 mg por via oral durante 06 meses (BRASIL, 2012)

Não é recomendado associar a reposição da tiamina a polivitamínicos, principalmente em crianças, visto que para atingir a dose indicada, é possível que ocorra excesso da oferta de outros micronutrientes podendo ocorrer intoxicação,

principalmente pelas vitaminas A, D, E K, que são lipossolúveis e se acumulam no tecido adiposo. Além disso, a dosagem de vitamina B1 em complexos vitamínicos, quando existente, costuma ser ínfima, fazendo com que esta complementação não seja viável quimicamente. (CASERTA et al., 2016)

Embora seja um quadro de manejo relativamente simples, o acompanhamento dos casos de beribéri deve ser feito por toda a Equipe de Saúde da Família, inclusive realizando visitas domiciliares com o intuito de avaliar a condição socioeconômica do paciente, analisar hábitos alimentares e até consumo excessivo de álcool. É de suma importância frisar que a prevenção dessa condição clínica está diretamente associada a mudança de hábitos alimentares e restrição do consumo abusivo de álcool (LEI et al., 2018)

Caso o quadro clínico seja caracterizado como Beribéri Seco, é indicada associação de fisioterapia motora com tratamento medicamentoso. Já na Síndrome de Wernicke-Korsakoff, após tratamento hospitalar inicial, é indicada a reposição de tiamina oral, a critério médico, além de encaminhamento para avaliação psiquiátrica e fisioterapia (SHIBLE et al., 2019)

No caso de pacientes etilistas, a reposição de outras vitaminas como ácido fólico, niacina e piridoxina deve ser considerada, além do estabelecimento de parcerias com as equipes de saúde mental locais (CAPS, NASF's, Centros de Referência Especializada etc). Caso o paciente não responda ou tratamento ou haja dúvida diagnóstica, é necessária a investigação de outras causas. (BARRETO et al., 2016)

Conclusão

O presente trabalho teve como eixo central uma revisão de literatura acerca da deficiência de vitamina B1 que pode levar a várias consequências como degeneração de nervos periféricos, tálamo, corpos mamilares e cerebelo, além de dilatação cardíaca com falência insuficiência cardíaca de alto débito e óbito. Foi observado que o diagnóstico precoce e a instituição do tratamento são fatores imprescindíveis que alteram e contribuem para um desfecho mais favorável, além de evitar graves as consequências supracitadas.

Diante da desnutrição que é um grande problema da saúde pública brasileira, a qual está relacionada à várias doenças, como a deficiência de tiamina, que poderiam

ser diagnosticadas e tratadas precocemente, ou, até mesmo evitadas, é de suma importância que médicos e profissionais de saúde se atentem para essa condição que é uma enfermidade com excelente prognóstico quando tratada precocemente.

Concluindo, podemos afirmar que, a desnutrição é um dos mais graves problemas de saúde enfrentados pela população brasileira e que o acesso aos serviços de saúde e a nutrição adequada são essenciais e podem evitar graves problemas. O acompanhamento multidisciplinar, principalmente, da população mais carente tende a ser o caminho mais seguro no combate as patologias carenciais.

Melhorar os resultados da equipe de saúde relacionados a essa condição depende da causa. Para deficiência relacionada à ingestão excessiva de álcool, as etapas para garantir a cessação bem-sucedida do uso de álcool podem exigir uma abordagem multidisciplinar envolvendo equipe médica, assistentes sociais, recursos da comunidade e o uso de estratégias de tratamento de pacientes internados ou ambulatoriais. Em casos de ingestão alimentar inadequada, aconselhamento e orientação nutricional com um especialista da área deve ser solicitado.

A prevenção dessa condição é tão simples quanto garantir que os níveis totais de tiamina no corpo sejam adequados para os processos metabólicos. A educação dos pacientes que estão sob risco de deficiência é imprescindível e, qualquer aconselhamento adicional deve apontar para a causa subjacente da doença. Por exemplo, os pacientes que estão passando por desintoxicação de álcool devem receber aconselhamento sobre os sinais, sintomas e efeitos de longo prazo da síndrome de Korsakoff e uma equipe interprofissional deve ser contratada para garantir que o paciente tenha recursos adequados para desintoxicação e cuidados de acompanhamento.

Finalizando, é preciso ressaltar que os pacientes precisam receber orientações de como ter uma alimentação saudável, parar de fumar, abster-se do álcool e fazer atividade física regularmente. Nos casos com sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B1 (tiamina), o médico assistente deverá esclarecer sobre os alimentos que a contem, estimular o consumo diário e proceder à prescrição suplementar caso seja necessário, reduzindo dessa forma o aparecimento de sintomas da deficiência crônica que com certeza acarretarão complicações graves com aumento expressivo da morbidade e mortalidade.

Agradecimentos/ financiamento

Agradecemos primeiramente a Deus, pelo dom da existência, paz, saúde, sabedoria, com sua luz sempre iluminando nossos passos para que possamos concretizar nossos sonhos. À nossa família pelo amor e apoio incondicional. Os nossos mais sinceros agradecimentos ao renomado docente, Jailson Tótola, pelo incentivo e dedicação a esse artigo científico. Ao tempo, insta salientar que o referido estudo teve o financiamento da Universidade Vale do Aço – UNIVACO.

VITAMIN B1 DEFICIENCY: LITERATURE REVIEW

Abstract

Introduction: Vitamin B1 (thiamine) deficiency is more common among people who consume processed rice, other carbohydrates and alcohol in large quantities. Insufficient intake, lack of absorption, altered metabolism or increased demand for use are factors related to the onset of the disease. Signs and symptoms such as diffuse polyneuropathy, Wernicke – Korsakoff syndrome and heart failure are very important clinical manifestations of this hypovitaminosis. **Objective:** To identify the particularities of vitamin B1 (thiamine) deficiency, which in most cases, presents unspecific symptoms, creating difficulties for early diagnosis and adequate treatment. **Method:** The proposed study consists of a literature review, carried out by surveying the LILACS, SCIELO and MEDLINE databases. The search for publications on the subject was carried out using the following descriptors: Vitamin B1, thiamine, thiamine deficiency, beriberi, Wernicke-Korsakoff. **Development:** Thiamine (vitamin B1) deficiency can affect the cardiovascular, nervous and immune systems, as is commonly seen in wet beriberi, dry beriberi or Wernicke-Korsakoff syndrome. Worldwide, it is most widely reported in populations where polished rice and milled cereals are the main source of food, and also in patients with chronic alcohol abuse. Dry beriberi presents as symmetric peripheral neuropathy, while wet beriberi presents with high output heart failure. Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS) can manifest with CNS symptoms, such as changes in gait, altered mental status and eye abnormalities. **Conclusion:** It is possible to conclude that malnutrition is one of the most serious health problems faced by the Brazilian population and that access to health services and adequate nutrition are essential and can prevent serious problems.

Keywords: Vitamin B1, Thiamine, Thiamine Deficiency, Beriberi, Wernicke-Korsakoff.

Referências

ABBAS, A.K. et al. **Robbins & Cotran. Patologia -- Bases Patológicas das Doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

BALASUBRAMANIAM, S. et al. Disorders of riboflavin metabolism. **Journal of inherited metabolic disease**. v. 42, n. 4, p. 608–619, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680745>>. Acesso em: 02/09/2020.

BARRETO, T. M. A. C. et al. Caracterização dos casos de beribéri entre indígenas no norte do Brasil. **SANARE**, v. 55, n. 17, p. 104-111, 2016. Disponível em: <<https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1044>>. Acesso em: 21/07/2020.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Assistência e Atenção Nutricional dos Casos de Beribéri**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_consulta_beriberi.pdf>. Acesso em: 25/09/2020.

BROWN M.J., AMEER M.A., BEIER K. Vitamin B6 Deficiency (Pyridoxine). **Stat Pearls**, v. 19, n. 6, p. 98-102, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/>>. Acesso em 21/08/2020.

CASERTA, L. et al. Consumo excessivo de produtos vitamínicos: uma revisão. **UNINGÁ**, v. 47, p. 84-88, 2016. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/1250/872>>. Acesso em: 03/08/2020.

CELLAR, A. M. et al. A new sample preparation and separation combination for precise accurate, rapid, and simultaneous determination of vitamins B1, B2, B3, B5, B6, B7 in infant formula and related nutritional by LC-MS/MS. **Analytica Chimica Acta**, v. 93, n. 14, p. 180-185, 2016.

COSTLIOW, Z. et al. Thiamine Acquisition Strategies Impact Metabolism and Competition in the Gut Microbe *Bacteroides thetaiotaomicron*. **Msystems**, v. 2, n. 5, p. 102-116, 2017. Disponível em: <https://msystems.asm.org/content/2/5/e00116-17>. Acesso em: 02/10/2020;

COTTINI, M. et al. **An unusual case of cardiogenic shock in which thiamine administration led to reversal of lactic acidosis and heart function recovery: Shoshin beriberi in an adolescent**. **International Journal of Cardiology**, v. 39, n. 11, p. 401-403, 2016. Disponível em: <[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(16\)31643-6/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(16)31643-6/abstract)>. Acesso em: 27/05/2020

GODSWILL, A. et al. Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review. **International Journal of Food Sciences**, v. 3, n. 1, p. 1 - 32, jan. 2020. Disponível em: <<https://www.iprjb.org/journals/index.php/IJF/article/view/1024>>. Acesso em: 10/08/2020.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

ISENBERG-GRZEDA, E. et al. Wernicke-Korsak of syndrome in patients with câncer: a systematic review. **Lancet**, v. 41, n. 11, p. 142-148, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204516000371>>. Acesso em: 23/10/2020.

ISMAIL, N. Vitamin B5 (d-pantothenic acid) localizes in myelinated structures of the rat brain: Potential role for cerebral vitamin B5 stores in local myelin homeostasis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 11, n. 5, p. 220-225, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X19321722>>. Acesso em: 22/07/2020.

KHAKSARI, M. et al. Determination of water-soluble and fat-soluble vitamins in tears and blood serum of infants and parents by liquid chromatography/mass spectrometry. **Experimental Eye Research**, v.155, n. 71, p.54-63, 2017.

LEI, Y. L. et al. Wet beriberi with multiple organ failure remarkably reversed by thiamine administration: A case report and literature review. **Medicine**, v. 22, n. 6, p. 41-50, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489643/>>. Acesso em: 30/07/2020.

LIEW, S-C. Folic acid and diseases - supplement it or not? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 1, p. 90-100, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000100090&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09/09/2020.

MANTERO, V. et al. Non-alcoholic beriberi: Wernicke encephalopathy and long-term eating disorder: case report and a mini-review. **Eating and Weight Disorders**, v. 4, n. 1, p. 55-61, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40519-020-00880-0#citeas>>. Acesso em: 18/10/2020.

MANZETTI, S. et al. Thiamin Function, Metabolism, Uptake, and Transport. **ACS Publications - Biochemistry**, v. 78, n. 53, p. 821-835, 2014. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi401618y>>. Acesso em: 21/09/2020.

MARCÉ-GRAU, A. et al. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: a review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. v. 42, n. 4, p. 581–597. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jimd.12125>>. Acesso em: 16/09/2020.

MIKKELSEN, K. et al. B Vitamins and Ageing. **Subcell Biochem**, v. 33, n. 10, p. 451–470. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779018/>> Acesso em: 11/09/2020.

MORETTI, R. et al. B Vitamins and Fatty Acids: What Do They Share with Small Vessel Disease-Related Dementia? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 61, n. 20, p. 57-67, 2019. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752183/>>

Acesso em: **13/09/2020**.

OLIVEIRA, N. A. C. et al. A deficiência de tiamina e niacina como fator de risco para doenças neurológicas. **Infarma**, v. 10, n. 7, p. 80-85, 2019. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2408>>. Acesso em: **18/04/2020**.

OUATTARA, B. et al. Supplements of vitamins B9 and B12 affect hepatic and mammary gland gene expression profiles in lactating dairy cows. **BMC Genomics**, v. 17, n. 1, p. 05-15, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s12864-016-2872-2>> Acesso em: **08/09/2020**.

PACEI, F. et al. Wernicke's encephalopathy, refeeding syndrome e and wet beriberi after laparoscopies leevogastrectomy: the importance of thiamine evaluation. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, n. 57, p. 659–662, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41430-020x??utm_source=other&utm_medium=other&utm_content=null&utm_campaign>. Acesso em **12/02/2020**.

REDZIC, S. et al. Niacin Deficiency. **Stat Pearls**, v. 17, n. 4, p. 80-85, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557728/>>. Acesso em: **07/09/2020**.

RUBERT, A. et al. Vitaminas do complexo B: uma breve revisão. **Revista Jovens Pesquisadores**, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 1, p. 30-45, 2017. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/jovenspesquisadores/article/view/9332>>. Acesso em: **03/09/2020**.

SAINI, M. et al. Acute flaccid paralysis: Do not forget beriberi neuropathy. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 84, n. 51, p. 145-149, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537204/>>. Acesso em **28/07/2020**.

SALEEM, F. et al. Biotin Deficiency. **Stat Pearls**, v. 31, n. 19, p. 1001-1009, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547751/>>. Acesso em: **15/06/2020**.

SHI, W. **Molecular physiological studies on health effects of dietary nicotinamide riboside, a vitamin B3**. 2019. Dissertação (Doutorado em Fisiologia humana e animal) – Wageningen University, Disponível em: <<https://library.wur.nl/WebQuery/wda/2252132>>. Acesso: **10/09/2020**.

SHIBLE, A. et al. Dry Beriberi Dueto Thiamine Deficiency Associated with Peripheral Neuropathy and Wernicke's Encephalopathy Mimicking Guillain-Barré syndrome: A Case Reportand Review of the Literature. **American Journalof Case Reports**, v. 64, n. 23, p. 330-334, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429982/>>. Acesso em: **08/10/2020**.

SINGH, S. et al. Infantile Cardiac Beriberi in Rural North EastIndia. **Indian**

Pediatrics, v. 46, n. 18, p. 859-860, 2020. Disponível em:
<<https://link.springer.com/article/10.1007/s13312-020-1969-5>>. Acesso em:
13/10/2020.

SO, Y. T. **Deficiency Diseases of the Nervous System**. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Elsevier; 2016.

TANABE, N. et al. Wet Beriberi Associated with Hikikomori Syndrome. **Journal of General Internal Medicine**, v. 99, n. 26, p. 384–387, 2017. Disponível em:
<<https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-017-4208-6>>. Acesso em:
07/06/2020.

VORA, B. et al. Drug-nutrient interactions: discovering prescription drug inhibitors of the thiamine transporter ThTR-2 (SLC19A3). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 111, n. 55, p 110–121, 2019.
Disponível em:<<https://academic.oup.com/ajcn/article/111/1/110/5637679>>
Acesso em: 06/09/2020.

WHITFIELD, K. C. et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. **Annals of The New York Academy of Sciences**, v. 27, n. 5, p. 89-103, 2018. Disponível em:
<<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.13919>>. Acesso em:
23/10/2020.

Apêndice A – Classificação das revistas por Qualis

Título da Revista (em ordem alfabética)	Classificação Qualis
ACS Publications – Biochemistry	A1
American Journal of Case Reports	B3
Biochemical and Biophysical Research Communications	B1
Eating and Weight Disorders	B1
European Journal of Clinical Nutrition	B1
Indian Pediatrics	B3
Infarma	C
Internal Journal of Cardiology	A1
International Journal of Food Sciences	B2
Journal of General Internal Medicine	A2
Journal of Inherited Metabolic Disease	A2
Journal of the Peripheral Nervous System	B1
Lancet	A1
Medicine (Baltimore)	B1
MSystems	FI 6.28
Revista da Associação Médica Brasileira	B3
Revista Jovens Pesquisadores	C
SANARE	B5
StatPearls	
UNINGÁ	B4
Subcell Biochem	FI 3.37
International Journal of Molecular Sciences	B1
BMC Genomics	A1
The American Journal of Clinical Nutrition	FI 6.77