

BMJ Best Practice

Deficiência de vitamina B3

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	20
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	25
Acompanhamento	27
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	28
Diretrizes	29
Diretrizes de tratamento	29
Recursos online	30
Referências	31
Imagens	38
Aviso legal	40

Resumo

- ◇ Tradicionalmente causada pelo consumo de uma alimentação composta principalmente por milho e derivados.
- ◇ A grave deficiência causa a pelagra, que é caracterizada por dermatite, demência, diarreia e por fim morte.
- ◇ Carne magra, frango, peixe e amendoins são ricos em vitamina B3 (niacina); leite e ovos são fontes ricas de triptofano, o precursor da niacina.
- ◇ A deficiência das vitaminas B2 (riboflavina) e/ou B6 (piridoxina) reduz a síntese de niacina a partir de triptofano e pode causar deficiência de vitamina B3 secundária.
- ◇ Rara em países desenvolvidos, embora ainda haja surtos na África, Índia e China, particularmente em pessoas refugiadas e deslocadas.
- ◇ Nos países desenvolvidos, a deficiência está mais comumente associada ao abuso crônico de álcool, à má absorção gastrointestinal e a certos medicamentos (por exemplo, isoniazida).
- ◇ Como os sintomas da deficiência leve de vitamina B3 são similares aos de outras deficiências de vitaminas B (por exemplo, B2 e B6) que podem coexistir, a causa pode ser difícil de ser definida.
- ◇ O tratamento com nicotinamida (niacinamida) irá aliviar os sintomas cutâneos e muitos sintomas neurológicos dentro de 48 horas.

Definição

A vitamina B3, também referida como niacina, é o termo genérico para o ácido nicotínico, sua amida (nicotinamida ou niacinamida) e seus derivados biologicamente ativos.[1] Também é encontrada na forma de coenzimas de nucleotídeo pirimidina, de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD) e de nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH).[1] [2] [3] [4] [5] [6] Eles são essenciais em todas as células para a produção de energia, para o metabolismo e para o reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA). A grave deficiência resulta em pelagra, que é uma deficiência combinada de niacina e seu precursor, o triptofano. Os sintomas da deficiência são principalmente dermatite, diarreia e demência. Pode ocorrer óbito se a condição não for tratada.

Epidemiologia

A prevalência global total da deficiência de vitamina B3 não é conhecida. A pelagra é predominantemente uma doença de adultos, afetando com maior frequência aqueles entre 20 e 50 anos de idade. Ela também pode afetar crianças e adolescentes em idade escolar, mas raramente afeta bebês e crianças mais jovens.[13] [14] A pelagra está associada à pobreza e à desnutrição, e ainda é endêmica em áreas pobres da China, Índia e África.[3] Nos EUA, a pelagra foi comum no início de 1900 no estados do sul, onde o milho era o principal alimento básico, atingindo a intensidade máxima em 1928 e em 1929.[15] Entretanto, em 1955, principalmente devido à fortificação em alimentos com niacina, os óbitos decorrentes de pelagra foram eliminados. Em escala global, desde a década de 1980, a pelagra tem sido relatada principalmente em pessoas refugiadas e deslocadas devido ao fornecimento inadequado de alimentos.[16] Ela também reemergiu no leste e sul da África, bem como em outras áreas de guerra e conflitos.[17] [18] [19] Casos de pelagra foram relatados recentemente na Europa Ocidental, nos EUA, na Austrália e no Japão devido ao alcoolismo crônico, à má absorção gastrointestinal e a medicamentos como isoniazida e antidepressivos.[20] [21] [22]

Etiologia

A vitamina B3, também conhecida como niacina, é uma vitamina hidrossolúvel essencial obtida apenas da alimentação ou de suplementos.[3] A niacina em cereais é amplamente ligada e indisponível para a absorção, a menos que seja tratada com hidrólise alcalina.[1] Um exemplo disso é mergulhar o milho em cal antes de cozinhá-lo. Em carnes, ela é encontrada na forma das coenzimas de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e, portanto, é mais disponível.[1] [2] [3] [4]

Em países desenvolvidos, a deficiência de vitamina B3 raramente ocorre sozinha, já que boas fontes de niacina e triptofano também são fontes de outras vitaminas do complexo B, como a B2 e a B6, e são relativamente bem distribuídas em produtos de origem animal, legumes e cereais fortificados. Boas fontes de niacina incluem carnes magras, fígado, frango, peixe, feijões, amendoins e leveduras. Leite e vegetais de folhas verdes fornecem quantidades menores. Leite, carne e ovos são boas fontes de triptofano, o precursor da niacina. Nos EUA e em outros países desenvolvidos, muitos cereais são fortificados com niacina.

A deficiência de vitamina B3 primária resulta de uma dieta deficiente em niacina e/ou em triptofano e, portanto, está frequentemente associada à pobreza e à desnutrição (geralmente subnutrição decorrente de uma dieta pobre em quantidade e qualidade de nutrientes). Estudos demonstraram que as populações

vulneráveis que têm acesso limitado a produtos à base de carne e cujas dietas são pobres em carne e em produtos à base de carne apresentam maior probabilidade de deficiência de vitamina B3.[23]

O consumo de alimentos com baixo teor proteico e à base de milho, ou uma dieta vegana (sem produtos de origem animal) com poucas fontes de niacina predispõe ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3.[1] [3] [9]

A deficiência de vitamina B3 secundária pode resultar de várias condições subjacentes.

- A pelagra pode ser um desfecho secundário de transtornos alimentares, como a anorexia nervosa e a bulimia nervosa[24] [25] [26] [27] [28] e foi constatada em vários casos de doença de Crohn secundária à má absorção de ácido nicotínico.[29] [30] [31] [32]
- O abuso crônico de álcool pode causar a encefalopatia por pelagra.[33] [34] [35] [36] [37] [38] Embora o mecanismo exato não seja claro, foi proposto que a permeabilidade intestinal decorrente de alterações gastrointestinais ou da ação de radicais livres de oxigênio durante o metabolismo do etanol possa ser um dos mecanismos contribuintes.[33]
- A doença de Hartnup é uma doença autossômica recessiva caracterizada pelo transporte deficiente (absorção gastrointestinal e reabsorção renal) de aminoácidos neutros, incluindo o triptofano. Ela foi associada à deficiência de vitamina B3, e os sintomas da doença geralmente remitem com terapia de niacina.
- Há uma necessidade aumentada de niacina durante a gravidez e a lactação. Descobriu-se que as gestantes e pessoas que tomam estrogênio exógeno (por exemplo, contraceptivos orais) excretam níveis elevados de ácido xanturênico.[39] [40] A terapia com piridoxina (coenzima da quinureninase, uma enzima envolvida na conversão de triptofano em niacina) normaliza a excreção de ácido xanturênico, sugerindo que a conversão de triptofano para niacina seja afetada adversamente.
- Na síndrome carcinoide, os mediadores neuroendócrinos circulantes são produzidos por tumores carcinoides, particularmente aqueles do intestino médio. A pelagra resulta da depleção de triptofano, o qual é usado por tumores carcinoides para a síntese de serotonina.[41] [42]
- Alguns estudos relataram que a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 in vitro causa uma diminuição significativa na concentração intracelular de NAD.[43] [44] [45] Descobriu-se que a nicotinamida inibe a infecção por HIV de uma maneira dose-dependente em cultura celular.
- Episódios de diarreia em pacientes com Ehlers-Danlos interferem na absorção de niacina e podem resultar em pelagra.[12]

Vários fatores são conhecidos por antagonizar a via da niacina.[3] [46]

- A conversão de triptofano em niacina é inibida por deficiências das vitaminas B2 e B6. A riboflavina (vitamina B2) e a piridoxina (vitamina B6) são as coenzimas para quinurenina hidroxilase e quinureninase, respectivamente, as enzimas envolvidas na conversão de triptofano em niacina.[3] [9] [47] Portanto, sua deficiência pode causar um comprometimento na biossíntese de niacina oriunda do triptofano e pode resultar em pelagra, apesar da ingestão adequada de niacina.[48]
- A deficiência de cobre também pode inibir a conversão de triptofano em niacina.[46]
- Medicamentos antituberculose e antirretrovirais estão fortemente associados ao desenvolvimento de pelagra. A isoniazida tem uma estrutura similar à da niacina e, portanto, interfere na conversão de triptofano em niacina induzindo uma deficiência da coenzima piridoxina.[36] [49] [50] [51] [52] [53] [54] A rifampicina inibe a absorção de niacina.
- Outros medicamentos associados ao desenvolvimento de pelagra são pirazinamida, etionamida, fluoruracila, mercaptopurina, hidantoínas, fenobarbital, cloranfenicol e penicilamina.[36] [46] [49] A

penicilamina quelar o cobre, causando deficiência de cobre e inibição subsequente da conversão de triptofano em niacina.

Fisiopatologia

O triptofano, um aminoácido essencial, é convertido em niacina no corpo e aumenta consideravelmente a quantidade de niacina disponível. O fator de conversão (por peso) é 60 mg de triptofano em 1 mg de niacina (isto é, 1 equivalente de niacina). A niacina é essencial para o crescimento e está relacionada à síntese de hormônios. Também é encontrada na forma de coenzimas de nucleotídeo pirimidina, de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD) e de nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH).[1] [2] [3] [4] A síntese de novo de NAD e NADP ocorre a partir do ácido quinolínico, um metabólito do aminoácido essencial triptofano. Eles são essenciais em todas as células para a produção de energia, para o metabolismo e para o reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Após a digestão, o NAD e o NADP são convertidos em nicotinamida (Nam) e em ácido nicotínico (AN), os quais são absorvidos do estômago e do intestino delgado.[1] [2] [3] [4] Muitas plantas e grãos contêm niacina em complexos com ligações covalentes (niacitina) com carboidratos e peptídeos que não são liberados durante a digestão. Entretanto, a niacitina pode se tornar disponível com a hidrólise alcalina. Em baixas concentrações, o AN e a Nam entram no intestino via difusão facilitada sódio-dependente, enquanto em altas concentrações predomina a difusão passiva.[1] [2] [3] [4] A Nam é a principal forma na corrente sanguínea e surge da digestão enzimática do NAD na mucosa intestinal e no fígado. Ela é absorvida pelos tecidos e pode novamente ser convertida em NAD quando necessário.

O excesso de niacina é metilado no fígado para formar N-metilnicotinamida (NMN).[1] [2] [3] [4] Isso é excretado na urina com os produtos da NMN, a saber as 2- e 4-piridonas. As formas óxido e hidroxila de niacina também são excretadas em menor grau. A quantidade e o tipo de metabólitos excretado depende da forma de niacina ingerida, bem como do estado de niacina do indivíduo.

Classificação

Deficiência marginal

A história alimentar é indicativa de uma dieta marginalmente e cronicamente deficiente em niacina, sem o desenvolvimento de sinais e sintomas.

Pelagra primária (endêmica)

Deficiência grave de niacina que resulta em dermatite, demência e diarreia como resultado de uma dieta deficiente em niacina e/ou triptofano.

Pelagra secundária

Deficiência associada a uma condição subjacente, como abuso crônico de álcool, anorexia nervosa, câncer/síndrome carcinoide, deficiências de vitamina B2 e B6 e medicamentos (por exemplo, isoniazida).

Prevenção primária

O consumo de uma dieta balanceada rica em niacina e/ou em triptofano incluindo carne, frango e peixes, amendoins, leite, ovos e cereais fortificados é fundamental para a prevenção da deficiência de vitamina B3.[23] Suplementos de vitaminas do complexo B são recomendados para pacientes que tomam certos medicamentos, como a isoniazida, para aqueles com condições associadas à má absorção, como a doença de Crohn e para aqueles que abusam cronicamente de álcool. A fortificação de alimentos básicos como cereais em países onde muitos na população subsistem de milho seria uma importante forma de prevenção primária e secundária. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um limite superior para a ingestão de niacina de 255.5 micromoles/dia (35 mg/dia).[3] As necessidades alimentares diárias de niacina para diferentes populações são relatadas em equivalentes de niacina (EN)[39]

- Crianças de 0 a 12 meses: ingestão adequada de 14.6 a 29.2 micromoles/dia (2-4 mg/dia)
- Crianças de 1 a 8 anos: ingestão diária recomendada (IDR) de 43.8 a 58.4 micromoles/dia (6-8 mg/dia)
- Crianças de 9 a 13 anos: IDR de 87.6 micromoles/dia (12 mg/dia)
- Homens >14 anos: IDR de 116.8 micromoles/dia (16 mg/dia)
- Mulheres >14 anos: IDR de 102.2 micromoles/dia (14 mg/dia)
- Gestantes: IDR de 131.4 micromoles/dia (18 mg/dia).

Deve-se iniciar, reforçar e monitorar a nutrição de múltiplos micronutrientes[77] e diversas fortificações alimentares de alimentos básicos[78] em países de renda baixa a média, pois essas medidas comprovadamente previnem a "desnutrição de múltiplos micronutrientes", incluindo deficiência de vitamina B3, desde a década de 1940.

Prevenção secundária

A adesão terapêutica contínua com suplementos de niacina e/ou uma dieta equilibrada são essenciais para a prevenção da recorrência. Aos que apresentam abuso crônico de álcool, são recomendados 10 mg por dia de niacina como medida preventiva.[88]

A continuação do tratamento com suplementação de niacina pode ser aconselhável em cenários clínicos como abuso de álcool, distúrbios intestinais inflamatórios crônicos (por exemplo, a doença de Crohn) e após ressecção clinicamente significativa do intestino delgado ou cirurgia bariátrica.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 49 anos de idade é internado no hospital com confusão mental e desorientação. Ele é alcoólatra crônico e foi hospitalizado 5 vezes ao longo dos últimos 8 anos. Sua irmã relata que ele perdeu o apetite e não conseguiu comer por alguns dias antes da hospitalização. Ele se apresenta emaciado, confuso, desorientado e agitado por causa das alucinações. Ele apresenta delirium tremens e está notavelmente atáxico. Outros sintomas gastrointestinais incluem anorexia, diarreia e vômitos. Ele tem glossite e lesões cutâneas que surgem como vesículas nos membros. Também estão presentes lesões semelhantes a eczema em torno do nariz e boca, bem como descamação e aspereza na pele das mãos. O exame neurológico revela distúrbio da marcha e rigidez extrapiramidal. Os exames laboratoriais indicam anemia. Suas proteínas séricas estão menores que 6 g/L e os testes da função hepática mostram aumentos acentuados de aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).^[7] A proporção de 2-piridona/N-metilnicotinamida urinária foi <0.5 (mg/g creatinina).

Caso clínico #2

Uma garota de 15 anos de idade com anorexia nervosa tem abusado de laxantes e vômito, além de ter se privado de comer ao longo de um período de 8 meses. Seu índice de massa corporal (IMC) atualmente é de 17 kg/m². Ela tem eritema em áreas expostas ao sol, glossite e estomatite. Ela também apresenta náusea, diarreia ocasional, paralisia dos membros e fadiga. Além disso, ela sofre de ansiedade e depressão. O único achado laboratorial notável revela um nível reduzido de ácido 5-hidroxi-indolacético na urina de 24 horas. Foram administrados 150 mg de ácido nicotínico (niacina) por via oral, e dentro de 48 horas seus sintomas remitiram.^{[8] [9]}

Outras apresentações

Em países desenvolvidos, alcoólicos crônicos são as pessoas mais propensas a desenvolverem pelagra.^[7] Entretanto, nem todos os pacientes alcoólatras diagnosticados com deficiência de vitamina B3 apresentam as características cutâneas clássicas da pelagra. Um estudo recente com 20 pacientes submetidos a autópsia e diagnosticados com pelagra com base neuropatológica e clínica não demonstrou dermatite, provavelmente porque indivíduos alcoólatras se submetem pouco à exposição solar. Os sintomas mentais também podem variar muito e incluem confusão, ansiedade, depressão, insônia, alucinações e delirium.^[10] Todos esses sintomas também podem ocorrer na pelagra não alcoólica.

A deficiência de vitamina B3 geralmente se manifesta junto com outras deficiências de vitaminas e/ou minerais, como as vitaminas B2 e B6. A deficiência de vitamina B6 resulta em sintomas similares aos da deficiência de vitamina B3.^[2]

Há uma necessidade aumentada de niacina durante a gravidez, a lactação e em mulheres que usam contraceptivos orais que contêm estrogênio. Em países desenvolvidos, ela também é observada em pacientes com anorexia nervosa, síndrome carcinoide, má absorção após cirurgia gastrointestinal, doença de Hartnup, doença de Crohn e naqueles que tomam medicamentos como isoniazida.^[11]

Episódios de diarreia em pacientes com Ehlers-Danlos afetam a absorção de niacina e podem, consequentemente, resultar em pelagra, apesar de ingestão nutricional adequada aparente.[12]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Tradicionalmente, a deficiência de vitamina B3 é diagnosticada quando características clínicas compatíveis com a pelagra são evidentes.[79] A avaliação bioquímica especializada do estado nutricional de niacina é trabalhosa e não apresenta sensibilidade e especificidade. A concentração de ácido nicotínico na urina e no soro geralmente é baixa e não se altera de maneira considerável com mudanças na ingestão de ácido nicotínico. Os primeiros sinais clínicos da deficiência de vitamina B3 ocorre logo depois que os metabólitos urinários da niacina caem para níveis muito baixos.[79]

A pelagra pode ser difícil de identificar, já que seus principais sintomas de dermatite, diarreia e demência ocorrem em uma ordem não previsível. O diagnóstico também pode ser complicado pelo fato de a deficiência de vitamina B3 poder coexistir com a deficiência de outras vitaminas B, incluindo as vitaminas B2 e B6, as quais apresentam sintomas similares.[4] Além disso, a pelagra se tornou rara em países desenvolvidos e, portanto, pode ser negligenciada, e seu diagnóstico é difícil na ausência de dermatite.[10]

Quando o diagnóstico é confirmado, a causa subjacente da deficiência deve ser determinada. É necessário avaliar o risco da deficiência primária e secundária de vitamina B3. A história alimentar deve ser colhida para ajudar a determinar se é uma deficiência primária isolada ou se é parte de um estado de deficiência de nutrientes múltiplos.

Características clínicas

Os sinais e sintomas de pelagra podem ser facilmente mal interpretados.[80] Os principais aspectos são caracterizados por diversas manifestações dermatológicas, neurológicas e gastrointestinais que não se desenvolvem em nenhuma ordem específica.[9]

- As características cutâneas começam com um rash eritematoso simétrico, bilateral e bem definido em áreas expostas na pele sensível à luz solar, sendo similar em aparência a uma queimadura solar.[10] A dermatite pode rapidamente se tornar grave, caracterizada por hiperpigmentação, lesões bolhosas e descamação nas partes expostas do corpo (por exemplo, face, pescoço e braços).[46] O colar de Casal ocorre em apresentações avançadas e é caracterizado por eritema, hiperpigmentação e escamas em torno do pescoço.[7] [31] Dermatite nem sempre está presente na pelagra.[7] [9] [56] Outros sintomas dérmicos incluem erupções pruriginosas no dorso das mãos e nos antebraços distais; eritema e leve descamação da face, pescoço e membros superiores; e seborreia nasolabial e vulvovaginite. A exposição repetida a luz ultravioleta (UV) causa o eritema em borboleta na face, placas dermatíticas persistentes, telangiectasia e alterações poiquilodermatosas.[81]
- Folato, vitamina B12 e vitamina B6 são importantes para a saúde do cérebro; no entanto, geralmente faltam pesquisas por meio de ensaio clínico controlado sobre os efeitos das vitaminas B restantes (tiamina, riboflavina, biotina, ácido pantotênico, niacina) na função cerebral.[82]
- As características neurológicas incluem insônia e fadiga, ansiedade e apreensão, cefaleia, depressão (de leve a grave), estupor intermitente, vertigem, perda de memória, paranoia, alucinações e delirium, marcha alterada, fraqueza e paralisia dos membros e neuropatia periférica.

- A encefalopatia por pelagra alcoólica inclui sintomas de confusão, hipertonia oposicional e mioclonia oposicional.[7] [35] [56] [83] Rigidez em roda dentada, reflexos primitivos (agarrar e sugar), ataxia, alucinações e incontinência também foram relatados.
- As características gastrointestinais incluem caquexia, diarreia ou constipação, náuseas e vômitos, anorexia e perda de peso, e pirose. A inflamação da cavidade oral evolui para o esôfago, e por fim para todo o trato gastrointestinal.
- As características orais e da língua incluem glossite, queilose, estomatite, gengivite e fissuras nas partes laterais da língua.[5] [9] [57] É importante observar que essas características são difíceis de diferenciar das características das deficiências de ácido fólico, tiamina, B2, B6 e B12.[1]
- Outras características clínicas incluem acloridria e palpebrite angular.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Fatores de risco

A deficiência de vitamina B3 deve ser suspeitada em certos grupos de pacientes.

- A deficiência alimentar e a desnutrição podem resultar do consumo de alimentos com baixo teor proteico e à base de milho, ou uma dieta vegana (sem produtos de origem animal) com poucas fontes de niacina e/ou triptofano. Também pode ocorrer em pessoas muito pobres, moradores de rua ou desabrigados; naquelas com transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa); em pessoas com abuso crônico de bebidas alcoólicas; naquelas com defeitos genéticos que afetam a nutrição; e em pessoas sob estresse.[23]
- A má absorção pode ser secundária à doença de Crohn, à cirurgia bariátrica em Y de Roux e a outros estados de má absorção da ressecção gastrointestinal, como a síndrome do intestino curto.
- Alguns medicamentos, como a isoniazida e a rifampicina para o tratamento de tuberculose, a pirazinamida, a etionamida, a fluoruracila, a mercaptopurina, as hidantoínas, o fenobarbital, o cloranfenicol, os contraceptivos orais que contêm estrogênio e a penicilamina, também pode causar deficiência de vitamina B3.
- Outras condições associadas à deficiência de vitamina B3 incluem a doença de Hartnup, a síndrome carcinoide e a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Confirmação da deficiência de vitamina B3

Os níveis de triptofano séricos estão abaixo do intervalo de referência normal.[84] Isso está associado ao consumo de uma dieta pobre em triptofano.

Os metabólitos urinários da niacina são muito baixos.[79] O adultos normalmente excretam 20% a 30% da niacina ingerida na forma de N-metilnicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida na urina. A proporção urinária desses metabólitos é um indicador do status da niacina. Uma proporção <1 (mg/g creatinina) é indicativa de deficiência de niacina.[79]

Achados histopatológicos na biópsia de pele podem incluir alterações dermatíticas inespecíficas, infiltrados linfo-histológicos perivasculares na derme superior, edema leve na derme papilar, dilatação capilar e fibrose dérmica. As alterações epidérmicas incluem bolhas subcórneas precoces; palidez da epiderme superior; hiperqueratose; parakeratose; e atrofia epidérmica, descolamento e necrose.[85] [86] [87]

O teste de fotossensibilidade envolve a exposição da pele saudável ou com eritema mínimo a doses de luz UV. As reações de fotossensibilidade incluem eritema, inchaço e formação de bolhas nas partes do corpo expostas (ou seja, face, dorso superior, peito, aspecto extensor do antebraço), bem como sensações pruriginosas, de queimação ou formigamento.

Ocasionalmente podem-se observar mudanças características no eletrocardiograma (ECG): alterações difusas em ST-T, infradesnívelamento do segmento ST e ondas T planas ou difásicas, e inversões nas derivações II, III, aVF, e V1-V5. A terapia com niacina normaliza as alterações em ST-T.

O diagnóstico pode ser confirmado com uma tentativa terapêutica de niacina 3 vezes ao dia por 5 dias. Na presença de deficiência de vitamina B3, a melhora nos sintomas cutâneos geralmente ocorre dentro de 48 horas de tratamento.[9]

Investigação da causa subjacente

Se a deficiência alimentar primária for considerada improvável, outras etiologias que causam deficiência de vitamina B3 secundária devem ser especificamente investigadas com base na história clínica pregressa e na história de medicamentos.

Um hemograma completo pode revelar anemia microcítica (deficiência de ferro) ou macrocítica (deficiência de vitamina B12) no caso de desnutrição. O volume corpuscular médio (VCM) também será elevado no abuso crônico de álcool. Os testes da função hepática podem estar alterados e a gama-glutamilttransferase (GGT) pode estar elevada no abuso crônico de álcool. Os níveis de albumina sérica e de proteínas podem estar baixo na desnutrição.

As medidas da deficiência de ferro (ferro sérico total, hemoglobina, capacidade de ligação do ferro, ferritina), tiamina (atividade da transcetolase, pirofosfato de tiamina), riboflavina (coeficiente de riboflavina), piridoxina (piridoxal 5-fosfato sérico), cianocobalamina (cianocobalamina sérica) e ácido fólico (ácido fólico sérico, ácido fólico de eritrócitos) podem revelar deficiência nutricional concomitante.

O exame de fezes pode revelar má absorção. A doença de Hartnup é indicada por um alto nível de aminoacidúria neutra, e a síndrome carcinoide é indicada por um nível elevado de serotonina sérica e de ácido 5-hidroxi-indolacético. Anticorpos anti-HIV são positivos na infecção por HIV, e o exame do estado mental pode revelar evidências de uma doença neuropsiquiátrica.

Fatores de risco

Fortes

desnutrição

- A vitamina B3 é obtida exclusivamente da alimentação ou de suplementos.[3] A deficiência de vitamina B3 primária resulta de uma dieta deficiente em niacina e/ou em triptofano e, portanto, frequentemente está associada à pobreza e a desnutrição (geralmente subnutrição decorrente de uma dieta pobre em quantidade e qualidade de nutrientes).[55] O consumo de alimentos com baixo teor proteico e à base de milho, ou uma dieta vegana (sem produtos de origem animal) com poucas fontes de niacina predispõe ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3.[1] [3] [9]
- Em países em desenvolvimento, a deficiência de vitamina B3 é alta em todos os domicílios, e mais acentuada naqueles que vivem em áreas urbanas, como resultado de níveis menores de ingestão de micronutrientes associada a pequena deficiência na ingestão de proteína-energia.[55]

- Em países desenvolvidos, a deficiência de vitamina B3 raramente ocorre sozinha, já que boas fontes de niacina e triptofano também são fontes de outras vitaminas do complexo B, como a B2 e a B6, e essas vitaminas são relativamente bem distribuídas em produtos de origem animal, legumes e cereais fortificados.
- Boas fontes de niacina incluem carnes magras, fígado, frango, peixe, feijões, amendoins e leveduras. Leite e vegetais de folhas verdes fornecem quantidades menores. Leite, carne e ovos são boas fontes de triptofano, o precursor da niacina. Nos EUA e em outros países desenvolvidos, muitos cereais são fortificados com niacina.

abuso crônico de álcool

- Este é um forte fator de risco na presença de desnutrição e pode causar encefalopatia por pelagra.[33] [34] [35] [36] [37] [38] As características clínicas incluem confusão, hipertônus oposicional e mioclonia, insônia, alucinações, ataxia, tremor, convulsões, neuropatia periférica e depressão.[35] [36] Incontinência fecal e urinária também podem estar presentes. Devido à frequente coexistência de outras encefalopatias, a pelagra alcoólica geralmente não é reconhecida.[35] [56] A análise microscópica característica no post mortem mostra cromatólise de neurônios no sistema nervoso central (SNC).[35] [57]

deficiência de vitamina B2 (riboflavina)

- A riboflavina é a coenzima para a quinurenina hidroxilase, uma enzima envolvida na conversão de triptofano em niacina.[3] [9] Portanto, sua deficiência pode causar um comprometimento na biossíntese de niacina oriunda do triptofano e pode resultar em pelagra, apesar da ingestão adequada de niacina.[48]

deficiência de vitamina B6 (piridoxina)

- A piridoxina é a coenzima para a quinureninase, uma enzima envolvida na conversão de triptofano em niacina.[3] [9] [47] Portanto, sua deficiência pode causar um comprometimento na biossíntese de niacina oriunda do triptofano e pode resultar em pelagra, apesar da ingestão adequada de niacina.[48]

má absorção

- A má absorção pode ser secundária à doença de Crohn, à cirurgia bariátrica em Y de Roux e a outros estados de má absorção da ressecção gastrointestinal, como a síndrome do intestino curto.[58]

transtornos alimentares

- A pelagra pode ser um desfecho secundário de transtornos alimentares, como a anorexia nervosa e a bulimia nervosa[24] [25] [26] [27] [28] Quarenta sinais dermatológicos diferentes foram associados aos transtornos alimentares, e esses sinais geralmente estão presentes nos pacientes.[59] O conhecimento desses sinais dermatológicos pode auxiliar no diagnóstico de anorexia nervosa e bulimia nervosa.[8] Os sintomas mais comuns de anorexia nervosa são glossite, estomatite e sinais cutâneos, como eritema em áreas expostas ao sol.[59] Outros sintomas inespecíficos são em sua maioria de natureza neuropsiquiátrica e gastrointestinal.[9]

doença de Hartnup

- Essa é uma doença autossômica recessiva caracterizada pelo transporte deficiente (absorção gastrointestinal e reabsorção renal) de aminoácidos neutros, incluindo o triptofano (o precursor da niacina), que resulta em um padrão característico de aminoacidúria neutra.[60] [61] [62] [63] [64] Os

sintomas incluem uma dermatite fotossensível, ataxia cerebral e delírium. Esses sintomas geralmente remitem com terapia de niacina. Baixa estatura é observada em alguns pacientes.

síndrome carcinoide

- Os mediadores neuroendócrinos circulantes produzidos por tumores carcinoide podem causar a síndrome carcinoide. Ela é encontrada em menos de 10% dos pacientes com câncer e está particularmente associada a tumores carcinoide do intestino médio.[65] [66] Os sintomas incluem diarreia, rubor e sibilância, bem como sintomas cardiovasculares.[67] [68] A pelagra é decorrente da depleção de triptofano, o precursor da niacina, o qual é usado por tumores carcinoide para a síntese de serotonina.[41] [42]

medicamentos antituberculosos

- A isoniazida tem uma estrutura similar à da niacina e, portanto, interfere na conversão de triptofano em niacina induzindo uma deficiência da coenzima piridoxina. Portanto, a isoniazida pode causar pelagra.[36] [49] [50] [51] [52]
- A rifampicina inibe a absorção de niacina e também foi associada ao desenvolvimento de pelagra.

Doença de Crohn

- Esta é uma doença inflamatória granulomatosa crônica do trato gastrointestinal que resulta em diarreia e má absorção. Descobriu-se que a pelagra é um desfecho secundário da má absorção de ácido nicotínico em vários casos da doença de Crohn.[29] [30] [31] [32] A suspeita de deficiência de vitamina B3 nesses pacientes deve ser confirmada pela medição da excreção urinária de metabólitos da vitamina B3.

Fracos

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Alguns estudos relataram que a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1 in vitro causa uma diminuição significativa na concentração intracelular de nicotinamida adenosina dinucleotídeo (NAD).[43] [44] [45] Também descobriu-se que a nicotinamida inibe a infecção por HIV de uma maneira dose-dependente em cultura celular.

excesso ou deficiência de cobre

- Descobriu-se que o cobre sérico e urinário é muito alto em pacientes com pelagra, em comparação com pessoas saudáveis.[69] [70] Acredita-se que o aumento na concentração de cobre seja decorrente de uma ingestão excessiva de leucina que parece promover a absorção intestinal de cobre e é encontrada no milhete.
- A deficiência de cobre, que pode resultar do efeito quelante da penicilamina, pode inibir a conversão de triptofano em niacina.[46]

certos medicamentos

- Outros medicamentos que foram associados ao desenvolvimento de pelagra são pirazinamida, etionamida, fluoruracila, mercaptopurina, hidantoínas, fenobarbital, cloranfenicol, contraceptivos orais que contêm estrogênio, antidepressivos e penicilamina.[22] [36] [46] [49] A penicilamina quelar o cobre, causando deficiência de cobre e inibição subsequente da conversão de triptofano em niacina. Descobriu-se que mulheres que tomam estrogênio exógeno excretam níveis elevados de ácido xanturênico.[39] [40] A terapia com piridoxina (coenzima da quinureninase, uma enzima envolvida

na conversão de triptofano em niacina) normaliza a excreção de ácido xanturênico, sugerindo que a conversão de triptofano para niacina seja afetada adversamente.

gestação e lactação

- Descobriu-se que as gestantes excretam níveis elevados de ácido xanturênico.[39] [40] A terapia com piridoxina (coenzima da quinureninase, uma enzima envolvida na conversão de triptofano em niacina) normaliza a excreção de ácido xanturênico, sugerindo que a conversão de triptofano para niacina seja afetada adversamente.
- Além disso, há uma necessidade aumentada de niacina durante a gravidez e a lactação.

idade >65 anos

- Embora alguns estudos tenham indicado que a ingestão de niacina alimentar possa ser deficiente em idosos,[71] [72] [73] apenas um identificou pelagra nesta população.[74]

Demência de Alzheimer

- Existem algumas evidências para o envolvimento da niacina no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a demência de Alzheimer e a doença de Parkinson, mas são inconclusivas.[75] [76]

Doença de Parkinson

- Existem algumas evidências para o envolvimento da niacina no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a demência de Alzheimer e a doença de Parkinson, mas são inconclusivas.[75] [76]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da deficiência de vitamina B3 incluem desnutrição, abuso crônico de álcool, deficiências de vitamina B2 (riboflavina) e B6 (piridoxina), transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa), doença de Hartnup, síndrome carcinoide e medicamentos antituberculosos.

dermatite (comum)

- As características cutâneas começam com um rash eritematoso simétrico, bilateral e bem definido, similar em aparência a uma queimadura de sol, em áreas expostas na pele sensível à luz solar.[10]
- A dermatite pode rapidamente se tornar grave, caracterizada por hiperpigmentação, lesões bolhosas e descamação nas áreas expostas do corpo (por exemplo, face, pescoço e braços).[46]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

- O colar de Casal ocorre em apresentações avançadas e é caracterizado por eritema, hiperpigmentação e escamas em torno do pescoço.[7] [31]
- Dermatite nem sempre está presente na pelagra.[7] [9] [56]

- Outros sintomas dérmicos incluem erupções pruriginosas no dorso das mãos e nos antebraços distais; eritema e leve descamação da face, pescoço e membros superiores; e seborreia nasolabial e vulvovaginite.
- A exposição repetida a luz ultravioleta (UV) causa o eritema em borboleta na face, placas dermatíticas persistentes, telangiectasia e alterações poiquilodermatosas.[81]

insônia, depressão ou perda de memória (comum)

- As características neurológicas da pelagra incluem insônia, depressão ou perda de memória.

estupor intermitente (comum)

- Característica neurológica da pelagra.

alucinações ou delirium (comum)

- As características neurológicas da pelagra incluem alucinações e delirium. Estas também podem estar presentes na encefalopatia por pelagra alcoólica.

fraqueza (comum)

- As características neurológicas da pelagra incluem fraqueza e paralisia dos membros.

neuropatia periférica (comum)

- Sinais neuropáticos são comuns e difíceis de distinguir de outros tipos de polineuropatia.

hipertonia ou mioclonia oposicional (comum)

- A encefalopatia por pelagra alcoólica se manifesta com confusão, hipertonia oposicional e mioclonia oposicional.[7] [35] [56] [83]

rigidez em roda dentada (comum)

- Rigidez em roda dentada, reflexos primitivos (agarrar e sugar), ataxia, alucinações e incontinência também foram relatados na encefalopatia por pelagra alcoólica.

reflexos primitivos (comum)

- Rigidez em roda dentada, reflexos primitivos (agarrar e sugar), ataxia, alucinações e incontinência também foram relatados na encefalopatia por pelagra alcoólica.

ataxia (comum)

- Rigidez em roda dentada, reflexos primitivos (agarrar e sugar), ataxia, alucinações e incontinência também foram relatados na encefalopatia por pelagra alcoólica.

náuseas, vômitos ou diarreia (comum)

- As características gastrointestinais da pelagra incluem náuseas, vômito e diarreia.

glossite, queilite ou estomatite (comum)

- As características da língua e orais da pelagra incluem glossite, queilose e estomatite.[9] [57] É importante observar que essas características são difíceis de diferenciar das características das deficiências de ácido fólico, tiamina3, B2, B6 e B12.[1]

Outros fatores de diagnóstico

fadiga (comum)

- As características neurológicas da pelagra incluem insônia e fadiga.

ansiedade ou paranoia (comum)

- As características neurológicas da pelagra incluem ansiedade ou paranoia.

anorexia, perda de peso ou caquexia (comum)

- As características gastrointestinais da pelagra incluem anorexia, perda de peso e caquexia.

cefaleia (incomum)

- Característica neurológica da pelagra.

vertigem (incomum)

- Característica neurológica da pelagra.

incontinência (incomum)

- Rigidez em roda dentada, reflexos primitivos (agarrar e sugar), ataxia, alucinações e incontinência também foram relatados na encefalopatia por pelagra alcoólica.

constipação (incomum)

- Característica gastrointestinal incomum da pelagra.

pirose (incomum)

- Sensação de queimação após a ingestão de alimentos.

palpebrite angular (incomum)

- Vermelhidão e fissuras nos cantos das pálpebras (palpebrite angular) é uma manifestação incomum da deficiência de vitamina B3.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
triptofano sérico <ul style="list-style-type: none"> • Associado ao consumo de uma dieta pobre em triptofano. 	baixa
N-metilnicotinamida urinária <ul style="list-style-type: none"> • Os metabólitos urinários da niacina são muito baixos.[79] O adultos normalmente excretam 20% a 30% da niacina ingerida na forma de N-metilnicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida na urina. 	baixa

Exame	Resultado
N-metil-2-piridona-5-carboxamida urinária <ul style="list-style-type: none"> Os metabólitos urinários da niacina são muito baixos.[79] O adultos normalmente excretam 20% a 30% da niacina ingerida na forma de N-metilnicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida na urina. 	baixa
proporção de 2-piridona/N-metilnicotinamida urinária <ul style="list-style-type: none"> A proporção de 2-piridona/N-metilnicotinamida urinária é um indicador do status da niacina. Uma proporção <1 (mg/g creatinina) é indicativa de deficiência de niacina.[79] 	<1 (mg/g creatinina)
biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> Teste diagnóstico confirmatório. 	alterações dermatíticas inespecíficas, infiltrados linfo-histológicos perivascularares na derme superior, edema leve na derme papilar, dilatação capilar e fibrose dérmica; as alterações epidérmicas incluem bolhas subcorneais precoces, palidez da epiderme superior, hiperqueratose, parakeratose, bem como atrofia epidérmica, descolamento e necrose
teste de fotossensibilidade <ul style="list-style-type: none"> O teste diagnóstico confirmatório envolve a exposição da pele saudável ou com eritema mínimo a doses de luz ultravioleta (UV). Outras reações incluem sensações pruriginosas, de queimação ou formigamento. 	eritema, inchaço e bolhas na pele
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição e o abuso crônico de álcool são fortemente associados ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	anemia microcítica na deficiência de ferro, anemia macrocítica na deficiência de vitamina B12, volume corpuscular médio (VCM) elevado no abuso crônico de álcool
albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixa na desnutrição
proteína sérica <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixa na desnutrição
TFHs <ul style="list-style-type: none"> O abuso crônico de álcool está fortemente associado ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	alanina aminotransferase (AST) e aspartato transaminase (ALT) elevadas na hepatite

Exame	Resultado
gama-glutamilttransferase (gama-GT) <ul style="list-style-type: none"> Enzima microssomal hepática que representa a ativação enzimática que pode ser induzida por álcool. O abuso crônico de álcool está fortemente associado ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	elevada no abuso crônico de álcool

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ferro sérico total <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixa na deficiência de ferro
capacidade de ligação do ferro <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	aumentada na deficiência de ferro
ferritina <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixa na deficiência de ferro
atividade da transcetolase <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixa atividade da transcetolase na deficiência de vitamina B1
pirofosfato de tiamina (TPF) <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	efeito da TPF elevado na deficiência de vitamina B1
coeficiente de riboflavina <ul style="list-style-type: none"> A riboflavina é a coenzima para a quinurenina hidroxilase, uma enzima envolvida na conversão de triptofano em niacina.[3] [9] Sua deficiência pode causar um comprometimento na biossíntese de niacina oriunda do triptofano e pode resultar em pelagra, apesar da ingestão adequada de niacina.[48] 	elevado na deficiência de vitamina B2
piridoxal 5-fosfato sérico <ul style="list-style-type: none"> O piridoxal 5-fosfato é a coenzima para a quinureninase, uma enzima envolvida na conversão de triptofano em niacina.[3] [9] [47] Sua deficiência pode causar um comprometimento na biossíntese de niacina oriunda do triptofano e pode resultar em pelagra, apesar da ingestão adequada de niacina.[48] 	baixo na deficiência de vitamina B6
cianocobalamina sérica <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixa na deficiência de vitamina B12
ácido fólico sérico <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixo na deficiência de ácido fólico

Exame	Resultado
ácido fólico eritrocitário <ul style="list-style-type: none"> A desnutrição está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	baixo na deficiência de ácido fólico
exame de fezes <ul style="list-style-type: none"> A má absorção decorrente da doença de Crohn, de outras doenças gastrointestinais e de cirurgia gastrointestinal está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	pode revelar má absorção
aminoacidúria neutra <ul style="list-style-type: none"> A doença de Hartnup está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	>5 vezes que o limite superior do intervalo normal na doença de Hartnup
serotonina sérica <ul style="list-style-type: none"> Elevações falso-positivas podem ser decorrentes do consumo de alimentos enriquecidos com serotonina (por exemplo, bananas, abacate, nozes) ou do uso de certos medicamentos (L-dopa, paracetamol, salicilatos). 	elevado na síndrome carcinoide
serotonina plaquetária <ul style="list-style-type: none"> Elevações falso-positivas podem ser decorrentes do consumo de alimentos enriquecidos com serotonina (por exemplo, bananas, abacate, nozes) ou do uso de certos medicamentos (L-dopa, paracetamol, salicilatos). 	elevado na síndrome carcinoide
ácido 5-hidroxi-indolacético urinário <ul style="list-style-type: none"> Elevações falso-positivas podem ser decorrentes do consumo de alimentos enriquecidos com serotonina (por exemplo, bananas, abacate, nozes) ou do uso de certos medicamentos (L-dopa, paracetamol, salicilatos). 	elevado na síndrome carcinoide
anticorpos antivírus da imunodeficiência humana (anti-HIV) <ul style="list-style-type: none"> A infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) está fortemente associada ao desenvolvimento da deficiência de vitamina B3. 	positiva na infecção por HIV
exame do estado mental <ul style="list-style-type: none"> Existem algumas evidências para o envolvimento da niacina no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a demência de Alzheimer e a doença de Parkinson, mas são inconclusivas.^[75] ^[76] 	pode revelar doença neuropsiquiátrica
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Podem-se observar mudanças típicas sugestivas de deficiência de vitamina B3. A terapia com niacina normaliza as alterações em ST-T. 	alterações difusas em ST-T, infradesnívelamento do segmento ST e ondas T planas ou difásicas, e inversões nas derivações II, III, aVF, e V1-V5

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Dermatite	<ul style="list-style-type: none"> As causas incluem dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite seborreica, erupções por medicamentos, doença de Hartnup, lúpus eritematoso, porfiria cutânea tardia e pênfigo. A dermatite da pelagra é um rash eritematoso simétrico, bilateral e bem definido em áreas expostas na pele sensível à luz solar, similar em aparência a uma queimadura de sol.^[10] 	<ul style="list-style-type: none"> Teste de contato/alergia: pode revelar reatividade a alérgenos nas dermatites atópica e de contato. Níveis séricos de imunoglobulina E (IgE): elevados na dermatite atópica. Aminoacidúria neutra: >5 vezes o limite superior do intervalo normal na doença de Hartnup. Fatores antinucleares: positivos no lúpus eritematoso, mas inespecíficos para a doença. Anticorpos anti-DNA (ácido desoxirribonucleico) de fita dupla e anti-Smith: podem ser positivos no lúpus eritematoso, e altamente específicos para a doença. Porfirinas totais urinárias e plasmáticas: elevadas na porfiria cutânea tardia. Biópsia de pele: alterações características nas células epidérmicas, dérmicas e basais presentes no pênfigo. Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.
Diarreia	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizada pela evacuação frequente de fezes líquidas, acompanhada por um excesso de perda de fluido e eletrólitos, especialmente sódio e potássio. A diarreia pode ser osmótica, secretória, exsudativa, de má absorção ou induzida por medicamentos. Ausência de lesões cutâneas dermatíticas. 	<ul style="list-style-type: none"> Exame de fezes: pode ser positivo para parasitas, infecção ou má absorção. Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Demência	<ul style="list-style-type: none"> Perda de memória e outras funções intelectuais devido à doença degenerativa progressiva crônica do cérebro como a demência de Alzheimer. Ausência de lesões cutâneas dermatíticas. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste neuropsiquiátrico (incluindo exame do estado mental): pode mostrar evidências de demência. Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.
Deficiência de riboflavina (vitamina B2)	<ul style="list-style-type: none"> A dieta deficiente em vitamina B2 causa sintomas similares à deficiência de vitamina B3. As características clínicas incluem lábios e língua feridos e queimados; queilose e estomatite angular; glossite e língua magenta/roxa; dermatite seborreica dos sulcos nasolabiais, do escroto e da vulva; fotofobia; e anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Porcentagem de flavina adenina dinucleotídeo necessária para ativar a enzima eritrocitária glutatona reductase: porcentagem do índice de estimulação >40% indica deficiência de riboflavina. Coeficiente de riboflavina: elevado. Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.
Deficiência de piridoxina (vitamina B6)	<ul style="list-style-type: none"> Dieta deficiente em vitamina B6, o consumo de chá de Kombucha ou uma história de um medicamento conhecido por interferir no metabolismo da vitamina B6 como a isoniazida ou a 5-fluoruracila. Causa sintomas similares à deficiência de vitamina B3. As características clínicas incluem fraqueza, queilose, glossite, estomatite e neuropatia periférica. 	<ul style="list-style-type: none"> Piridoxal 5-fosfato sérico: baixo. Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.
Neuropatia periférica	<ul style="list-style-type: none"> Polineuropatias nutricionais: por exemplo, deficiência de vitamina B12. Os sinais neuropáticos da pelagra são difíceis de distinguir de outros tipos de polineuropatia. 	<ul style="list-style-type: none"> Cianocobalamina sérica: baixa na deficiência de vitamina B12. Hemograma completo: anemia macrocítica na deficiência de vitamina B12. Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticada clinicamente se houver >5 sintomas, incluindo anedonia, alterações de libido, alterações de peso, perturbação do sono, baixa energia, humor depressivo, culpa excessiva, tendências suicidas e baixa concentração por um período superior a 2 semanas. • Ausência de lesões cutâneas dermatíticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico sem exames de diferenciação. • Metabólitos urinários da niacina (N-metil-nicotinamida e 40% a 60% na forma de N-metil-2-piridona-5-carboxamida): níveis normais.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os pacientes com características clínicas gastrointestinais, dermatológicas e/ou neurológicas da pelagra, bem como aqueles com deficiência marginal, devem ser tratados com niacina em combinação com riboflavina e piridoxina.

A deficiência marginal é sugerida por uma história alimentar que indica que as fontes de alimento ricas em niacina (vitamina B3), riboflavina (vitamina B2) e piridoxina (vitamina B6) não são ingeridas com muita frequência. A deficiência alimentar pode resultar do consumo de uma dieta à base de milho com baixo teor proteico, ou de uma dieta vegana (sem produtos de origem animal) com poucas fontes de niacina e/ou triptofano; ou pode ocorrer em pessoas muito pobres, desabrigadas ou deslocadas; em pessoas com transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa); e naqueles com abuso crônico de álcool. Deve-se aconselhar de modo geral todos os pacientes sobre práticas alimentares completas e boas fontes de niacina e outras vitaminas.

Tratamento da pelagra

O diagnóstico de deficiência de vitamina B3 em pacientes sintomáticos pode ser confirmado por uma tentativa terapêutica de niacina, na forma de nicotinamida (niacinamida). Na presença de deficiência de vitamina B3, a melhora nos sintomas cutâneos e de muitos sintomas neurológicos geralmente ocorre dentro de 48 horas de tratamento.^[9] Se houver melhora clínica, a continuação do tratamento com niacina deve ser mantida por 3 ou 4 semanas em uma dose apropriada de acordo com a gravidade das características clínicas manifestadas.^{[2] [13] [21] [46] [51] [64] [88] [89] [90]}

A terapia de reposição com ácido nicotínico (niacina) deve ser administrada em uma preparação de suplemento polivitamínico para garantir que outras vitaminas relacionadas, como a riboflavina (vitamina B2) e a piridoxina (vitamina B6), também sejam fornecidas.^{[46] [80]}

A nicotinamida (niacinamida) é preferida, já que grandes doses de niacina causam náuseas e vômitos, e rubor da pele, bem como torpor e formigamento da língua e do maxilar inferior.^[13] Apesar de uma preparação de liberação prolongada de niacina estar disponível, ela não é o tratamento recomendado devido aos riscos mais altos associados de efeitos colaterais. Geralmente, as incidências de efeitos colaterais gastrointestinais e hepáticos foram significativamente maiores com o uso de niacina de liberação prolongada quando comparado com a forma de liberação imediata.

Efeitos adversos foram relatados em pacientes que tomam grandes doses farmacológicas de ácido nicotínico (niacina), embora preparações com 100 mg geralmente sejam consideradas seguras.^[46] Doses acima de 350 mg/dia podem causar náuseas, rubor e diarreia. Icterícia foi relatada em doses tão baixas quanto 750 mg/dia. Doses acima de 2500 mg/dia foram associadas à intolerância à glicose e hiperglicemia, à pirose, ao aumento de ácido úrico, ao rubor, à hepatotoxicidade, à faringite, à fadiga, ao prurido e à incapacidade de focalizar o olhar. Os pacientes com sensibilidade documentada ao ácido nicotínico (niacina) devem ser tratados com formulações de liberação prolongada, embora a redução na frequência e na intensidade dos efeitos adversos com essas preparações não tenha sido bem documentada.

Tratamento da deficiência marginal

O desenvolvimento de pelagra em pacientes em risco e assintomáticos de todas as idades pode ser prevenido com a terapia de reposição de ácido nicotínico (niacina) em baixas doses na forma de nicotinamida (niacinamida).^[13] A nicotinamida (niacinamida) é preferida, pois grandes doses de ácido

nicotínico (niacina) causam náuseas e vômitos, e rubor da pele, bem como torpor e formigamento da língua e do maxilar inferior.[13]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
assintomático (deficiência marginal)		
.....	1a	nicotinamida em baixa dose
sintomático (pelagra)		
.....	1a	nicotinamida + outras vitaminas B

Opções de tratamento

Agudo

assintomático (deficiência marginal)

1a

nicotinamida em baixa dose

Opções primárias

» **nicotinamida**: 15-20 mg por via oral uma vez ao dia

» Uma deficiência marginal existe quando a história alimentar é indicativa de uma dieta marginalmente e cronicamente deficiente em niacina, sem o desenvolvimento de sinais e sintomas. A deficiência marginal é sugerida por uma história alimentar que indica que as fontes de alimento ricas em niacina (vitamina B3), riboflavina (vitamina B2) e piridoxina (vitamina B6) não são ingeridas com muita frequência. A deficiência alimentar pode resultar do consumo de alimentos com baixo teor proteico e à base de milho ou de uma dieta vegana (sem produtos de origem animal) com poucas fontes de niacina e/ou triptofano. Também pode ocorrer em pessoas muito pobres, desabrigadas ou deslocadas; naquelas com transtornos alimentares (por exemplo, anorexia nervosa, bulimia nervosa); e naquelas com abuso crônico de álcool.

» O desenvolvimento de pelagra em pacientes em risco e assintomáticos de todas as idades pode ser prevenido com a terapia de reposição de niacina em baixas doses na forma de nicotinamida (niacinamida).^[13] A nicotinamida (niacinamida) é preferida, pois grandes doses de ácido nicotínico (niacina) causam náuseas e vômitos, e rubor da pele, bem como torpor e formigamento da língua e do maxilar inferior.^[13]

sintomático (pelagra)

1a

nicotinamida + outras vitaminas B

Opções primárias

» **nicotinamida**: 100-250 mg por via oral três vezes ao dia por 5 dias, seguidos por 50-300 mg/dia

-e-

» **polivitamínico**: um comprimido por dia

» O diagnóstico de deficiência de vitamina B3 em pacientes sintomáticos pode ser confirmado por uma tentativa terapêutica de niacina, na forma de nicotinamida (niacinamida) 3 vezes ao dia por 5 dias. Na presença de deficiência de

Agudo

vitamina B3, a melhora nos sintomas cutâneos e de muitos sintomas neurológicos geralmente ocorre dentro de 48 horas de tratamento.[9] Se houver melhora clínica, a continuação do tratamento com niacina deve ser mantida por 3 ou 4 semanas em uma dose apropriada de acordo com a gravidade das características clínicas manifestadas.[2] [13] [21] [46] [51] [64] [88] [89] [90]

» A terapia de reposição com ácido nicotínico (niacina) deve ser administrada em uma preparação de suplemento polivitamínico para garantir que outras vitaminas relacionadas, como a riboflavina (vitamina B2) e a piridoxina (vitamina B6), também sejam fornecidas.[46]

» A nicotinamida (niacinamida) é preferida, pois grandes doses de ácido nicotínico (niacina) causam náuseas e vômitos, e rubor da pele, bem como torpor e formigamento da língua e do maxilar inferior.[13] Apesar de uma preparação de liberação prolongada de niacina também estar disponível, ela não é o tratamento recomendado devido aos riscos mais altos associados de efeitos colaterais. Geralmente, as incidências de efeitos colaterais gastrointestinais e hepáticos foram significativamente maiores com o uso de niacina de liberação prolongada quando comparado com a forma de liberação imediata.

Recomendações

Monitoramento

Um nutricionista deve ser indicado ao paciente com um plano alimentar apropriado e, se necessário, a adesão deve ser monitorada.

No cenário de abuso de álcool e/ou de ausência de moradia, o paciente deve ser acompanhado a cada 2 ou 3 meses para prevenir a recidiva. É recomendado um acompanhamento de seis meses em outros cenários clínicos, mas este pode ser alterado conforme indicado clinicamente.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a continuar a tomar um suplemento polivitamínico com pelo menos 10 mg de niacina por dia, e deve-se recomendar uma diversificação alimentar (dentro das possibilidades financeiras).

Deve-se explicar ao paciente a etiologia da afecção e como ela pode ser prevenida, bem como a importância subsequente da adesão à dieta prescrita e às seções de acompanhamento. O paciente deve ser alertado de que o tratamento contínuo é necessário para prevenir a recorrência.

Os pacientes podem ser instruídos a consultar o documento da Dietary Guidelines for Americans, o qual é atualizado a cada 5 anos e fornece orientações sobre todos os aspectos de uma dieta saudável e equilibrada para a população norte-americana.[95] [US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture: Dietary guidelines for Americans 2010]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
neuropatia periférica	curto prazo	alta
As características neurológicas da pelagra incluem fraqueza e paralisia dos membros. Elas também podem incluir insônia, depressão ou perda de memória, bem como estupor intermitente, alucinações ou delírium.		
encefalopatia por pelagra alcoólica	curto prazo	alta
Essas características incluem rigidez em roda dentada, reflexos primitivos (agarrar e sugar), ataxia e incontinência.		
carcinogênese	longo prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>O status da niacina tem uma influência no reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA), na estabilidade genômica e no sistema imunológico. Isso, por sua vez, tem um impacto no risco de câncer e nos efeitos adversos da quimioterapia.[39] [91] [92] [93]</p> <p>O conteúdo de nicotinamida adenosina dinucleotídeo (NAD) das células influencia a síntese de polímeros de adenosina difosfato (ADP)-ribose, que desempenham uma função no reparo de DNA, já que o NAD é um substrato das reações da ADP-ribose. A poli(ADP-ribose) polimerase-1 é uma enzima ativada por quebras nas fitas de DNA. Ela é responsável pela maior parte da síntese de polímeros e desempenha uma importante função no reparo de DNA, na estabilidade genômica e em eventos de sinalização de resposta ao estresse.[94]</p>		

Prognóstico

Resolução dos sintomas

O paciente deve se recuperar completamente da deficiência de vitamina B3 com suplementação de niacina, e a maioria dos sintomas apresentará alívio após 2 semanas de terapia com polivitamínico. A continuação do tratamento com suplementação de niacina pode ser aconselhável em cenários clínicos como abuso de álcool, distúrbios intestinais inflamatórios crônicos (por exemplo, a doença de Crohn) e após ressecção clinicamente significativa do intestino delgado ou cirurgia bariátrica.

Diretrizes de tratamento

Internacional

The management of nutrition in major emergencies

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2000

Recursos online

1. [US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture: Dietary guidelines for Americans 2010 \(external link\)](#)
-

Artigos principais

- Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2008:86-88.
- Kirkland JB, Rawley JM. Niacin. In: Bucker RB, Suttie JW, McCormick DB, et al, eds. Handbook of vitamins. 3rd ed. Basel, Switzerland: Marcel Dekker, Inc; 2001:213-254.
- Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazid therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48:628-634. [Resumo](#)
- Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. Am J Clin Dermatol. 2005;6:165-173. [Resumo](#)
- World Health Organization. The management of nutrition in major emergencies. 2000. <http://www.who.int/> (last accessed 1 September 2017). [Texto completo](#)
- MacDonald A, Forsyth A. Nutritional deficiencies and the skin. Clin Exp Dermatol. 2005;30:388-390. [Resumo](#)
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: Food and Nutrition Board, National Academy Press; 1998. [Texto completo](#)
- Machlin LJ, Hüni JE. Vitamins basics. Basel, Switzerland: F. Hoffmann-La Roche Ltd; 1994:41-48.
- Serdaru M, Hausser-Hauw C, Laplane D, et al. The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy: a retrospective analysis of 22 cases studied pathologically. Brain. 1988;111:829-842. [Resumo](#)
- Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999:161-174.

Referências

- Gallagher ML. The nutrients and their metabolism. In: Mahan LK, Escott-Stump S, eds. Krause's food & nutrition therapy. 12th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2008:86-88.
- Jacob RA. Niacin. In: Bowman BA, Russell RM, eds. Present knowledge in nutrition. 8th ed. Washington, DC: ILSI Press; 2001:199-206.
- WHO/FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Rome. 2004.
- Kirkland JB, Rawley JM. Niacin. In: Bucker RB, Suttie JW, McCormick DB, et al, eds. Handbook of vitamins. 3rd ed. Basel, Switzerland: Marcel Dekker, Inc; 2001:213-254.

5. Ghosh A, Pallavi SK, Nagpal B, et al. Role of vitamins in oral health & disease: an overview. Indian J Applied Res. 2015;5:5292-295.
6. Schellack B, Harirari P, Schellack N. B-complex vitamin deficiency and supplementation. S Afr Pharm J. 2016;83:14-19. [Texto completo](#)
7. Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazid therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48:628-634. [Resumo](#)
8. Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. Am J Clin Dermatol. 2005;6:165-173. [Resumo](#)
9. Prousky JE. Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: a systematic review of the literature. Altern Med Rev. 2003;8:180-185. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea. Int J Dermatol. 2004;43:1-5. [Resumo](#)
11. Darvay A, Basarab T, McGregor JM, et al. Isoniazid induced pellagra despite pyridoxine supplementation. Clin Exp Dermatol. 1999;24:167-169. [Resumo](#)
12. Martínez-Coronado J, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cázares JP. Goose skin in a girl with Ehlers-Danlos syndrome. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2015;5:28216. [Resumo](#)
13. World Health Organization. The management of nutrition in major emergencies. 2000. <http://www.who.int/> (last accessed 1 September 2017). [Texto completo](#)
14. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. Handb Clin Neurol. 2014;120:891-914. [Resumo](#)
15. Park YK, Sempos CT, Barton CN, et al. Effectiveness of food fortification in the United States: the case of pellagra. Am J Public Health. 2000;90:727-738. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Mason JB. Lessons on nutrition of displaced people. J Nutr. 2002;132:2096S-2103S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Seal AJ, Creeke PI, Dibari F, et al. Low and deficient niacin status and pellagra are endemic in postwar Angola. Am J Clin Nutr. 2007;85:218-224. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Lee BY, Thurmon TF. Nutritional disorders among workers in North China during national turmoil. Ann Nutr Metab. 2001;45:175-180. [Resumo](#)
19. Malfait P, Moren A, Dillon JC, et al. An outbreak of pellagra related to changes in dietary niacin among Mozambican refugees in Malawi. Int J Epidemiol. 1993;22:504-511. [Resumo](#)
20. Pipili C, Cholongitas E, Ioannidou D. The diagnostic importance of photosensitivity dermatoses in chronic alcoholism: report of two cases. Dermatol Online J. 2008;14:15. [Resumo](#)
21. Kertesz SG. Pellagra in 2 homeless men. Mayo Clin Proc. 2001;76:315-318. [Resumo](#)

22. Viljoen M, Swanepoel A, Bipath P. Antidepressants may lead to a decrease in niacin and NAD in patients with poor dietary intake. *Med Hypotheses*. 2015;84:178-182. [Resumo](#)
23. Hill LJ, Williams AC. Meat intake and the dose of vitamin B3 - nicotinamide: cause of the causes of disease transitions, health divides, and health futures? *Int J Tryptophan Res*. 2017;10:1178646917704662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Jagielska G, Tomaszewicz-Libudzic EC, et al. Pellagra: a rare complication of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16:417-420. [Resumo](#)
25. Ballmer-Weber BK, Braathen LR, Ballmer PE. Erythema following malnutrition and exposure to sunlight [in German]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129:1492-1495. [Resumo](#)
26. Judd LE, Poskitt BL. Pellagra in a patient with an eating disorder. *Br J Dermatol*. 1991;125:71-72. [Resumo](#)
27. Rapaport MJ. Pellagra in a patient with anorexia nervosa. *Arch Dermatol*. 1985;121:255-257. [Resumo](#)
28. MacDonald A, Forsyth A. Nutritional deficiencies and the skin. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:388-390. [Resumo](#)
29. Pollack S, Enat R, Haim S, et al. Pellagra as the presenting manifestation of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1982;82:948-952. [Resumo](#)
30. Abu-Qurshin R, Naschitz JE, Zuckermann E, et al. Crohn's disease associated with pellagra and increased excretion of 5-hydroxyindolacetic acid. *Am J Med Sci*. 1997;313:111-113. [Resumo](#)
31. Zaki I, Millard L. Pellagra complicating Crohn's disease. *Postgrad Med J*. 1995;71:496-497. [Resumo](#)
32. Sanderson IR. Unusual colitides. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1994;8:181-196. [Resumo](#)
33. Varella Morandi Junqueira-Franco M, Ernesto Troncon L, Garcia Chiarello P, et al. Intestinal permeability and oxidative stress in patients with alcoholic pellagra. *Clin Nutr*. 2006;25:977-983. [Resumo](#)
34. Greenberg DM, Lee JW. Psychotic manifestations of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep*. 2001;3:314-318. [Resumo](#)
35. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol*. 1998;33:317-336. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Ishii N, Nishihara Y. Pellagra among chronic alcoholics: clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:209-215. [Resumo](#)
37. Victor M. Persistent altered mentation due to ethanol. *Neurol Clin*. 1993;11:639-661. [Resumo](#)
38. Badawy AA. Pellagra and alcoholism: a biochemical perspective. *Alcohol Alcohol*. 2014;49:238-250. [Texto completo](#) [Resumo](#)

39. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: Food and Nutrition Board, National Academy Press; 1998. [Texto completo](#)
40. Rose DP, Braidman IP. Excretion of tryptophan metabolites as affected by pregnancy, contraceptive steroids, and steroid hormones. *Am J Clin Nutr.* 1971;24:673-683. [Resumo](#)
41. van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, et al. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology.* 2004;80(suppl 1):S28-S32. [Resumo](#)
42. Shah GM, Shah RG, Veillette H, et al. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2307-2314. [Resumo](#)
43. Murray MF, Nghiem M, Srinivasan A. HIV infection decreases intracellular nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;212:126-131. [Resumo](#)
44. Murray MF. Niacin as a potential AIDS preventive factor. *Med Hypotheses.* 1999;53:375-379. [Resumo](#)
45. Tremeschin MH, Cervi MC, Camelo Júnior JS, et al. Niacin nutritional status in HIV type 1-positive children: preliminary data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:629-633. [Resumo](#)
46. Machlin LJ, Hüni JE. Vitamins basics. Basel, Switzerland: F. Hoffmann-La Roche Ltd; 1994:41-48.
47. György P. Developments leading to the metabolic role of vitamin B 6. *Am J Clin Nutr.* 1971;24:1250-1256. [Resumo](#)
48. Carpenter KJ, Lewin WJ. A reexamination of the composition of diets associated with pellagra. *J Nutr.* 1985;115:543-552. [Resumo](#)
49. Pitche PT. Pellagra [in French]. *Sante.* 2005;15:205-208. [Resumo](#)
50. Muratake T, Watanabe H, Hayashi S. Isoniazid-induced pellagra and the N-acetyltransferase gene genotype. *Am J Psychiatry.* 1999;156:660. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Harrington CI. A case of pellagra induced by isoniazid therapy. *Practitioner.* 1977;218:716-717. [Resumo](#)
52. Holdiness MR. Adverse cutaneous reactions to antituberculosis drugs. *Int J Dermatol.* 1985;24:280-285. [Resumo](#)
53. Bipath P, Levay PF, Viljoen M. The kynurenine pathway activities in a sub-Saharan HIV/AIDS population. *BMC Infect Dis.* 2015;15:346. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Pereira FB, Miraglia F, Schmitz CB, et al. The most significant deficiencies in macro and micro nutrients in adolescents living with HIV/AIDS in antiretroviral therapy. *Nutr Hosp.* 2016;33:21-25. [Texto completo](#)
55. Akerele D. Household food expenditure patterns, food nutrient consumption and nutritional vulnerability in Nigeria: implications for policy. *Ecol Food Nutr.* 2015;54:546-571. [Resumo](#)

56. Serdaru M, Hausser-Hauw C, Laplane D, et al. The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy: a retrospective analysis of 22 cases studied pathologically. *Brain*. 1988;111:829-842. [Resumo](#)
57. Hauw JJ, De Baecque C, Hausser-Hauw C, et al. Chromatolysis in alcoholic encephalopathies: pellagra-like changes in 22 cases. *Brain*. 1988;111:843-857. [Resumo](#)
58. Mirahmadian M, Motahareh H, Taheri E, et al. The short-term influence of gastric bypass surgery on dietary intakes in morbidly obese patients. *J Nutr Sci Dietetics* 2015.1:134-140. [Texto completo](#)
59. Tyler I, Wiseman MC, Crawford RI, et al. Cutaneous manifestations of eating disorders. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:345-353. [Resumo](#)
60. Bröer S, Cavanaugh JA, Rasko JE. Neutral amino acid transport in epithelial cells and its malfunction in Hartnup disorder. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:233-236. [Resumo](#)
61. Kleta R, Romeo E, Ristic Z, et al. Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet*. 2004;36:999-1002. [Resumo](#)
62. Milovanović D, Djukić A, Stepanović R, et al. Hartnup disease: report of 2 cases in one family [in Serbian]. *Srp Arh Celok Lek*. 2000;128:97-103. [Resumo](#)
63. Oakley A, Wallace J. Hartnup disease presenting in an adult. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:407-408. [Resumo](#)
64. Freundlich E, Statter M, Yatziv S. Familial pellagra-like skin rash with neurological manifestations. *Arch Dis Child*. 1981;56:146-148. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Bell HK, Poston GJ, Vora J, et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol*. 2005;152:71-75. [Resumo](#)
66. Vinik A, Moattari AR. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci*. 1989;34(3 suppl):14S-27S. [Resumo](#)
67. Reichman O, Sobel JD. Vulvovaginal pellagra and lichen sclerosus complicating carcinoid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;113:543-545. [Resumo](#)
68. Swain CP, Tavill AS, Neale G. Studies of tryptophan and albumin metabolism in a patient with carcinoid syndrome, pellagra, and hypoproteinemia. *Gastroenterology*. 1976;71:484-489. [Resumo](#)
69. Krishnamachari KA. Some aspects of copper metabolism in pellagra. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:108-111. [Resumo](#)
70. Oduho GW, Han Y, Baker DH. Iron deficiency reduces the efficacy of tryptophan as a niacin precursor. *J Nutr*. 1994;124:444-450. [Resumo](#)
71. Park YH, de Groot LC, van Staveren WA. Dietary intake and anthropometry of Korean elderly people: a literature review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12:234-242. [Resumo](#)

72. Woo J, Kwok T, Ho SC, et al. Nutritional status of elderly Chinese vegetarians. *Age Ageing*. 1998;27:455-461. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 suppl):529S-532S. [Resumo](#)
74. Mponda K, Masenga J. Skin diseases among elderly patients attending skin clinic at the Regional Dermatology Training Centre, Northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2016;9:119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Balk E, Chung M, Raman G, et al. B vitamins and berries and age-related neurodegenerative disorders. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2006;134:1-161. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Morris MC, Schneider JA, Tangney CC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2006;9:429-433. [Resumo](#)
77. Semba RD. The historical evolution of thought regarding multiple micronutrient nutrition. *J Nutr*. 2012;142:143S-156S. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Darko S. Compliance and consumer acceptability of multiple fortified stock powder. *J Applied Sci*. 2010;10:1732-1739. [Texto completo](#)
79. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999:161-174.
80. Frank GP, Voorend DM, Chamdula A, et al. Pellagra: a non-communicable disease of poverty. *Trop Doct*. 2012;42:182-184. [Resumo](#)
81. Kumar R, Kumari S. Evaluation and management of photosensitivity in children. *Indian Pediatrics*. 2008;45:829-837. [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Kennedy DO. B Vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy-a review. *Nutrients*. 2016;8:68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Böhler A, Moll C, Schaffner A, et al. Alcoholic pellagra encephalopathy: an underestimated treatable entity [in German]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124:720-724. [Resumo](#)
84. Delgado-Sanchez L, Godkar D, Niranjana S. Pellagra: rekindling of an old flame. *Am J Ther*. 2008;15:173-175. [Resumo](#)
85. Ashourian N, Mousdicas N. Images in clinical medicine. Pellagra-like dermatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:1614. [Resumo](#)
86. Nogueira A, Duarte AF, Magina S, et al. Pellagra associated with esophageal carcinoma and alcoholism. *Dermatology Online J*. 2009;15:8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Hegyi V. Dermatologic manifestations of pellagra differential diagnoses. February 2016. <http://emedicine.medscape.com/> (last accessed 1 September 2017). [Texto completo](#)

88. Hoffman RS, Goldfrank LR. Ethanol-associated metabolic disorders. *Emerg Med Clin North Am.* 1989;7:943-961. [Resumo](#)
89. Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med.* 1983;6:101-197. [Resumo](#)
90. Saracíbar N, Ferrer I, Arbizu T, et al. Pellagroid encephalopathy in chronic alcoholism: clinicopathological study (author's transl) [in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 1980;75:151-155. [Resumo](#)
91. Jacobson EL. Niacin deficiency and cancer in women. *J Am Coll Nutr.* 1993;12:412-416. [Resumo](#)
92. Jacobson EL, Shieh WM, Huang AC. Mapping the role of NAD metabolism in prevention and treatment of carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* 1999;193:69-74. [Resumo](#)
93. Oh GS, Kim HJ, Shen A, et al. New therapeutic concept of NAD redox balance for cisplatin nephrotoxicity. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4048390. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Hageman GJ, Stierum RH. Niacin, poly(ADP-ribose) polymerase-1 and genomic stability. *Mutat Res.* 2001;475:45-56. [Resumo](#)
95. US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2010. January 2011. <http://www.health.gov/> (last accessed 1 September 2017). [Texto completo](#)

Imagens



Figura 1: Dermatite típica da pelagra na pele exposta ao sol (aspecto extensor do antebraço e dorso da mão) claramente demarcada em relação à pele não exposta

Do acervo de Demetre Labadarios



Figura 2: Dermatite típica da pelagra na pele exposta ao sol (face e pescoço anterior) claramente demarcada em relação à pele não exposta

Do acervo de Demetre Labadarios



Figura 3: Dermatite típica da pelagra na pele exposta ao sol (pescoço posterior e hélices da orelha) claramente demarcada em relação à pele não exposta

Do acervo de Demetre Labadarios

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Whadi-ah Parker, PhD, RD(SA)

Senior Research Specialist

Centre for the Study of the Social and Environmental Determinants of Nutrition, Population Health, Health Systems and Innovation, HSRC, Cape Town, South Africa

DIVULGAÇÕES: WP declares that she has no competing interests.

Zandile June-Rose Mchiza, PhD, RD(SA)

Senior Research Specialist

Centre for the Study of the Social and Environmental Determinants of Nutrition, Population Health, Health Systems and Innovation, HSRC, Cape Town, South Africa

DIVULGAÇÕES: ZJM declares that she has no competing interests.

Demetre Labadarios, MBChB, PhD, FACN

Professor Emeritus

Stellenbosch University, Professor Extraordinaire, University of Limpopo, South Africa

DIVULGAÇÕES: DL declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Whadi-ah Parker, Dr Zandile June-Rose Mchiza, and Dr Demetre Labadarios would like to gratefully acknowledge Dr Nelia Patricia Steyn, a previous contributor, as well as Miss Nophiwe Job, Ms Nwabisa Tshefu, and Mr Machoene Derrick Sekgala for their contributions to this monograph. NPS, NJ, NT, and MDS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Alan Shenkin, MB, ChB, BSc, PhD, FRCP, FRCPath

Emeritus Professor of Clinical Chemistry

University of Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: AS declares that he has no competing interests.

Alfredo Morabia, MD, PhD, MS

CBNS

Queens College, City University of New York, NY

DIVULGAÇÕES: AM declares that he has no competing interests.