

MINISTÉRIO DA SAÚDE

DOENÇA DE WILSON

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS
Nº 15, DE 01 DE NOVEMBRO DE 2024
 **DIAGNÓSTICO**
Avaliação de achados clínicos e laboratoriais

- Dosagem dos níveis de ceruloplasmina sérica (geralmente reduzida), o reconhecimento de anéis de Kayser-Fleischer na córnea (faixa de cor marrom-dourado próxima ao limbo ocular) e a dosagem de concentração de cobre na urina em 24 horas.
- A clínica depende do local de deposição de cobre no organismo: manifestações hepáticas ocorrem predominantemente na infância, a forma neurológica se apresenta mais tarde (Quadro I).
- A ressonância magnética (RM) pode revelar depósito de cobre, caracterizada com hipersinal em T2 nos gânglios da base. Apesar de menos frequente, o sinal da "face do panda gigante" é um achado característico no exame de RM cerebral em T2.
- A biópsia hepática pode auxiliar no diagnóstico, mas os achados não são específicos.
- Escore de Leipzig:** sistema de pontuação com achados clínicos e bioquímicos (Quadro II).
- Diagnóstico genético:** por análise molecular do gene ATP7B (cromossomo 13q14.3) (obs.: mais de 1.000 variantes já foram identificadas). Deve ser iniciado o processo de rastreamento familiar assim que o diagnóstico do paciente seja estabelecido. A triagem deve incluir todos os parentes de 1º grau.

Quadro I - Manifestações clínicas da Doença de Wilson

Manifestação	Descrição
Hepática	Hepatomegalia assintomática, transaminases persistentemente elevadas, hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose (compensada e descompensada), insuficiência hepática aguda, esteatose hepática, esplenomegalia isolada, colelitíase.
Neurológica	Distúrbios do movimento (distonia, tremores, parkinsonismo), paralisia pseudobulbar (incluindo disartria), convulsões, sialorreia.
Psiquiátrica	Alterações comportamentais, depressão, ansiedade, psicose
Osteomuscular	Artralgia, artrite, fraturas, osteoporose, osteomalácia, condromalácia
Hematológica	Anemia hemolítica, trombocitopenia, pancitopenia, coagulopatia
Oftalmológica	Anéis de Kayser-Fleischer, catarata em girassol
Renal	Cálculos renais, acidose tubular renal, síndrome de Fanconi

Quadro II - Escore de Leipzig para diagnóstico da Doença de Wilson

SINAIS E SINTOMAS	PONTOS
Anel de Kayser-Fleischer (biomicroscopia por lâmpada de fenda)	<ul style="list-style-type: none"> Presente ▶ 2 Ausente ▶ 0
Sintomas neuropsiquiátricos sugestivos (ou ressonância magnética cerebral típica)	<ul style="list-style-type: none"> Presente ▶ 2 Ausente ▶ 0
Anemia hemolítica - teste de Coombs negativo	<ul style="list-style-type: none"> Presente ▶ 1 Ausente ▶ 0
EXAMES LABORATORIAIS	PONTOS
Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Normal (20-50 mcg/g) ▶ -1 Até 5x LSN* ▶ 1 Mais de 5x LSN* ▶ 2
Rodanina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não estiver disponível)	<ul style="list-style-type: none"> Presente ▶ 1 Ausente ▶ 0
Ceruloplasmina sérica (por nefelometria)	<ul style="list-style-type: none"> Normal (>20 mg/dL) ▶ 0 10-20 mg/dL ▶ 1 Abaixo de 10 mg/dL ▶ 2
ANÁLISE DE VARIANTES PATOGENÍCAS	PONTOS
Detetada ou não detectada	<ul style="list-style-type: none"> Detetada em ambos cromossomos ▶ 4 Detetada em um cromossomo ▶ 1 Não detectada ▶ 0
INTERPRETAÇÃO DO ESCORE TOTAL	
• Diagnóstico para doença de Wilson altamente provável ▶	≥ 4
• Possível diagnóstico para doença de Wilson - mais exames são necessários ▶	3
• Diagnóstico improvável de doença de Wilson ▶	2

*LSN - limite superior da normalidade

 **INTRODUÇÃO**

A Doença de Wilson é um distúrbio genético autossômico recessivo que afeta o metabolismo do cobre. Nesse distúrbio, o cobre não é excretado de forma eficiente pela bile, levando ao seu acúmulo progressivo no fígado e, posteriormente, em outros órgãos como cérebro, rins e olhos. Os níveis de ceruloplasmina, uma proteína transportadora de cobre, estão diminuídos, resultando na redução do nível total de cobre sérico e no aumento da concentração de cobre sérico livre. Acomete preferencialmente pacientes na faixa etária de 3 a 55 anos.

Prevalência mundial: aproximadamente 13,9 casos a cada 10.000 pessoas.

Dados no Brasil: Entre 2000 e 2020, foram registradas 519 internações por Doença de Wilson no Sistema Único de Saúde (SUS).

Manifestações clínicas incluem: alterações hepáticas (ictericia recorrente, hepatites, insuficiência hepática fulminante ou doença crônica); alterações neurológicas (como distúrbios do movimento de linha extra-piramidal) e psiquiátricas (transtornos depressivos, neuróticos de personalidade e deterioração intelectual).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária à Saúde (APS) um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

 **CID 10**
E83.0 Distúrbios do metabolismo do cobre
 **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes em qualquer idade com diagnóstico estabelecido por quatro ou mais pontos na escala de Leipzig modificada.

 **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos do tratamento com os medicamentos preconizados neste Protocolo, os pacientes que apresentarem contra indicação, intolerância ou hipersensibilidade a um ou mais componentes da formulação.

TRATAMENTO

O tratamento da doença de Wilson envolve mudanças na dieta, uso de medicamentos e, em casos graves, transplante hepático.

Dieta e restrição de cobre:

No primeiro ano de tratamento, recomenda-se evitar alimentos ricos em cobre e limitar a ingestão diária desse mineral a valores entre um e dois miligramas.

Tratamento medicamentoso:

O tratamento da doença de Wilson consiste no uso contínuo de quelantes (penicilamina ou trientina) que aumentam a excreção urinária de cobre, e sais de zinco que inibem sua absorção no trato digestivo. Deve ser iniciado após o diagnóstico e mantido por toda a vida, com monitoramento regular da adesão e complicações. A falta de adesão ou doses inadequadas são os principais fatores de risco para piora clínica. O tratamento é dividido em fase inicial, que visa reduzir o cobre corporal a níveis subtóxicos, e fase de manutenção, para evitar novo acúmulo. A penicilamina é o tratamento de primeira linha, com trientina indicada para intolerância ou eventos adversos. O zinco é recomendado para pacientes intolerantes aos quelantes e pode ser usado como tratamento inicial em pacientes assintomáticos ou como manutenção após uso de quelantes. O tratamento visa reduzir o cobre sérico livre através de dois tipos principais de medicamentos:

Quelantes: Penicilamina e trientina, que aumentam a excreção de cobre pela urina.

Inibidores da absorção de cobre: Sais de zinco, como sulfato de zinco, gluconato de zinco ou acetato de zinco, que bloqueiam a absorção do cobre pelo trato digestivo.

Veja ao lado o Quadro III - Tratamento Medicamentoso da Doença de Wilson.

Observações: No Brasil, apenas o dicloridrato de trientina está disponível para tratar a doença de Wilson. A Anvisa negou o registro do tetracloridrato de trientina por falta de comprovação de eficácia e segurança. Novas terapias, como o tetratomolibdato bis-colina e a terapia gênica, estão em desenvolvimento.

No Brasil, o acetato de zinco não está disponível como produto industrializado, sendo necessário manipulá-lo em farmácias magistrais.

Transplante hepático:

O transplante hepático é indicado para pacientes que apresentam insuficiência hepática fulminante, cirrose descompensada ou falta de resposta ao tratamento medicamentoso. O escore de King Wilson é utilizado para avaliar a necessidade de transplante em casos de insuficiência hepática fulminante.

CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Trientina – Sinais ou sintomas de baixa tolerância ou eventos adversos (artralgia, anemia sideroblástica).

Zinco – Persistência dos níveis de alanina aminotransferase em valores três vezes acima do limite superior de referência; Relação Normalizada Internacional (RNI) >1,5; ou sinais e sintomas de baixa tolerância ao medicamento (náusea, dor abdominal, ulcerações gástricas).

Penicilamina – Sinais ou sintomas de baixa tolerância ao medicamento ou eventos adversos (febre, neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatia ou proteinúria).

CASOS ESPECIAIS

Mulheres em idade reprodutiva ou com a intenção de engravidar

As mulheres devem ser informadas sobre o risco aumentado de aborto espontâneo. O aconselhamento deve abordar os riscos envolvidos no uso do medicamento e na doença não controlada. A monitorização dos níveis de cobre antes e durante a gravidez deve ser otimizada.

Grávidas

Durante a gravidez, as doses de penicilamina e trientina devem ser reduzidas em 25% a 50%, com limite máximo de 1 g/dia para penicilamina e mínimo de 300-600 mg/dia no último trimestre para evitar deficiência de cobre no feto. Os sais de zinco podem ser mantidos sem ajustes. O tratamento deve continuar durante toda a gestação para evitar insuficiência hepática fulminante e sintomas neurológicos.

A amamentação é contraindicada para quem usa penicilamina.

Quadro III - Tratamento Medicamentoso da Doença de Wilson

Aspecto	Penicilamina	Trientina	Sais de Zinco
Indicação Principal	Primeira linha (especialmente hepática)	Alternativa à penicilamina ou indisponibilidade dela	Manutenção e casos assintomáticos ou neurológicos
Mecanismo de Ação	Remoção do excesso de cobre por agentes quelantes com excreção urinária e possível indução de metalotioneína.	Quelante que promove excreção urinária de cobre	Bloqueio da absorção intestinal de cobre e indução da metalotioneína dos hepatócitos
Uso Preferencial	Pacientes sintomáticos (hepatopatia)	Pacientes intolerantes à penicilamina ou sem resposta adequada	Manutenção após tratamento inicial
Apresentação Administração e Dosagem	<p>Cápsula 250 mg Adultos: <ul style="list-style-type: none"> • Início com 250 mg/dia; • Manutenção de 750 a 1.500 mg/dia. Crianças: 20 mg/kg/dia (arredondado para 250 mg mais próximos).</p> <p>Administração: 2 a 4 doses diárias, 1h antes ou 2h após refeições. Aumentar gradualmente sob monitoramento.</p>	<p>Cápsula 250 mg Adultos: <ul style="list-style-type: none"> • Início com 750 a 1.250 mg/dia; • Manutenção até 2.000 mg/dia. Crianças: <ul style="list-style-type: none"> • Início com 500 a 750 mg/dia; • Manutenção até 1.500 mg/dia. Administração: 2 a 4 doses diárias, 1h antes ou 2h após refeições. Ajustes de dose baseados no cobre sérico livre. Pode ser em dose única diária em casos de baixa adesão</p>	<p>Sulfato de Zinco (Zinco Elementar)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comprimido mastigável de 10 mg • Xarope de 4 mg de zinco elementar/mL <p>Adultos: 150 mg/dia.</p> <p>Crianças:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso < 50 kg: 75 mg/dia. • Peso ≥ 50 kg: 150 mg/dia. • Menores de 5 anos: 50 mg/dia (25 mg duas vezes ao dia). <p>Administração: Dividido em três doses, 30 min antes das refeições.</p> <p>Acetato de Zinco* Dihidratado (Magistral): Início: 170 mg (50 mg de zinco elementar) a cada 8 horas. Preferencialmente, 1h antes ou após refeições.</p> <p>Observação: Monitorar o cobre sérico livre para ajuste de dosagens.</p>
Efeitos Adversos	<p>Precoce (1 a 3 semanas): febre, erupções cutâneas, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia, proteinúria.</p> <p>Médio e longo prazo: síndrome semelhante ao lúpus, aumento de anticorpos antinucleares sem vínculo claro com doenças imunomedidas.</p> <p>Tardias: nefrotoxicidade. Interromper imediatamente se houver: trombocitopenia grave, aplasia medular, proteinúria ou outros elementos celulares na urina.</p>	<p>Raros: reações alérgicas, artralgias, cãibras musculares e anemia sideroblástica</p> <p>Complexo tóxico se administrado com ferro</p>	<p>Incluem problemas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor epigástrica, ulerações), anemia por deficiência de ferro, imunossupressão, redução da quimiotaxia leucocitária, elevação de amilase e lipase sem pancreatite evidente e aumento de reações adversas quando combinados com quelantes.</p>
Observações Específicas	Suplementação com Piridoxina (adultos e crianças: 20 mg/dia, via oral) concomitante ao uso de penicilamina. Recomendada para crianças, gestantes e desnutridos	Contraindicada com ferro, uso simultâneo gera toxicidade	Não recomendado para toxicidade aguda, uso isolado preferível
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade.	Uso simultâneo com ferro.	Combinação com quelantes aumenta eventos adversos e mortalidade

TRATAMENTO NEUROLÓGICO E PSIQUIÁTRICO

Deve ser norteado conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas específicos vigentes. É importante que a causa das manifestações psiquiátricas seja reconhecida, pois a terapia de queiação pode revertir sintomas, incluindo doenças psiquiátricas resistentes à terapia sintomática convencional.



MONITORAMENTO

Objetivo: confirmar melhora clínica e bioquímica, garantir adesão à terapia e identificar eventos adversos em tempo hábil.

Durante a fase inicial do tratamento, o monitoramento deve ser mais frequente, assim como para pacientes que apresentem piora dos sintomas ou suspeita de baixa adesão ou abandono da terapia. Recomenda-se que na fase inicial o acompanhamento seja semanal, principalmente durante o aumento gradual de dose da penicilamina. Na fase de manutenção, o monitoramento pode variar, mas deve ser realizado no mínimo 2 vezes/ano.

Em geral, o monitoramento deve avaliar sinais e sintomas relacionados com a doença de Wilson e a terapia adotada – como exame físico, identificação dos anéis de Kayser-Fischer, ultrassom abdominal e ressonância magnética de crânio, função hepática e excreção urinária de cobre na urina 24 horas, principalmente quando em terapia com quelantes.

O monitoramento da função hepática é essencial para coletar informações iniciais e avaliar a melhora progressiva, geralmente observada entre 3 e 12 meses. A melhora clínica é caracterizada pela redução da icterícia, ascite e hipertensão portal. Ao utilizar sais de zinco, é necessário realizar a dosagem dos níveis de zinco sérico e urinário.

O hemograma deve ser realizado para rastrear neutropenia e anemia causada pela falha na mobilização do ferro, o que pode resultar na elevação das transaminases devido ao acúmulo de ferro hepático e aumento da ferritina. Também é indicado o exame qualitativo de urina para identificar eventos adversos relacionados à terapia, especialmente proteinúria.

O hemograma e os testes de função hepática devem ser realizados semanalmente na fase inicial da terapia, seguidos por avaliações quinzenais ou mensais, e posteriormente de forma trimestral, semestral e anual.

Recentemente, a dosagem da fração de cobre intercambiável (CuEXC) tem sido explorada como uma ferramenta promissora para diagnóstico e acompanhamento da doença de Wilson, pois oferece uma avaliação mais precisa da sobrecarga de cobre livre. Esse método se relaciona diretamente com a gravidade da doença e sugere que o cálculo do cobre intercambiável relativo (REC) pode ser um biomarcador mais confiável para diagnóstico. No entanto, como ainda não existe um padrão-ouro estabelecido para essa metodologia, o exame é considerado experimental, o que impede sua incorporação ao SUS.

A avaliação sequencial dos sintomas neurológicos continua sendo o item mais crítico do monitoramento dos benefícios terapêuticos. As escalas de classificação podem ajudar a quantificar objetivamente a gravidade da doença e seu impacto no estilo de vida do paciente. Um exemplo é a Escala de Avaliação Global para Doença de Wilson (*Global Assessment Scale for Wilson's Disease – GAS*), que considera alterações neuropsiquiátricas, hepáticas e osteomusculares em sua avaliação.

REGULAÇÃO E CONTROLE

O atendimento aos pacientes com doença de Wilson deve ocorrer, preferencialmente, em centros de referência especializados em hepatologia e neurologia, que permitem melhor monitoramento e ajustes de tratamento. É importante verificar periodicamente as doses prescritas, a adequação das condutas e o acompanhamento pós-tratamento.

Os medicamentos recomendados devem ser consultados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente, e os estados, municípios e o DF devem manter informações atualizadas sobre estoque, distribuição e dispensação por meio do Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (BNAFAR/SUS).

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, a Tabela do SUS, podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, por meio do SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela, com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

O transplante hepático deve seguir o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes e os critérios da Tabela do SUS. Pacientes transplantados devem ser acompanhados pelos hospitais de origem ou pelo hospital transplantador.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituída em 2014, busca reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida através de ações preventivas, diagnóstico precoce, tratamento e cuidados paliativos, com serviços estruturados na Atenção Primária e Especializada.

O Ministério da Saúde incentiva a criação de Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras, oferecendo financiamento para essas atividades. Como 80% das doenças raras têm origem genética, o aconselhamento genético é fundamental para orientar pacientes e famílias sobre diagnóstico, prognóstico e cuidados disponíveis.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 15, de 01 de novembro de 2024 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midiás/protocolos/protocolo-clínico-e-diretrizes-terapêuticas-da-doença-de-wilson>