

DOENÇA DE WILSON

Portaria SAS/MS nº 1.318, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos da doença de Wilson, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane e selecionados para avaliação meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplocegos publicados até 01/11/2010.

Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia “Hepatolenticular Degeneration” [Mesh] limitada a Humans, Clinical Trial. Das 40 referências encontradas, apenas um ensaio clínico foi evidenciado. Na base Cochrane, utilizou-se a expressão Hepatolenticular Degeneration. Meta-análise sobre doença de Wilson não foi encontrada.

Foram consultados ainda o UpToDate, versão 17.3, no site <http://www.uptodateonline.com>, livros-texto e artigos não indexados para a elaboração deste Protocolo.

Em 19/09/13 foi atualizada a busca. Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia “Hepatolenticular Degeneration” [Mesh] usando como filtros estudos em humanos, estudos clínicos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, e língua inglesa. Foram localizados 6 estudos.

Na base EMBASE, utilizando-se os termos ‘hepatolenticular degeneration’ OR ‘wilson disease’ e restringindo-se para estudos em humanos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos clínicos controlados, foram localizados 3 estudos.

Na base Cochrane, utilizando-se a expressão “hepatolenticular degeneration”, não foi localizada revisão sistemática sobre o tema.

Todos os estudos localizados tiveram seus resumos revisados. Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios de busca, estudos com desfechos não clínicos, estudos avaliando terapêuticas não registradas no Brasil. A atualização da busca não resultou na inclusão de novos estudos.

2 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética com manifestações clínicas consequentes a um defeito no metabolismo do cobre, o que leva a seu acúmulo. Descrita pela primeira vez por Kinneer Wilson(1) em 1912, caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva. O gene envolvido é o ATP7B, situado no braço longo do cromossomo 13. Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos é homozigoto para a doença; os heterozigotos não a desenvolvem, não necessitando, portanto, ser tratados. O gene ATP7B, contido em uma área do DNA de aproximadamente 80 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 neste gene que podem causar a DW(2).

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 deste metal(3). 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. Ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa acúmulo do metal na DW(2).

A ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado e contém 6 átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intracelular acarreta diminuição na incorporação de cobre na ceruloplasmina. Acredita-se que a ausência de cobre na ceruloplasmina deixe a molécula menos estável, sendo o motivo pelo qual o

Consultores: Guilherme Becker Sander, Carlos Roberto de Mello Rieder, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Mileine Mosca e Luciana Costa Xavier

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

nível circulante desta glicoproteína nos pacientes com DW está reduzido(2).

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, ocorre liberação de cobre na circulação, elevando-se o nível de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina. Este cobre circulante deposita-se 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(2).

As manifestações clínicas devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central(2), sendo extremamente variáveis(4). 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 (4). As manifestações clínicas do sistema nervoso central 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, comportamento compulsivo, agressivo ou antissocial (4). A DW também pode causar dano renal (nefrocalcinose, hematúria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatiroidismo, artrite, artralguas, osteoartrose, miocardiopatias e arritmias.

O tratamento medicamentoso e transplante hepático são as opções terapêuticas. Também deve ser adotada dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença. 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 ou fulminante(2,4).

O tratamento medicamentoso é baseado na administração de quelantes e sais de zinco(5). Os quelantes são penicilamina (6), dimercaprol (british anti-Lewisite - BAL), trientina (7, 8) e tetratiomolibdato. Agem removendo e destoxificando o cobre intra e extracelular(9,10). Os sais de zinco diminuem a absorção intestinal de cobre(11).

Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes, associados ou não aos sais de zinco, para a remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção deste excesso pelos quelantes, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo do metal (12). Contudo, esta 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(6).

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.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E83.0 Distúrbios do metabolismo do cobre

4 DIAGNÓSTICO

A DW deve ser especialmente considerada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais, nos com doença psiquiátrica atípica e naqueles com hemólise inexplicada ou com manifestação de doença hepática sem outra causa aparente(2). 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)(2,13).

5 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(14).

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)	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
Cobre hepático quantitativo	
Normal (20-50 mcg/g)	-1
Até 5x LSN	1
Mais de 5x LSN	2
Rodanina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não for disponível)	
Ausente	0
Presente	1
Ceruloplasmina sérica (por nefelometria)	
Normal (acima de 20 mg/dL)	0
10-20 mg/dL	1
Abaixo de 10 mg/dL	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

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem contraindicação ou hipersensibilidade respectivamente a medicamento preconizado neste Protocolo.

7 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(9). A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses 6 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 e os dois primeiros meses do terceiro trimestre(2). 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(2).

Em razão dos efeitos teratogênicos dos quelantes, alguns autores (15) têm sugerido o uso de zinco durante a gestação; outros sugerem a manutenção dos quelantes nas doses preconizadas, pelo 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.

8 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, terminal ou fulminante, ou refratários. 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 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 25 mg/dia de piridoxina a fim de evitar a deficiência desta vitamina.

Tratamento com quelantes

As penicilamina e trientina são os quelantes disponíveis para o tratamento da DW(2,4,9) por 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, 10). Até 30% dos pacientes em uso de penicilamina desenvolvem efeitos adversos que impedem a manutenção do tratamento com o medicamento. Desta forma, indica-se a trientina somente nos casos de intolerância a penicilamina.

Tratamento com medicamentos que diminuem a absorção intestinal

O acetato de 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 este 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 ou para potencializar os quelantes em pacientes sem adequada resposta terapêutica, principalmente em casos neuropsiquiátricos. Também pode ser uma opção para os intolerantes à penicilamina. Em uma série de casos com 17 pacientes tratados com acetato de zinco e com seguimento médio de 14 anos, os com manifestações exclusivamente neurológicas mostraram melhor resposta ao tratamento apenas com acetato de zinco em comparação aos com manifestações hepáticas, especialmente moderadas ou graves. Desta forma, a terapia inicial com acetato de zinco pode ser considerada para pacientes apenas com manifestações neurológicas ou manifestações hepáticas leves(12). Inexiste apresentação comercial disponível do acetato de zinco, podendo ser ele produzido em farmácias de manipulação.

8.1 FÁRMACOS

- Penicilamina: cápsulas de 250 mg
- Trientina: cápsulas de 250 mg
- Piridoxina: comprimidos de 40 mg

8.2 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 2 a 4 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 3 a 4 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.

Acetato de zinco: 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. Nestas 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(4).

8.3 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(2). Alguns pacientes desenvolvem reação febril, com rash cutâneo e proteinúria nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento com penicilamina, estando, nesta 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 acetato 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 estas situações, a penicilamina deve ser substituída por um medicamento alternativo(4), trientina ou acetato de zinco, conforme o caso.

Os pacientes que, após o início do uso de quelantes, estiverem com cobre urinário de 24 horas abaixo de 500 mcg/dL associado a cobre sérico livre abaixo de 10 mcg/dL, podem ter a dose de quelante reduzida ou substituída por doses de manutenção de acetato 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 reinstituição do tratamento.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

9 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 (não ligado à ceruloplasmina).

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. Este 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, 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(10). 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 exame qualitativo de urina. 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 2 cruces de proteína sejam encontradas ao exame qualitativo de urina(16).

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



10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

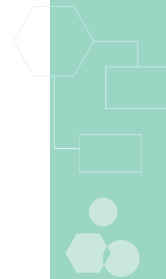
Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços com especialistas em Gastroenterologia e Neurologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 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*. 2009;132(Pt 8):1997-2001.
2. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-111.
3. Cox D, Roberts E. Wilson's Disease. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed1998. p. 1104-12.
4. DW C, EA R. Wilson's Disease. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed1998. p. 1104-12.
5. Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother*. 1998;32(1):78-87.
6. 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.
7. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet*. 1982;1(8273):643-7.
8. 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.
9. C L, L A, M G, L L. *Drug Information Handbook*. 18th ed2009.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluijn KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000;31(2):364-70.
16. Kaplan M. *Treatment of Wilson Disease*. 2010.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PENICILAMINA, TRIENTINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **penicilamina e trientina** 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 da sintomatologia 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; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- **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 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 este 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 em caso de desistir de usar o medicamento.

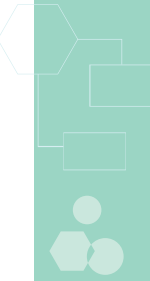
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() penicilamina

() trientina



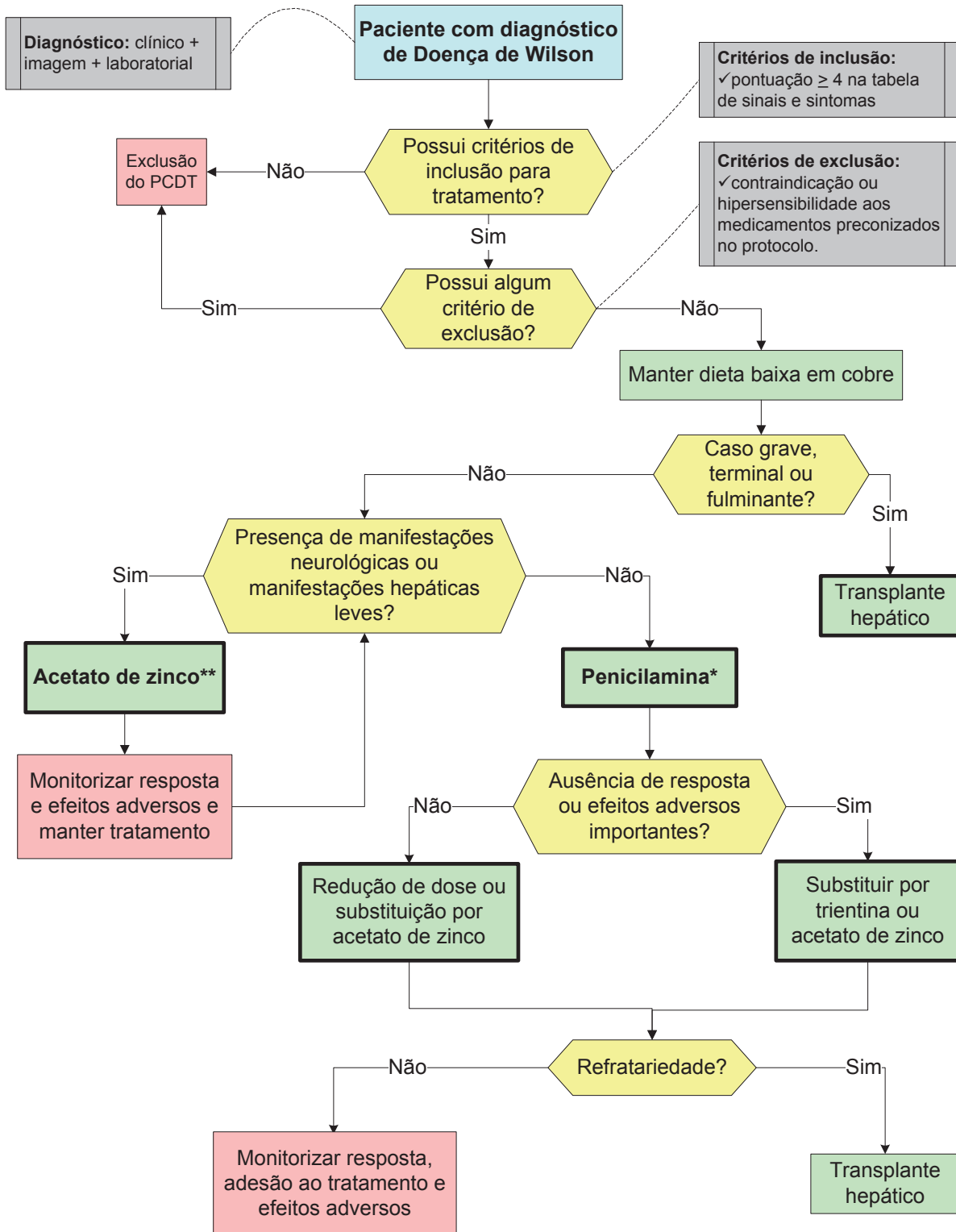
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

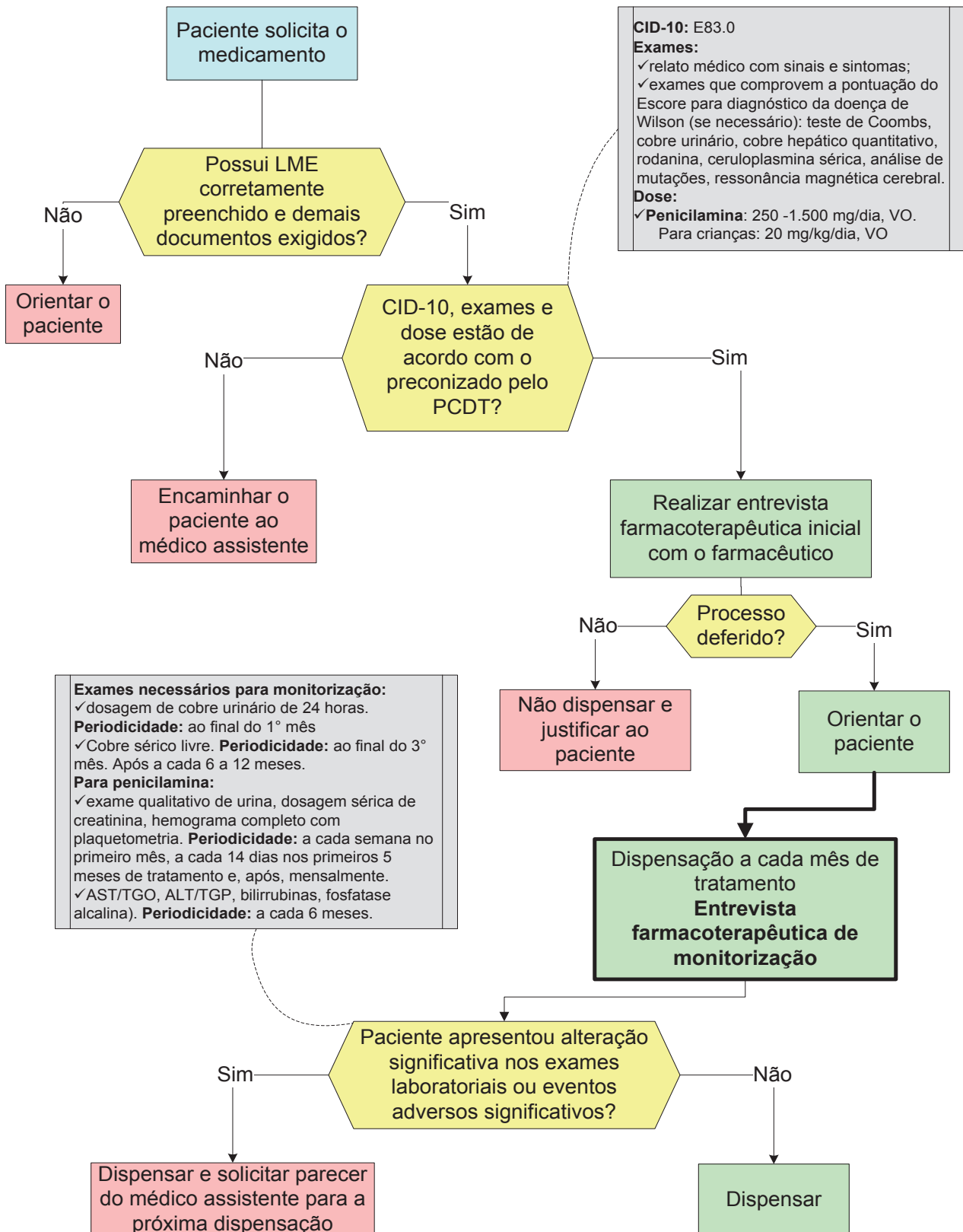


**FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO
DOENÇA DE WILSON**

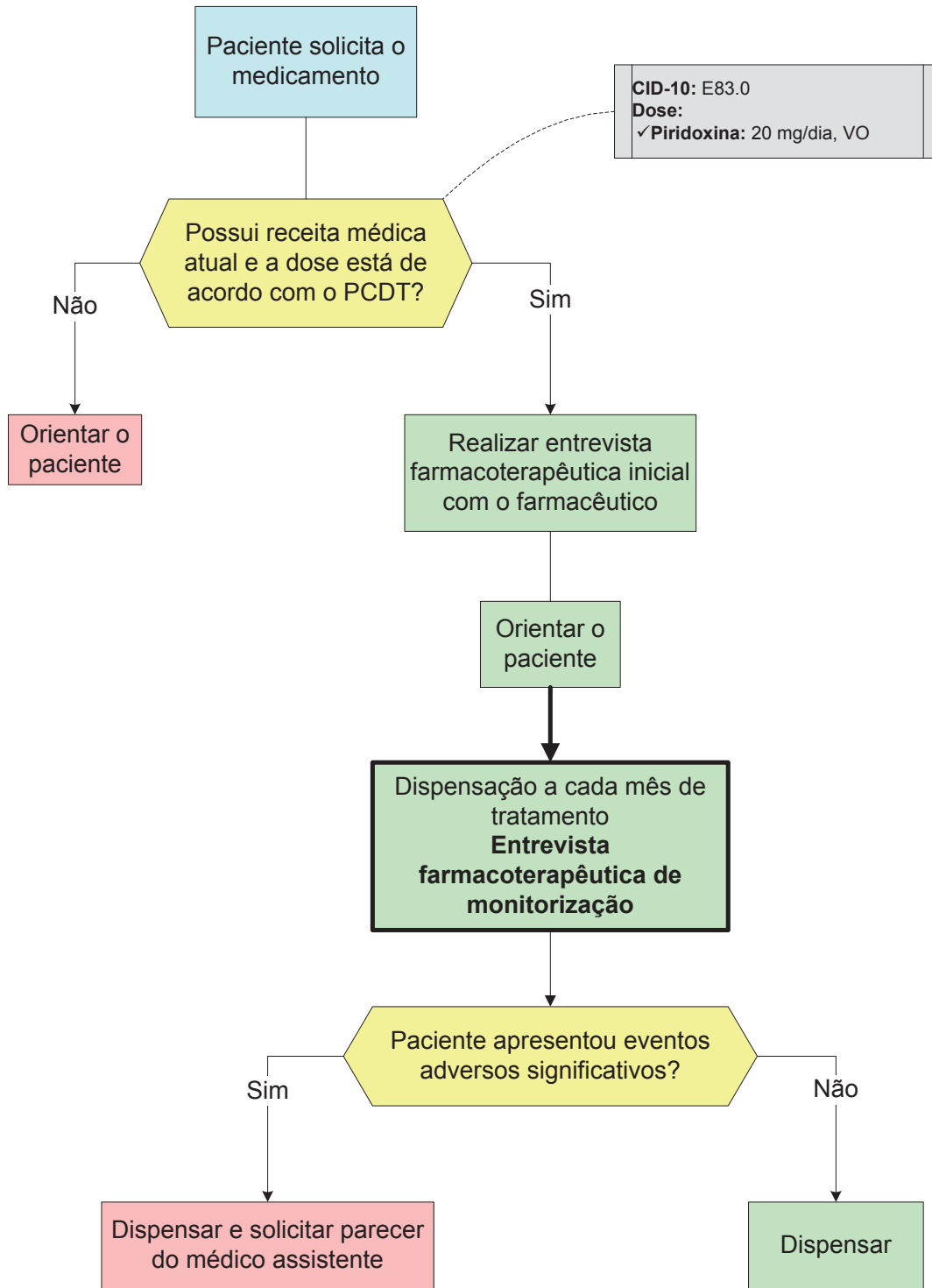


* Associar Piridoxina na dose de 25 mg/dia.
** Medicamento sem apresentação comercial disponível, pode ser manipulado.

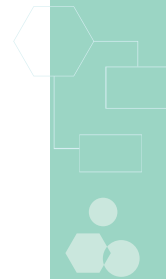
FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PENICILAMINA DOENÇA DE WILSON



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PIRIDOXINA
DOENÇA DE WILSON**



O acetato de zinco é um medicamento sem apresentação comercial, que deve ser formulado em farmácias de manipulação.



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
DOENÇA DE WILSON

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: F M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Quais as manifestações apresentadas? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

2.4 Faz uso de outros medicamentos? não sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

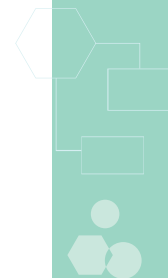
2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	1ºmês	2ºmês	3ºmês	4ºmês	6ºmês	12ºmês
Data prevista							
Data realizada							
Cobre urinário de 24h							
Cobre sérico livre		xxxxx	xxxxx	xxxxx			

**Para penicilamina**

	Inicial	1º mês				2º mês		3º mês		4º mês		5º mês		6º mês		7º mês	
Data prevista																	
Data realizada																	
Hematócrito																	
Hemoglobina																	
Leucócitos																	
Plaquetas																	
Creatinina																	
EQU*																	
AST/TGO		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
ALT/TGP		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
Bilirrubina total		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
Bilirrubina direta		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
Fosfatase alcalina		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx

* Exame qualitativo de urina

	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
EQU*					
AST/TGO	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
ALT/TGP	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
Bilirrubina total	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
Bilirrubina direta	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
Fosfatase alcalina	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	

* Exame qualitativo de urina

3.1 Apresentou valores alterados?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento

sim → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

DOENÇA DE WILSON

PENICILAMINA PIRIDOXINA ACETATO DE ZINCO

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

1 DOENÇA

- É uma doença genética que ocasiona um acúmulo de cobre no organismo.
- Este excesso de cobre pode se depositar em tecidos como cérebro e fígado, causando danos no fígado e manifestações neurológicas e psiquiátricas.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos ajudarão a remover o excesso de cobre no organismo, diminuindo os sintomas da doença e melhorando a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação da temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

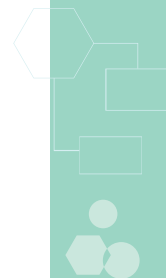
- **Penicilamina:** tome a cápsula com o estômago vazio, uma ou duas horas antes das refeições.
- **Piridoxina:** tome o comprimido com água, estabelecendo um mesmo horário.
- **Acetato de Zinco:** tome o medicamento 1 hora antes ou após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Tome exatamente a dose preconizada para seu tratamento, nos dias e horários indicados, estabelecendo um mesmo horário.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: febre, reações alérgicas na pele (coceira e vermelhidão), diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, deficiência de ferro, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite comer alimentos com quantidade mais elevada de cobre, como frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, brócolis, cogumelos e soja.
- Se você abrir a cápsula da trientina e o conteúdo encostar na sua pele, lave a área com água imediatamente, pois pode ocasionar reações na pele.
- A relação risco-benefício da penicilamina e trientina em gestantes deve ser avaliada individualmente. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Andry Fiterman Costa

Médico
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Beatriz Antunes de Mattos

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Clarice Alegre Petramale

Médica
Ministério da Saúde

Gabriela Vilela de Brito

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Heber Dobis Bernarde

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ivan Ricardo Zimmermann

Farmacêutico
Ministério da Saúde

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Júlia Souza Vidal

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luciana Costa Xavier

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Angélica Pires Ferreira

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Mileine Mosca

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde