

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas  
Doença de Wilson

Nº332  
Abril/2018



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispondendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contraindicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.



Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## **APRESENTAÇÃO**

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença de Wilson pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 60ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença de Wilson segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de outubro de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

## **CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº54 esteve disponível para contribuições entre os dias 30/10/17 a 20/11/17. Foram recebidas 5 contribuições, sendo 2 delas encaminhadas erroneamente, visto que eram referentes ao PCDT de Hemangioma Infantil. Foram encaminhadas sugestões para adequação do texto do PCDT quanto à interpretação de um critério diagnóstico, correção de dose de um medicamento e informação sobre o tratamento, todas elas acatadas pelo Grupo Elaborador. Foi enviada uma contribuição referente à incorporação da trientina (incentivo à produção nacional) e informado que o medicamento já consta no PCDT.

## **DELIBERAÇÃO FINAL**

Aos 06 (seis) dias do mês de dezembro de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Wilson. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 313/2017.

## **DECISÃO**

Aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson, dada pela Portaria Conjunta nº 9, publicada no DOU nº 67, do dia 09 de abril de 2018, seção 2, pág. 100.



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

### DOENÇA DE WILSON

#### 1 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética, de herança autossômica recessiva, descrita pela primeira vez por Kinneer Wilson em 1912 (1,2). O gene envolvido é o ATP7B, situado no *locus* 14 do braço longo do cromossomo 13. O gene ATP7B, contido em uma área do DNA de aproximadamente 80 kilobases (kb), contém 22 éxons transcritos em um RNA mensageiro de aproximadamente 7,8 kb que tem alta expressão no fígado. Existem diversos tipos de mutações nesse gene que podem causar a doença (3). A ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado e contém seis átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intracelular acarreta diminuição na incorporação de cobre na ceruloplasmina (2). Acredita-se que a ausência de cobre na ceruloplasmina deixe a molécula menos estável, sendo o motivo pelo qual o nível circulante dessa glicoproteína nos pacientes com DW está reduzido (3). Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, ocorre liberação de cobre na circulação, elevando-se seu nível sérico circulante que se deposita em tecidos extra-hepáticos. Um dos principais locais de deposição é o cérebro, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW (3).

Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos é homozigoto para a doença; os heterozigotos não a desenvolvem, não necessitando, portanto, ser tratados. A DW se apresenta com manifestações clínicas consequentes a um defeito no metabolismo do cobre, o que leva ao seu acúmulo. A absorção de cobre proveniente da dieta excede as quantidades diárias necessárias. Sua excreção pelos hepatócitos na bile é essencial para a manutenção da homeostase desse metal (2,4). Aparentemente o produto do gene ATP7B está presente no sistema de Golgi e é fundamental para o transporte de cobre através das membranas das organelas intracelulares (5). Ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa acúmulo do metal na DW (3).

As manifestações clínicas devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central (SNC) (2,3), sendo extremamente variáveis (4,5). Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica, falência hepática e



morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até cirrose descompensada. Alguns casos podem se apresentar como hepatite fulminante (2,4). As manifestações clínicas do SNC podem, em algumas situações, ser a forma de apresentação da doença. Os sinais e sintomas mais frequentes são anormalidades motoras similares às da doença de Parkinson, incluindo distonia, hipertonia, rigidez, tremores e disartria. Até 20% dos pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, muito variáveis, incluindo depressão, fobias e comportamento compulsivo, agressivo ou antissocial (2,4). A DW também pode causar dano renal (nefrocalcinose, hematúria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatiroidismo, artrite, artralguas, osteoartrose, miocardiopatias e arritmias.

As opções terapêuticas incluem o tratamento medicamentoso e o transplante hepático. Dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença, também deve ser adotada. Os alimentos com quantidade mais elevada de cobre são frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, cogumelos e soja (4). Contudo, a dieta isoladamente não é suficiente para o tratamento. O transplante deve ser reservado para pacientes com doença hepática terminal refratária ou fulminante (2–4).

O tratamento medicamentoso é baseado na administração de quelantes e sais de zinco (6). Os quelantes são penicilamina (7), dimercaprol, trientina (8,9) e tetratiomolibdato de amônio – fármaco experimental e comercialmente indisponível (2,5) e agem removendo e destoxificando o cobre intra e extracelular (10,11). Os sais de zinco diminuem a absorção intestinal de cobre (12). Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes para a remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção do excesso pelos quelantes, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo do metal (13). Contudo, essa conduta não é uniforme, pois há relatos na literatura de casos de piora neurológica e de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento causadas pela interrupção dos quelantes (7).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



## **2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- E83.0 Distúrbios do metabolismo do cobre

### **3 DIAGNÓSTICO**

A DW deve ser suspeitada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais e doença psiquiátrica atípica e naqueles indivíduos com hemólise inexplicada ou com manifestação de doença hepática sem outra causa aparente (3). Análise combinada de cerca de 3 mil portadores de DW incluídos em 50 estudos observacionais ou de intervenção identificou que 45,9% dos pacientes são mulheres e a média de idade ao diagnóstico é de 18,7 anos, variando de 6 a 40 anos. Além disso, 35,4%, 41,6%, 11,4% e 11,6% apresentavam, respectivamente, fenótipos neurológico, hepático, misto e assintomático da doença (14). Uma revisão sistemática detectou que 42% dos pacientes tiveram depressão antes do diagnóstico de DW, sugerindo que as manifestações psiquiátricas sejam possivelmente as mais precoces da doença (15). Em um estudo, a DW foi responsável por 10% dos casos de insuficiência hepática aguda, incidindo especialmente sobre os pacientes pediátricos (16).

O diagnóstico é feito pela soma dos achados clínicos e laboratoriais. São indicativos da doença, entre outros, a presença de anéis de Kayser-Fleisher na córnea, anemia hemolítica com teste de Coombs negativo, níveis de ceruloplasmina sérica baixos, concentração hepática de cobre elevada (acima de 250 mcg/g de tecido hepático seco) e excreção urinária de cobre elevada (cobre urinário basal de 24 horas acima de 100 mcg) (3,17), conforme tabela 1. Cabe ressaltar que a interpretação do teste desafio de penicilamina pode supervalorizar o diagnóstico de DW, pois heterozigotos podem obter dois pontos nesse score, e os mesmos não necessitam de tratamento (18).

### **4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste protocolo os pacientes com características que perfaçam quatro ou mais pontos da tabela 1.





Tabela 1 – Escore para Diagnóstico de Doença de Wilson – Adaptado de Ferenci et al., 2003 (19).

SINTOMAS E SINAIS	PONTOS
<b>Anel de Kayser-Fleisher (exame por lâmpada de fenda)</b>	
Presente	2
Ausente	0
<b>Sintomas neuropsiquiátricos sugestivos (ou ressonância magnética cerebral típica)</b>	
Presente	2
Ausente	0
<b>Anemia hemolítica - teste de Coombs negativo</b>	
Presente	1
Ausente	0
<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>	
<b>Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda)</b>	
Normal (3-40 mcg/24 h)	0
1-2x o LSN	1
Mais de 2x LSN	2
Normal, mas mais de 5x LSN após estímulo com 2 x 0,5 g de D-penicilamina	2
<b>Cobre hepático quantitativo</b>	
Normal (20-50 mcg/g)	-1
Até 5x LSN	1
Mais de 5x LSN	2
<b>Rodanina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não estiver disponível)</b>	
Ausente	0
Presente	1
<b>Ceruloplasmina sérica (por nefelometria)</b>	
Normal (acima de 20 mg/dL)	0
10-20 mg/dL	1
Abaixo de 10 mg/dL	2
<b>ANÁLISE DE MUTAÇÕES</b>	
Doença causada por mutações em ambos os cromossomos.	4
Doença causada por mutação em um cromossomo.	1
Nenhuma mutação detectada causadora de doença.	0

**Legenda:** LSN: limite superior da normalidade.

## 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem contraindicação ou hipersensibilidade aos medicamentos preconizados neste protocolo.

## 6 CASOS ESPECIAIS

O uso de quelantes em gestantes deve contemplar a relação risco-benefício, pois a interrupção do tratamento durante a gestação pode ter efeitos deletérios na saúde materna (10). A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses seis vezes superiores



às maiores doses recomendadas para uso humano. Caso se opte por seu uso, as doses não devem ir além de 1 g/dia, sugerindo-se não ultrapassar 500 mg/dia durante o segundo semestre e os dois primeiros meses do terceiro trimestre (3). Devem ser utilizados 250 mg/dia nas últimas 6 semanas de gestação. Em casos de parto cesáreo, deve-se manter a dose até a cicatrização completa da ferida operatória (3).

Em razão dos efeitos teratogênicos dos quelantes, alguns autores (20) têm sugerido o uso de zinco durante a gestação; outros sugerem a manutenção dos quelantes nas doses preconizadas, devido ao risco do desencadeamento de anemia hemolítica ou de insuficiência hepática aguda com a interrupção do tratamento. Em razão disso, fica a critério médico optar pelo medicamento que considere menos arriscado para o caso.

## **7 TRATAMENTO**

O tratamento de escolha da DW é o medicamentoso, que deve se manter até quando dele o doente se beneficie. O transplante hepático, que tem a vantagem de corrigir o defeito metabólico subjacente, deve ser reservado como terapia alternativa em casos graves, terminais, fulminantes ou refratários. O tratamento medicamentoso pode ser realizado com quelantes que promovem a excreção renal de cobre depositado em excesso nos tecidos e com medicamentos que diminuam a absorção intestinal de cobre. A escolha entre eles depende de manifestações neurológicas ou hepáticas leves de atividade da doença. Se presentes, o tratamento com quelantes deve ser priorizado; se ausentes, o tratamento visando à diminuição da absorção de cobre pode ser suficiente. Pacientes com DW também devem ser orientados a manter uma dieta com baixas quantidades de cobre e, quando utilizada a penicilamina, recomenda-se a utilização simultânea de 20 mg/dia de piridoxina, a fim de evitar a deficiência dessa vitamina.

### **7.1 TRATAMENTO COM QUELANTES**

A penicilamina e a trientina são os quelantes disponíveis para o tratamento da DW (3,4,10), graças à sua comprovada eficácia. As manifestações neurológicas de alguns pacientes podem piorar após o início da administração de penicilamina devido à realocação dos depósitos de cobre, podendo haver recuperação da piora inicial com a continuidade do uso (4,11). Até 30% dos pacientes em uso de penicilamina desenvolvem efeitos adversos que



impedem a manutenção do tratamento com o medicamento. Dessa forma, indica-se a trientina somente nos casos de intolerância a penicilamina.

## **7.2 TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS QUE DIMINUEM A ABSORÇÃO INTESTINAL**

O zinco age induzindo a produção de metalotioneína, um quelante de metais com maior afinidade com o cobre do que com o zinco. Após quelado, o cobre presente no tubo digestivo não pode ser absorvido e é eliminado pelas fezes. Como há secreção salivar e gástrica de cobre, pode ocorrer balanço negativo de cobre também com esse tratamento. Tem sido utilizado como terapia de manutenção em casos diagnosticados por rastreamento em uma fase subclínica para evitar o reacúmulo de cobre nos que já responderam à penicilamina ou trientina. Também pode ser uma opção para os intolerantes à penicilamina.

Em 11 de 17 estudos compilados em uma metanálise de estudos de coorte e séries de casos, o sal de zinco utilizado para tratamento foi o sulfato, sendo este o sal com maior corpo de evidência na literatura (14). O mesmo trabalho também aponta uma maior mortalidade ou necessidade de transplante hepático associados ao uso de terapia combinada (zinco mais um quelante) comparada à monoterapia (risco relativo [RR] 1,94; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 1,44 a 2,60) e aconselha cautela no emprego de terapias combinadas (14).

Em uma série de casos com 17 pacientes tratados com acetato de zinco e com seguimento médio de 14 anos, aqueles com manifestações exclusivamente neurológicas mostraram melhor resposta ao tratamento apenas com acetato de zinco em comparação àqueles com manifestações hepáticas, especialmente moderadas ou graves. Assim, a terapia inicial com acetato de zinco pode ser considerada para pacientes apenas com manifestações neurológicas ou manifestações hepáticas leves (13). Inexiste apresentação comercial disponível do acetato de zinco, podendo este ser produzido em farmácias de manipulação.

## **7.3 FÁRMACOS**

- Penicilamina: cápsulas de 250 mg
- Trientina: cápsulas de 250 mg
- Piridoxina: comprimidos de 40 mg
- Sulfato de zinco heptahidratado: comprimido mastigável 10 mg; xarope 4 mg/mL; solução injetável 200 mcg/mL



#### 7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

**Penicilamina:** deve-se iniciar com 250 mg/dia, aumentando-se a dose em 250 mg/dia semanalmente (9) até 1.000 a 1.500 mg/dia, dividida em duas a quatro administrações diárias (4) sempre em jejum (uma hora antes ou duas horas após as refeições). A dose pediátrica é de 20 mg/kg/dia, igualmente fracionada. Na fase de manutenção, usualmente 4 a 6 meses após o início do tratamento, a dose pode ser reduzida para 750 a 1.000 mg/dia, dividida em duas administrações.

**Piridoxina:** 20 mg/dia concomitantemente à penicilamina.

**Trientina:** deve-se iniciar com dose de 500 a 700 mg/dia para crianças e de 750 a 1.000 mg/dia para adultos, em três a quatro doses diárias (250 mg de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas). As doses máximas permitidas são de 1.500 mg/dia para crianças e de 2.000 mg/dia para adultos. O medicamento deve ser sempre administrado em jejum.

**Sulfato de zinco heptahidratado:** 4,4 mg de sulfato de zinco equivalem a 1 mg de zinco elementar; usar 220 a 1.320 mg de sulfato de zinco por dia dividido em três administrações diárias.

**Acetato de zinco dihidratado:** deve-se iniciar com dose de 170 mg (50 mg de zinco elementar) a cada 8 horas. Preferencialmente, deve ser usado pelo menos 1 hora antes ou 1 hora após as refeições, o que, em alguns casos, ocasiona sintomas dispépticos. Nessas situações, sugere-se que o medicamento seja tomado junto às refeições, mas deve-se titular a necessidade de aumento de dose pela medida do cobre sérico livre (2).

#### 7.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da DW deve ser contínuo e ininterrupto. O principal fator para o sucesso terapêutico é a adesão adequada ao esquema medicamentoso proposto (3). Alguns pacientes desenvolvem reação febril, com erupção cutânea e proteinúria nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento com penicilamina, estando, nessa eventualidade, indicada a sua interrupção. Em alguns casos, é possível retomar a penicilamina com doses menores associadas a corticosteroide (prednisona). Não havendo melhora, pode ser necessária a troca para sais de zinco. Ao longo do tratamento com penicilamina, também podem ocorrer proteinúria, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótica, síndrome de Goodpasture, síndrome miastênica, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, reações alérgicas com febre, artralgias e linfadenopatia generalizada. Em todas essas



situações, a penicilamina deve ser substituída por um medicamento alternativo (4), trientina ou sais de zinco, conforme o caso.

Os pacientes que, após o início do uso de quelantes, estiverem com cobre urinário de 24 horas entre 200 e 500 mcg associado a cobre sérico livre abaixo de 10 mcg/dL podem ter a dose de quelante reduzida ou substituída por doses de manutenção de sais de zinco, sendo mantida a monitorização com cobre sérico livre para certificação da adesão à prescrição do medicamento e da dieta. Com a interrupção dos quelantes, pode haver casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstauração do tratamento.

### **7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

Os benefícios esperados com o tratamento são aumento da expectativa de vida e diminuição da sintomatologia, com melhora da qualidade de vida.

### **8 MONITORIZAÇÃO**

O benefício do tratamento pode ser monitorizado pela avaliação da melhora dos sinais e sintomas clínicos e da adequada excreção de cobre urinário e redução de cobre sérico livre. A dosagem de cobre urinário de 24 horas deve ser avaliada ao final do primeiro mês. São esperados valores acima de 2.000 mcg/dia para se considerar adequada a excreção urinária de cobre. Esse valor começa a diminuir em aproximadamente 3 meses de uso do medicamento, após os quais a medida de cobre sérico livre passa a ser a principal medida da adesão ao tratamento. Com o uso adequado do medicamento, o cobre sérico livre deve ser menor do que 10 mcg/dL. Após o correto ajuste da dose, a monitorização pelo cobre sérico livre deve ser feita a cada 6 a 12 meses. Não há indicação de repetição de biópsia hepática para monitorização do tratamento.

Devido aos potenciais efeitos adversos hematológicos e renais envolvendo o uso de penicilamina, recomenda-se, a critério médico, exame físico (incluindo exame da pele, linfonodos e temperatura corporal), exame qualitativo de urina (EQU), dosagem sérica de creatinina e hemograma completo com plaquetometria a cada semana no primeiro mês, a cada 14 dias nos primeiros 5 meses de tratamento e, após, mensalmente (11). A avaliação da função hepática (aminotransferases/transaminases – aspartate transaminase/transaminase glutâmico-oxalacética [AST/TGO] e alanina aminotransferase/ transaminase glutâmico-



pirúvica [ALT/TGP], bilirrubinas e fosfatase alcalina) deve ser realizada a cada 6 meses enquanto o paciente estiver em uso do medicamento. A penicilamina deve ser interrompida se houver proteinúria acima de 1 g/dia, redução da depuração da creatinina endógena ou cilindros com hemácias ou leucócitos ao EQU. É objeto de debate a suspensão da penicilamina com níveis menores de proteinúria, mas alguns autores preconizam sua suspensão a partir do momento em que duas cruzes de proteína sejam encontradas ao EQU (21).

O uso de trientina pode causar anemia ferropriva, devido à sua ação quelante sobre o ferro da dieta. Pacientes em risco ou em uso prolongado devem ser monitorizados quanto à presença de deficiência de ferro.

#### **9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços com especialistas em gastroenterologia e neurologia.

#### **10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER**

Deve-se cientificar o paciente, ou o seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) *Brain* 1912; 34; 295-509. *Brain J Neurol.* 2009;132(Pt 8):1997-2001.
2. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management.* 10. ed. vol. 2. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2016.
3. Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47(6):2089-111.
4. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management.* 6. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 1998.
5. European Association for Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease.* *J Hepatol.* 2012;56(3):671-85.
6. Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother.* 1998;32(1):78-87.
7. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol.* 1996;243(3):269-73.
8. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet.* 1982;1(8273):643-7.
9. Dubois RS, Rodgeron DO, Hambidge KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;10(1):77-81.
10. Lacy C; American Pharmacists Association. *Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals.* 18 ed. Hudson: Lexi-Comp; 2009.
11. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol.* 1987;44(5):490-3.
12. Sturniolo GC, Mestriner C, Irato P, Albergoni V, Longo G, D'Inca R. Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):334-8.



13. Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology*. 2009;50(5):1442-52.
14. Chen JC, Chuang CH, Wang JD, Wang CW. Combination Therapy Using Chelating Agent and Zinc for Wilson's Disease. *J Med Biol Eng*. 2015;35(6):697-708.
15. Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2015;84(1):22-9.
16. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: a systematic review. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(1):35-40.
17. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology*. 1992;15(4):609-15.
18. Vieira J, Oliveira PV, Juliano Y, Warde KR, Deguti MM, Barbosa ER, et al. Urinary copper excretion before and after oral intake of d-penicillamine in parents of patients with Wilson's disease. *Dig Liver Dis*. 2012;44(4):323-7.
19. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139-42.
20. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000;31(2):364-70.
21. Kaplan M. *Treatment of Wilson Disease*. 2010.





## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PENICILAMINA, PIRIDOXINA, TRIENTINA E SULFATO DE ZINCO

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **penicilamina, piridoxina, trientina e sulfato de zinco** indicadas para o tratamento da **doença de Wilson**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento da expectativa de vida;
- diminuição dos sintomas, com melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso dos medicamentos:

- há evidências de riscos ao feto com o uso da penicilamina; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- não se sabe ao certo os riscos ao feto com o uso da trientina e sulfato de zinco; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- estudos controlados com a piridoxina em mulheres não têm mostrado risco para o feto durante o primeiro trimestre, e a possibilidade de dano fetal é bastante remota~;
- **efeitos adversos da penicilamina:** principais: reações alérgicas (coceira, vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago, diminuição ou perda do paladar, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue (que devem ser muito controladas), fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, visão borrada; mais raros: inflamação do pâncreas, inflamação dos pulmões, síndromes miastênicas (dificuldade para respirar, falar, mastigar, engolir, visão dupla e fraqueza nos músculos) e síndromes lúpicas (bolhas na pele, dor no peito e dor nas juntas), proteinúria e síndrome nefrótica.



- **efeitos adversos da piridoxina:** efeitos adversos de fato atribuíveis à piridoxina isoladamente são raramente relatados; podem ocorrer queixas de acidez estomacal, indigestão e náuseas (geralmente com doses elevadas), além de casos raros de problemas com os nervos nas extremidades;
- **efeitos adversos do sulfato de zinco:** a ingestão excessiva de zinco pode causar náuseas, vômitos, dor no estômago, diarreia, lentidão e fadiga;
- **efeitos adversos da trientina:** principais: cansaço, fraqueza, dor no estômago, azia, alterações na pele, câibras, deficiência de ferro; casos mais graves incluem lúpus eritematoso sistêmico e distonias;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou a componentes da formulação;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive se desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) penicilamina

( ) piridoxina

( ) sulfato de zinco

( ) trientina



Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		



## APÊNDICE 1

### METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

#### **1 LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO DE ESCOPO COM OS ESPECIALISTAS**

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Doença de Wilson (DW) vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar o seguinte:

- O tratamento no SUS segue o PCDT de Doença de Wilson, conforme Portaria SAS/MS nº 1.318, de 25 de novembro de 2013.
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: penicilamina, piridoxina, trientina e acetato de zinco.
- Não houve questionamentos provenientes da enquete realizada pelo Ministério da Saúde.

#### **2 REUNIÃO COM ESPECIALISTAS**

Foi realizada reunião com o consultor especialista e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizadas pelos metodologistas. O consultor especialista não indicou a necessidade de avaliação da inclusão de nenhum medicamento.

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com DW e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

#### **3 BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT**

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências e definida pela pergunta PICO descrita no



Quadro 1.

**Quadro 1:** Pergunta PICO 1

População	Pacientes com DW
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia (resposta clínica, resposta laboratorial, transplante hepático e morte)
Tipos de estudos	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

A seleção dos artigos levou em consideração os seguintes critérios de exclusão:

- Estudo com intervenções experimentais;
- Estudos etiológicos ou que não abordassem a questão PICO.

O quadro 2 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e metanálises**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 02/05/2017	"Hepatolenticular Degeneration"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2013/09/20"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	5	0  <b>Motivo das exclusões:</b> - artigos abordavam biomarcadores genéticos na DW: 2 - estudo abordava intervenção não disponível no Brasil para DW: 1 - artigo disponível em chinês: 1 - artigo era um estudo longitudinal: 1
Embase  Data da	'wilson disease'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR	23	3  <b>Motivo das exclusões:</b> - estudos abordavam intervenções



busca: 02/05/2017	[randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [20-9-2013]/sd		indisponíveis no Brasil: 4 - aborda DW dentre outras dezenas de doenças como causa de síndromes psiquiátricas: 1 - tratamento de plasmafére em pacientes internados em unidades de terapia intensiva: 1 - estudo redundante já contemplado em uma revisão sistemática: 1 - estudo avaliava hiperesplenismo na DW: 1 - estudo avaliava métodos de biópsia hepática: 1 - estudos não tinham relação com DW ou tinham DW como critério de exclusão: 9 - estudo não se encaixava nos critérios de seleção para a formulação da tabela: 1 - estudo duplicado: 1
Cochrane Library  Data da busca: 02/05/2017	"hepatolenticular degeneration" or "Wilson disease" , Publication Year from 2013 to 2017 in Cochrane Reviews'	5	0 <b>Motivo das exclusões:</b> - estudos tinham DW como critério de exclusão ou não tinham relação com DW: 4 - estudo avaliava biomarcadores em DW: 1

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, foi realizada busca na literatura sobre diagnóstico nos consensos e diretrizes internacionais. O quadro 3 apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 3: Busca por consensos e diretrizes internacionais sobre diagnóstico**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 02/05/2017	"Hepatolenticular Degeneration"[Mesh] OR "Hepatolenticular Degeneration"[All Fields] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp]) AND ("2013/09/20"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	1	<b>0</b>  <b>Motivo das exclusões:</b> - artigo em chinês: 1
National Guideline Clearinghouse	<a href="https://www.guideline.gov/search?q=%22wilson+disease%22">https://www.guideline.gov/search?q=%22wilson+disease%22</a>	2	<b>0</b>  <b>Motivo das exclusões:</b> - textos sem relação com DW: 2

Para informações adicionais de dados nacionais sobre a doença, também foi realizada uma busca, conforme quadro 4, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

**Quadro 4: Busca por dados nacionais sobre a doença**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed)  Data da	"Hepatolenticular Degeneration"[Mesh] OR "Hepatolenticular Degeneration"[All Fields] AND "Brazil"[Mesh] AND ("2013/09/20"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND	0	--



busca: 24/04/2017	"humans"[MeSH Terms]		
----------------------	----------------------	--	--

Os artigos selecionados estão detalhados na tabela 2.

Da versão anterior do PCDT, a referência nº 12 foi excluída, 15 referências foram mantidas, duas referências foram atualizadas, e três foram acrescentadas.

A atualização do texto ficou em consulta pública, nº 54, de 30/10/2017 a 20/11/2017, e cinco contribuições foram feitas, sendo que duas não diziam respeito à doença de Wilson. As três contribuições restantes foram consideradas, o que resultou no acréscimo de mais uma referência.



Tabela 2: Estudos selecionados



Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
<i>Combination therapy using chelating agent and zinc for Wilson's disease, 2015</i>	- Revisão sistemática	- 17 estudos incluídos  - n = 1056	- Foram incluídos estudos prospectivos, retrospectivos, ensaios clínicos controlados randomizados e não randomizados em inglês ou chinês publicados de janeiro de 1989 a agosto de 2014.	- Intervenção: 1) Terapia combinada de zinco + agente quelante (dose e tempo de tratamento convertidos para TB). 2) Diferentes monoterapias: penicilamina (DPA), trientina (TETA), zinco (Zn).	- Avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso com agentes quelantes e zinco na DW. - Avaliar a eficácia dos demais tratamentos medicamentosos utilizados na DW.	- Dos 437 TBs* analisados, 264 responderam positivamente à terapia combinada, com uma eficácia de 60,4 % (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 55,8-65%), menor que as taxas de monoterapia com DPA (73/99, ou 73,7%; IC95% 65,1–82,4%), monoterapia com TETA (90/109, ou 82,6%; IC95% 75,4-89,7 %) e monoterapia com zinco (63/88, ou 71,6%; IC95 % 62,2-81%). - Uma análise intraestudos indicou diferenças significativas nas taxas de eficácia entre terapia combinada e as três monoterapias: um risco relativo (RR) de 0,82 para DPA (IC95% 0,71-0,94), 0,73 para TETA (IC95% 0,65-0,82) e 0,84 para Zn (IC95 % 0,72-0,98). - 47,1% dos TBs no grupo hepático (excluindo o fenótipo misto) responderam bem à terapia combinada (IC95% 38,2–56%), comparado a 78,6% dos TBs no grupo neurológico (IC95% 70,7-86,6%). Diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,02$ ). -As terapias utilizadas em pacientes hepáticos eram significativamente menos eficazes que em pacientes com manifestações neurológicas (47,1 vs. 78,6%; RR 0,63, IC95% 0,43-0,94; $p = 0,02$ ). - Subgrupo analisado mostra que a terapia combinada de penicilamina e sulfato de zinco resulta em uma taxa de mortalidade significativamente maior comparada a todos outros tipos de terapia combinada (16,3 vs. 4,7 %; RR 3,51, IC95% 1,54–8,00; $p < 0,001$ ).	*O estudo criou uma unidade comparativa denominada bloco de tratamento (TB) para calcular a frequência de efeitos adversos e eficácia do tratamento durante um tempo específico para os pacientes. O estudo apresenta um grande número de resultados, devido à quantidade de intervenções analisadas. Para melhor entendimento dos resultados, é fundamental consultar as tabelas apresentadas no estudo.



<p><i>Mood and Anxiety Disorders as Early Manifestations of Medical Illness: A Systematic Review, 2015</i></p>	<p>- Revisão sistemática</p>	<p>- 21 estudos incluídos</p>	<p>- Critérios de inclusão: artigos em língua inglesa publicados em revistas de revisão que evidenciassem pródromos que precedessem determinada patologia. Publicações sobre demência e doença de Alzheimer foram excluídas por causa da forte interação entre pródromos e sintomas cognitivos.</p>	<p>Não há intervenção</p>	<p>O estudo tem por objetivo investigar manifestações psiquiátricas como os primeiros sintomas de diferentes patologias clínicas.</p>	<p>- 42% dos pacientes com DW tinham depressão com uma manifestação precoce da doença, e seus sintomas eram severos o suficiente para internarem os pacientes antes mesmo do diagnóstico da DW.</p>	
<p><i>Acute liver failure in Turkey: A systematic review, 2014</i></p>	<p>- Revisão sistemática</p>	<p>- n = 308</p>	<p>- Pacientes com falência hepática aguda documentados na Turquia, sendo um total de 210 pacientes pediátricos, com idade de 1 mês-16 anos, (M = 119 e F = 91) e 98 adultos, com idade de 17-75 anos (M = 35, F=48).</p>	<p>O estudo não possui intervenção.</p>	<p>- Primário: investigar as causas de falência hepática aguda na Turquia. - Secundário: prever métodos de prevenção e tratamento.</p>	<p>- Um total de 32 pacientes (10,38%) tiveram insuficiência hepática aguda decorrente de DW, sendo que 31 destes eram pediátricos (10,03%) - Doenças metabólicas como causa de falência hepática aguda foram significativamente mais frequentes na população pediátrica que na adulta (19% vs. 2%, <math>p &lt; 0,0001</math>), sendo DW a causa mais comum. - Dos 296 pacientes que se obteve informação quanto ao tratamento, 118 (40%) foram tratados com transplantes hepático e 178 (60%) por tratamento conservador. Um total de 77 pacientes sobreviveram após transplante e apenas 64 após manejo conservador.</p>	<p>O estudo não relata quais grupos de pacientes tiveram acesso ao transplante hepático, não podendo fazer uma correlação direta com a DW; Seria fundamental ter acesso ao número de pacientes com DW que realizaram transplante, bem como à sobrevivência destes após o procedimento.</p>