

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

## Doença de Wilson

Penicilamina, Trientina, Acetato de Zinco

Portaria SAS/MS nº 844, de 31 de outubro de 2002.

### 1. INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética que produz um defeito no metabolismo do cobre<sup>1</sup>. Foi descrita pela primeira vez por Kinnear Wilson<sup>2</sup> em 1912. Caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva, sendo o gene envolvido o ATP7B, situado no braço longo do cromossoma 13. Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos são homocigotos para essa doença, sendo que os heterocigotos não a desenvolvem e não precisam ser tratados. O gene ATP7B está 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. Diversos tipos de mutações nesse gene podem causar a DW<sup>1</sup>.

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<sup>3</sup>. Aparentemente o produto do gene ATP7B está presente no aparato de Golgi e é fundamental para o transporte do cobre através das membranas das organelas intracelulares. A ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa o acúmulo deste metal na DW<sup>1</sup>.

A ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado que contém 6 átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intra-celular de cobre leva a uma 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 nível circulante de ceruloplasmina nos pacientes com doença de Wilson está diminuído<sup>1</sup>.

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, há a liberação de cobre na circulação e o nível de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina torna-se elevado. O cobre circulante deposita-se em tecidos extra-hepáticos, e um dos principais locais para a sua deposição é o cérebro, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW<sup>1</sup>.

As manifestações clínicas da DW devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central<sup>1</sup>, sendo extremamente variáveis<sup>3</sup>. Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica, falência hepática e morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até casos com cirrose descompensada. Alguns indivíduos podem se apresentar com hepatite fulminante<sup>3</sup>. As manifestações clínicas do sistema nervoso central podem, em alguns casos, 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. Em até 20% dos casos, os pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, sendo estes muito variáveis e incluindo depressão, fobias, comportamento compulsivo, agressivo ou anti-social<sup>3</sup>. A DW também pode causar dano renal (nefrocalcinose, hematúria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatiroidismo, artrite, artralguas, osteoartrose, cardiomiopatia e arritmias.



A DW deve ser especialmente considerada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais, em pacientes com doença psiquiátrica atípica e naqueles com hemólise inexplicada ou manifestações de doença hepática sem outra causa aparente<sup>1</sup>. O diagnóstico é feito pela soma dos achados clínicos e laboratoriais. São indicativos da doença, além dos sinais e sintomas expostos acima, a presença de anéis de Kayser-Fleisher na córnea, ceruloplasmina sérica baixa, concentração hepática de cobre elevada e excreção urinária de cobre elevada<sup>1,4</sup>.

As opções para o tratamento são farmacológicas e o transplante hepático. Também se deve seguir dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença. Os alimentos com quantidade mais elevada de cobre são os frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, cogumelos e soja<sup>3</sup>. Contudo, a dieta isoladamente nunca é suficiente para o tratamento.

O transplante deve ser reservado para pacientes com doença hepática terminal ou fulminante<sup>1,3</sup>.

O tratamento farmacológico é baseado em quelantes e sais de zinco<sup>5</sup>. Os quelantes são a penicilamina<sup>6</sup>, a trientina<sup>7,8</sup> e o tetratiomolibdato, que agem removendo e detoxificando o cobre intra e extracelular, sendo que a maior experiência de uso é com a penicilamina. O tetratiomolibdato ainda não foi incorporado à prática clínica. Os sais de zinco agem diminuindo a absorção intestinal de cobre<sup>9</sup>.

Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes que são usados, associados ou não aos sais de zinco, na remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção pelos quelantes do excesso de cobre depositado, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo de cobre<sup>1</sup>. Contudo essa conduta não é uniforme, pois existem relatos na literatura de casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento causadas pela interrupção dos quelantes.

## 2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

**E83.0** Distúrbios do Metabolismo do Cobre

## 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes enquadrados em um dos seguintes casos:

- presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios: (1) Presença de anéis de Kayser-Fleischer em exame de lâmpada de fenda realizado por oftalmologista; (2) concentração sérica de ceruloplasmina reduzida; (3) cobre sérico livre acima de 25 µg/dl (calculado da seguinte forma: cobre sérico total - (ceruloplasmina em mg/dl x 3,15));
- cobre urinário basal de 24 h acima de 100 µg associado a ceruloplasmina reduzida;
- concentração hepática de cobre acima de 250 µg por grama de tecido hepático seco.

## 4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos pacientes que:

- tiverem contra-indicação ao uso das medicações propostas neste Protocolo;
- não concordarem com os termos do Consentimento Informado.

## 5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

### 5.1. Pacientes gestantes

A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses seis vezes superiores às maiores doses recomendadas para uso humano, enquanto a trientina foi teratogênica em ratas com doses similares às usadas em humanos. O emprego de quelantes em mulheres gestantes deve contemplar a relação risco-benefício, pois a parada do tratamento durante a gestação pode ter efeitos deletérios na saúde materna<sup>10</sup>. Caso se opte pelo seu uso, as doses não devem ir além de 1g por dia, sugerindo-se não ultrapassar a dose de 500 mg/dia durante o segundo trimestre e os dois primeiros meses do terceiro trimestre<sup>1</sup>. Deve-se utilizar 250 mg/dia nas últimas seis semanas de gestação, sendo que nos casos em que o parto foi cesáreo deve-se manter esta dose até a cicatrização da ferida operatória<sup>1</sup>. Mulheres em uso de penicilamina não devem amamentar<sup>10</sup>. Não se sabe se a trientina é excretada no leite materno, recomendando-se cautela na administração deste medicamento para mulheres durante a amamentação.

Por causa dos efeitos teratogênicos dos quelantes, alguns autores<sup>11</sup> têm sugerido o uso de zinco durante a gestação, sendo que outros sugerem a manutenção dos quelantes nas doses preconizadas acima

### 6.3. Tempo e Critérios de Interrupção do Tratamento

O tratamento da DW deve ser contínuo e ininterrupto. O principal fator do qual dependerá o sucesso do tratamento é a adesão adequada do paciente ao esquema farmacológico proposto<sup>1</sup>. Alguns desenvolvem uma reação febril, com rash cutâneo e proteinúria, nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento com penicilamina, sendo indicada sua interrupção. Embora seja possível a retomada do tratamento com penicilamina, usando-se doses menores associadas a corticóide, a troca para trientina parece ser mais segura<sup>3</sup>. 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 e reações alérgicas com febre, artralgias e linfadenopatia generalizada. Em todas essas situações a penicilamina deve ser substituída por um dos medicamentos alternativos propostos<sup>3</sup>.

Os pacientes que após o início de quelantes estiverem com cobre urinário de 24 h abaixo de 500 µg associado a um cobre livre sérico abaixo de 10 µg/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 piora neurológica e descompensação hepática progressiva refratária à reinstalação do tratamento.

## 7. MONITORIZAÇÃO

O benefício do tratamento pode ser monitorado através da melhora dos sinais e sintomas clínicos e da adequada excreção de cobre urinário e redução no cobre sérico livre (não ligado à ceruloplasmina)<sup>1</sup>.

A dosagem do cobre urinário de 24 horas deve ser avaliada ao final do primeiro mês, esperando-se encontrar valores superiores a 2.000 µg por dia para se considerar uma excreção urinária de cobre adequada. Este valor começa a diminuir em aproximadamente 3 meses de uso do medicamento, após os quais a medida do cobre sérico livre passa a ser a principal medida da adesão ao tratamento. Espera-se que, com o uso adequado da medicação, o cobre sérico livre fique abaixo de 10 µg/dl<sup>10</sup>. Após o correto ajuste da dose, a monitorização através do cobre sérico livre deve ser feita a cada 6 a 12 meses.

Não há indicação de repetição de biópsia hepática para monitorização do tratamento<sup>1</sup>.

Devido aos potenciais efeitos adversos hematológicos e renais sérios envolvendo o uso de penicilamina, recomendam-se exame qualitativo de urina e hemograma completo com plaquetas a cada duas semanas nos primeiros seis meses de tratamento e, após, mensalmente<sup>10</sup>. Testes de função hepática devem ser realizados a cada seis meses enquanto o paciente estiver em uso do medicamento.

## 8. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

## 9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schilsky ML, Tavill AS. Wilson's Disease. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. Schiff's Disease of the Liver. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998. pp. 1091-1106.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:295.
- Cox DW, Roberts EA. Wilson's Disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1998. pp.1104-12.
- Martins 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;15:609-15.
- Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. Ann Pharmacother 1998;32:78-87
- Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. J Neurol 1996;243:269-73.
- Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet 1982;1:643-7.
- Dubois RS, Rodgerson DO, Hambidge KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine). J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;10:77-81

pelo risco do desencadeamento de anemia hemolítica ou de insuficiência hepática aguda com a interrupção do tratamento<sup>12</sup>.

## 6. TRATAMENTO

### 6.1. Fármacos

#### 6.1.1. Primeira linha

A penicilamina é considerada o quelante de primeira escolha para a DW<sup>1,3,10</sup>. Até 30% dos pacientes desenvolvem efeito adverso sério com o uso desse medicamento, o que requer a sua substituição por um quelante alternativo. As manifestações neurológicas de alguns pacientes tendem piorar após o início da penicilamina devido à realocação dos depósitos de cobre, podendo haver recuperação dessa piora inicial com o uso continuado<sup>3,13</sup>.

#### 6.1.2. Segunda linha

A trientina é considerada o agente de escolha para ser usado por pacientes que não tolerarem o uso de penicilamina<sup>3,10</sup>. Esse medicamento parece ter uma ação quelante menor do que a penicilamina, mas tem um menor número de efeitos adversos<sup>3</sup>. Seu uso continuado pode causar anemia ferropriva, pela ação quelante sobre o ferro da dieta.

#### 6.1.3. Terceira linha

O acetato de zinco tem sido utilizado como terapia de manutenção para evitar o reacúmulo de cobre em pacientes que já responderam à penicilamina ou para potencializar os quelantes em casos sem adequada resposta ao tratamento, principalmente neuropsiquiátricos. Também pode ser uma opção para pacientes intolerantes tanto à penicilamina quanto à trientina ou nos diagnosticados por rastreamento e que nunca tiveram sinais e sintomas da doença.

**Observação:** Não existe apresentação comercial disponível do medicamento acetato de zinco; ele pode ser produzido em farmácias de manipulação.

## 6.2. Esquemas de Administração

### 6.2.1. Penicilamina

Inicia-se com 250 mg/dia, aumentando-se a dose em 250 mg/dia semanalmente<sup>10</sup> até se atingir 1.000 a 1.500 mg/dia divididas em 3 a 4 doses diárias<sup>3</sup>.

A penicilamina deve ser sempre administrada em jejum (uma hora antes ou duas horas depois das refeições).

A dose pediátrica é de 20 mg/kg/dia igualmente fracionados.

Recomenda-se a utilização simultânea de piridoxina 25 mg por dia a fim de evitar a deficiência dessa vitamina.

### 6.2.2. Trientina

Inicia-se com 500-750 mg por dia para crianças e 750-1000 mg para adultos divididos em 3 a 4 doses diárias (250 mg de 6 em 6 h ou de 8 em 8 h)<sup>1</sup>.

O medicamento deve ser sempre tomado em jejum (uma hora antes ou duas horas depois das refeições), sendo que a cápsula não pode ser partida, aberta ou mastigada, mas tomada inteira.

As doses máximas permitidas são de 1.500 mg por dia para crianças e de 2.000 mg por dia para adultos<sup>10</sup>. O medicamento deve sempre ser mantido sobre refrigeração.

### 6.2.3. Acetato de zinco

Iniciar com 50 mg de zinco elementar de 8 em 8 h. Preferencialmente deve ser usado pelo menos uma hora antes ou uma hora depois das refeições, o que pode, por vezes, ocasionar sintomas dispépticos. Nesses casos, sugere-se que a dose de zinco seja tomada junto às refeições, mas devendo-se titular a necessidade de aumento de dose através da medida do cobre sérico livre<sup>3</sup>.



9. 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;94:334-8.
10. PDR – Physician's Desk Reference. 55ª ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co.,2001. pp1909-12.
11. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364.
12. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy [editorial]. *Hepatology* 2000;31:531.
13. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurological symptoms in patients with Wilson's disease with initial penicilamina therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490.

