



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA N 09, DE 27 DE MARÇO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Wilson.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a doença de Wilson no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 313/2017 e o Relatório de Recomendação nº 332 – Dezembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1 Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Wilson.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da doença de Wilson, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portals.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2 É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da doença de Wilson.

Art. 3 Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5 Fica revogada a Portaria nº 1.318/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União n 230, de 27 de novembro de 2013, seção 1, páginas 136 e 137.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

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 Kinnear 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 homocigoto para a doença; os heterocigotos 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). A 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, insuficiência 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, artralgiás, osteoartrose, miocardiopatias e arritmias cardíacas.

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 – este último fármaco experimental e comercialmente indisponível (2,5) – e agem removendo e detoxificando o cobre intra- e extracelular (10,11). Os sais de zinco diminuem a absorção intestinal de cobre (12). Normalmente, o tratamento é iniciado com quelante para a remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção do excesso pelo quelante, 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 do quelante (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.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da doença de Wilson. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

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 suas manifestações psiquiátricas sejam possivelmente as mais precoces (15). Em um estudo, a DW foi responsável por 10% dos casos de insuficiência hepática aguda, incidindo especialmente em 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 a **Tabela 1**. Cabe ressaltar que a interpretação do teste desafio de penicilamina pode supervalorizar o diagnóstico de DW, pois heterocigotos podem obter dois pontos nesse escore, e esses indivíduos 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
Anel de Kayser-Fleisher (exame por lâmpada de fenda)	
Presente	2
Ausente	0
Sintomas neuropsiquiátricos sugestivos (ou ressonância magnética cerebral típica)	
Presente	2
Ausente	0
Anemia hemolítica - teste de Coombs negativo	
Presente	1
Ausente	0

EXAMES LABORATORIAIS	
Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda) Normal (3-40 mcg/24h) 1-2x o LSN Mais de 2x LSN* Normal, mas mais de 5x LSN após estímulo com 2 x 0,5 g de D-penicilamina.	0 1 2 2
Cobre hepático quantitativo Normal (20-50 mcg/g) Até 5x LSN* Mais de 5x LSN*	-1 1 2
Rodanina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não estiver disponível) Ausente Presente	0 1
Ceruloplasmina sérica (por nefelometria) Normal (acima de 20 mg/dL) 10-20 mg/dL Abaixo de 10 mg/dL	0 1 2
ANÁLISE DE MUTAÇÕES	
Doença causada por mutações em ambos os cromossomos.	4
Doença causada por mutação em um cromossomo.	1
Nenhuma mutação detectada causadora de doença.	0

* 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 quelante 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 do quelante 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 diminuem a absorção intestinal de cobre. A escolha entre eles depende de manifestações neurológicas ou hepáticas leves da doença. Se presentes, o tratamento com quelante 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.(3,4,5,7)

7.1 TRATAMENTO COM QUELANTE

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 acúmulo de cobre nos que já responderam à penicilamina ou trientina. Também pode ser uma opção para os intolerantes à penicilamina.(12-14).

Em 11 de 17 estudos compilados em uma meta-análise 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), porém inexistente apresentação comercial disponível do acetato de zinco, podendo este ser produzido em farmácias de manipulação.

7.3 FÁRMACOS

- Penicilamina: cápsula de 250 mg.
- Trientina: cápsula de 250 mg.
- Piridoxina: comprimido 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, VO, 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, VO.

Trientina: deve-se iniciar com dose de 500 a 700 mg/dia, VO, 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, VO, 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, VO. 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 basear 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 sal 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 sal de zinco, conforme o caso.

Os pacientes que, após o início do uso de quelante, 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 dose de manutenção de sal de zinco, sendo mantida a monitorização com cobre sérico livre para certificação da adesão à prescrição do medicamento e da dieta. Com a interrupção do quelante, pode haver casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios esperados com o tratamento são aumento da expectativa de vida e diminuição dos sinais e sintomas, 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 – AST/TGO e 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

Pacientes com doença de Wilson devem ser atendidos em serviços que disponibilizem o acesso a gastroenterologistas e neurologistas.

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.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados 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, Scharshmidt 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, Rodgerson 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. Sturmiolo 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 utilizando a piridoxina por 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), náusea, 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 náusea (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 náusea, vômitos, dor no estômago, diarreia, lentidão e fadiga;

- **efeitos adversos da trientina:** principalmente cansaço, fraqueza, dor no estômago, azia, alterações na pele, câibras, deficiência de ferro; casos mais graves incluem lúpus eritematoso sistêmico e distonias;

- todos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou a componentes da formulação; e

- 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: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

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 eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais 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 orientado no PCDT de Doença de Wilson, conforme a Portaria SAS/MS n. 1.318, de 25 de novembro de 2013.
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: penicilamina, piridoxina, trientina e sulfato de zinco.
- Inexiste apresentação comercial disponível do acetato de zinco, sendo disponibilizado por farmácias de manipulação.
- 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	Meta-análises, 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 daqueles selecionados.

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e meta-análises

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 Motivo das exclusões: - 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 busca: 02/05/2017	'wilson disease'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [20-9-2013]/sd	23	3 Motivo das exclusões: - estudos abordavam intervenções indisponíveis no Brasil: 4 - aborda DW dentre outras dezenas de doenças como causa de síndromes psiquiátricas: 1 - tratamento de plasmáfere 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 Motivo das exclusões: - 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	0 Motivo das exclusões: - artigo em chinês: 1
National Guideline Clearinghouse	https://www.guideline.gov/search?q=%22wilson+disease%22	2	0 Motivo das exclusões: - textos sem relação com DW: 2

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

Quadro 4 - Busca por dados nacionais sobre a doença de Wilson

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
MEDLINE (via PubMed) Data da busca: 24/04/2017	"Hepatolenticular Degeneration"[Mesh] OR "Hepatolenticular Degeneration"[All Fields] AND "Brazil"[Mesh] AND ("2013/09/20"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]	0	--

Os artigos selecionados estão detalhados na Tabela 1.

Da versão anterior do PCDT, a referência n 12 foi excluída, 15 referências foram mantidas, duas referências foram atualizadas, e três foram acrescentadas.

A atualização do texto ficou em Consulta Pública, n 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 1 - Estudos selecionados

Titulo 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.
<i>Mood and Anxiety Disorders as Early Manifestations of Medical Illness A Systematic Review, 2015</i>	- Revisão sistemática	- 21 estudos incluídos	- 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.	Não há intervenção	O estudo tem por objetivo investigar manifestações psiquiátricas como os primeiros sintomas de diferentes patologias clínicas.	- 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.	
<i>Acute liver failure in Turkey A systematic review, 2014</i>	- Revisão sistemática	- n = 308	- Pacientes com falência hepática aguda documentados na Turquia, sendo um total de 210 pacientes pediátricos, com idade de 1 mês-16 anos,	O estudo não possui intervenção.	- Primário: investigar as causas de falência hepática aguda na Turquia. - Secundário: prever métodos de	- 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%, $p < 0,0001$), sendo DW a	O estudo não relata quais grupos de pacientes tiveram acesso ao transplante hepático, não podendo fazer uma correlação direta com a

			(M=119 e F=91) e 98 adultos, com idade de 17-75 anos (M=35, F=48).		prevenção e tratamento.	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.	DW; Seria fundamental ter acesso ao número de pacientes com DW que realizaram transplante, bem como à sobrevida destes após o procedimento.
--	--	--	--	--	-------------------------	--	---