



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CAMILA CUNHA DE ABREU DA SILVEIRA

EVIDÊNCIA DE MUNDO REAL SOBRE O MANEJO DA DOENÇA DE WILSON -  
EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

*REAL WORLD EVIDENCE ON THE MANAGEMENT OF WILSON'S DISEASE -  
EXPERIENCE FROM HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP*

CAMPINAS

2025

CAMILA CUNHA DE ABREU DA SILVEIRA

EVIDÊNCIA DE MUNDO REAL SOBRE O MANEJO DA DOENÇA DE WILSON -  
EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP

*REAL WORLD EVIDENCE ON THE MANAGEMENT OF WILSON'S DISEASE -  
EXPERIENCE FROM HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Neurologia.

*Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Science, in the area of Neurology.*

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA LAURA SILVEIRA MORIYAMA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA  
CAMILA CUNHA DE ABREU DA SILVEIRA E  
ORIENTADA PELA PROF<sup>a</sup>. DRA LAURA SILVEIRA MORIYAMA.

CAMPINAS

2025

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8402

Si39e Silveira, Camila Cunha de Abreu, 1990-  
Evidência de mundo real sobre o manejo da doença de Wilson -  
Experiência do Hospital de Clínicas da Unicamp / Camila Cunha de Abreu  
da Silveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2025.

Orientador: Laura Silveira Moriyama.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas  
(UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Degeneração hepatolenticular. 2. Quelantes. 3. Terapia combinada. I.  
Silveira-Moriyama, Laura, 1976-. II. Universidade Estadual de Campinas  
(UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações complementares

**Título em outro idioma:** Real world evidence on the management of Wilson's disease -  
Experience from Hospital de Clínicas da Unicamp

**Palavras-chave em inglês:**

Hepatolenticular degeneration

Chelators

Combined therapy

**Área de concentração:** Neurologia

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Laura Silveira Moriyama [Orientador]

Aurea Rossy Soriano Vargas

Clarice Listik

**Data de defesa:** 13-02-2025

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências Médicas

**Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS)**

ODS: 3. Saúde e bem-estar

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8237-4740>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5435093801843423>

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**CAMILA CUNHA DE ABREU DA SILVEIRA**

**ORIENTADOR: LAURA SILVEIRA MORIYAMA**

## **MEMBROS TITULARES:**

- 1. PROF. DR. LAURA SILVEIRA MORIYAMA**
- 2. PROF. DR. AUREA ROSSI SORIANO VARGAS**
- 3. PROF. DR. CLARICE LISTIK**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

**A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.**

**Data de Defesa:**

**13/02/2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao único Deus vivo e verdadeiro, que não conhece limites em seu Ser, mas se apraz em se relacionar comigo, tão limitada. Toda a glória seja dada a Ele.

Aos meus sogros, Denilson e Claudiane, que doaram seu tempo, amor e cuidado a minha bebê para que eu pudesse finalizar esse trabalho.

Aos meus pais, João e Leonice, pelo apoio incondicional de sempre.

A minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Laura Silveira Moriyama, pela mentoria durante toda a minha formação como neuropediatra e incentivo à boa medicina. Aos professores Fabiano Reis e Egberto Barbosa, que nos enriqueceram compartilhando seu conhecimento profundo em suas áreas e estiveram sempre à disposição para colaborar conosco.

Ao meu esposo, Jonathas, pelo time que formamos.

## RESUMO

A doença de Wilson (DW) é uma condição rara e de difícil manejo clínico. Devido à raridade da condição, as evidências do mundo real (RWE) sobre ela são uma importante contribuição para a literatura. Esta pesquisa tem como objetivo reunir RWE sobre o manejo da DW em um hospital terciário no Brasil. Os dados coletados incluem a apresentação clínica inicial, processo diagnóstico, regimes terapêuticos e monitoramento clínico utilizados. Nossos principais achados incluem a confirmação da apresentação pleomórfica da DW e do longo atraso diagnóstico, além da surpreendente alta taxa de uso de terapia combinada (uso de agente quelante de cobre associado ao sal de zinco), ainda controversa na literatura.

**Palavras-chave:** degeneração hepatolenticular; quelantes; terapia combinada.

## **ABSTRACT**

Wilson's disease (WD) is a rare condition that is difficult to manage clinically. Due to the rarity of the condition, real world evidence (RWE) about it is an important contribution to the literature. This research aims to gather RWE on the management of WD followed up in a tertiary hospital in Brazil. Data collected includes the initial clinical presentation, diagnostic process and therapeutic regimens and clinical monitoring used. Our main findings include confirming the pleomorphic presentation of WD and long diagnostic delay, and the surprising high rate of the use of combined therapy (use of copper chelating agent associated with zinc salt) which is still controversial in the literature.

**Keywords:** hepatolenticular degeneration; chelators; combined therapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**DW** - Doença de Wilson

**RMC** - Ressonância magnética de crânio

**RWD** - *Real world data* ou Dados de mundo real

**RWE** - *Real world evidence* ou Evidência de mundo real

**AASLD** - *American Association for the Study of Liver Diseases*

**ESPGHAN** - *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*

**CAAE** - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	10
<b>1.1 Etiologia</b> .....	11
<b>1.2 Manifestações clínicas e diagnóstico</b> .....	12
<b>1.3 Alternativas terapêuticas</b> .....	14
<b>1.3.1 Terapia combinada</b> .....	15
<b>2. Objetivos</b> .....	21
<b>2.1 Primários</b> .....	21
<b>2.2 Secundários</b> .....	21
<b>3. Material e métodos</b> .....	22
<b>3.1 Tipo de estudo</b> .....	22
<b>3.2 Inclusão dos participantes</b> .....	22
<b>3.3 Coleta de dados demográficos</b> .....	22
<b>3.4 Coleta de dados clínicos</b> .....	22
<b>3.5 Coleta de dados sobre a terapêutica</b> .....	23
<b>3.6 Coleta de dados sobre a monitorização do controle da doença</b> .....	23
<b>3.7 Aspectos éticos</b> .....	23
<b>4. Resultados</b> .....	24
<b>4.1 Artigo 1</b> .....	24
<b>4.2 Artigo 2</b> .....	27
<b>4.3 Artigo 3</b> .....	30
<b>5. Discussão</b> .....	38
<b>6. Referências</b> .....	40
<b>7. Anexos</b> .....	47
<b>7.1 Aprovação do Projeto junto ao CEP da UNICAMP</b> .....	47
<b>7.2 Autorização das Editoras para inclusão dos artigos publicados</b> .....	51
<b>7.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	56
<b>7.4 Termos de Assentimento</b> .....	58
<b>7.5 Escore de Leipzig</b> .....	61

## 1. INTRODUÇÃO

Dados de mundo real (RWD - *real world data*) estão relacionados ao estado de saúde do paciente ou ao cuidado em saúde que ele recebe. Esses dados podem ser derivados de prontuários médicos, informações de convênio ou seguro-saúde, bancos de dados de registro de doenças ou produtos de saúde, como medicamentos, ou até mesmo de dispositivos móveis, como celulares. Evidência de mundo real (RWE - *real world evidence*) é a evidência clínica derivada dos RWD. Os estudos de RWE têm sido amplamente utilizados para complementar ensaios clínicos e auxiliar na compreensão da segurança e eficácia de produtos médicos, especialmente medicamentos. Mas também podem ser utilizados para avaliar padrões de tratamento atuais e para entender serviços de saúde, como nos trabalhos mencionados a seguir<sup>1</sup>.

Na publicação de Khor et al.<sup>2</sup>, vemos uma breve revisão narrativa das recomendações das diretrizes internacionais de diabetes mellitus, das evidências mais atuais a respeito do manejo e uma apresentação de RWE através de 5 casos considerados únicos, cujo manejo foi discutido à luz da literatura. Concluem tanto reforçando a importância de seguir as recomendações das diretrizes, quanto a importância de individualizar cada caso e considerar que há situações clínicas não previstas nelas.

Maurer et al.<sup>3</sup> apresentam RWE a respeito do fardo dos pacientes com urticária espontânea crônica. Trata-se de um estudo multicêntrico observacional que coletou a partir de prontuários médicos, os dados demográficos, características da doença e uso dos serviços de saúde de 673 pacientes. Parte muito relevante do estudo foi a discussão sobre a inconsistência das opções de tratamento encontradas em parte dos pacientes em relação às recomendações das diretrizes clínicas.

A doença de Wilson (DW) é uma doença rara, com prevalência de aproximadamente 1/10.000, porém altamente responsiva ao tratamento, e invariavelmente fatal se não tratada<sup>4</sup>. Essas características ressaltam a importância da obtenção de RWE sobre a doença. O prognóstico dos pacientes é dependente do tratamento, e devido à raridade, há escassos ensaios clínicos

e RWE nesta condição. Em nosso estudo, pretendemos fazer uma apresentação de RWE baseada em 16 casos de DW. Assim como nos trabalhos citados acima, pretendemos apresentar as similaridades e diferenças em relação às recomendações das principais diretrizes, com análise crítica destas.

A seguir, apresento informações básicas sobre a DW, sua etiologia genética, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e alternativas terapêuticas, que vão fornecer a base teórica e justificar a necessidade de obtenção dos RWD coletados.

## 1.1 ETIOLOGIA

A DW foi descrita pela primeira vez em 1912 e consiste em um erro inato do metabolismo do cobre. É uma condição de herança autossômica recessiva, secundária a mutações no gene *ATP7B*, que codifica o transportador responsável pela excreção do excesso de cobre do hepatócito na bile para eliminação nas fezes. Acredita-se que o mesmo gene também medeia a saída do cobre através da barreira hematoencefálica<sup>5</sup>.

O cobre tem funções fisiológicas fundamentais no nosso organismo. Ele funciona como cofator do citocromo c-oxidase, cofator da síntese da dopamina e do colágeno e tem atividade antioxidante. A homeostase do cobre deve, portanto, ser finamente regulada para o bom funcionamento celular<sup>6</sup>.

Sua obtenção se dá pela dieta e sua absorção acontece no estômago e duodeno. Ele é transportado através do enterócito para a circulação portal até o fígado, o principal órgão regulador da sua homeostase. Além de utilizá-lo em funções celulares, o hepatócito promove, através do transportador *ATP7B*, sua ligação à ceruloplasmina no complexo de Golgi para disponibilizá-lo aos outros tecidos. O excesso de cobre é, então, transportado também pelo *ATP7B* do complexo de Golgi para os lisossomos, que são exocitados para a bile. A ausência de *APT7B*, portanto, impede a formação de holoceruloplasmina e impede a excreção biliar do cobre, levando ao seu acúmulo tóxico<sup>7</sup>.

## 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Estima-se que a DW afete aproximadamente de 1/10.000 a 1/30.000 pessoas em todo o mundo e que a frequência de carreadores heterozigotos seja de 1 a cada 90-150 pessoas<sup>4</sup>. Existe uma grande variabilidade fenotípica, com relatos de manifestações clínicas iniciando-se desde os 8 meses até a oitava década de vida<sup>8,9</sup>, mas na maioria dos casos, os sintomas iniciam-se na segunda ou terceira década.

As alterações hepáticas são as manifestações iniciais mais comuns da DW, especialmente em crianças e adolescentes. Podem consistir em uma elevação assintomática das enzimas hepáticas, hepatomegalia assintomática, esplenomegalia isolada, esteatose hepática, hepatite aguda, cirrose, até a falência hepática aguda. Mesmo nos quadros hepáticos leves, se o tratamento adequado não for mantido, pode haver progressão com surgimento de alterações neurológicas<sup>10</sup>.

Cerca de 30-40% dos pacientes com DW abrem o quadro com manifestações neurológicas, notadamente distúrbios do movimento e sintomas neuropsiquiátricos<sup>11</sup>. Distúrbios do movimento são síndromes neurológicas caracterizadas por excesso (como as distonias, tremores e coreias) ou escassez de movimentos (como o parkinsonismo)<sup>12</sup>. A distonia se dá quando há ativação involuntária, sustentada e frequentemente repetitiva de músculos agonistas e antagonistas do movimento simultaneamente, levando a movimentos torcionais e contraturas. Coreia e atetose podem ser considerados um continuum em sua fenomenologia. A coreia é um movimento abrupto, rápido, não sustentado, irregular, que flui de uma parte do corpo para outra. Atetose é uma movimentação mais lenta, sinuosa como a distonia, mas não padronizada ou sustentada como esta, que afeta especialmente as extremidades ou a face. O parkinsonismo, por sua vez, é caracterizado por tremor, rigidez, instabilidade postural e bradicinesia, ou seja, lentidão da iniciação ou repetição de movimentos voluntários<sup>13</sup>.

No relato de Walshe<sup>14</sup> (1962) houve 18 pacientes que apresentaram os primeiros sintomas na infância, entre 6 e 17 anos, dos quais metade teve uma apresentação neurológica. Em uma série paquistanesa envolvendo 50

crianças, em sua maioria menores de 10 anos, houve 46 (92%) com apresentação exclusivamente neurológica da DW. Os sintomas mais comuns foram distonia, disartria e declínio cognitivo<sup>15</sup>.

Crescem os relatos de crianças e adolescentes com DW com alterações neuropsiquiátricas sutis, que não levantaram suspeita para a doença, tais como dificuldade de aprendizagem e mudanças de comportamento<sup>16,17</sup>. Já em adultos, a disartria é a alteração neurológica mais observada, seguida de distonia e tremor. Também surgem com mais frequência disfagia, tremores, parkinsonismo, coreia e atetose. Distúrbios psiquiátricos abrangem desde alterações do comportamento, depressão, ansiedade até mesmo psicose franca<sup>18</sup>.

A identificação das manifestações oculares é de grande auxílio ao diagnóstico e incluem os anéis de Kayser-Fleischer e, menos frequentemente, a catarata em girassol. Anormalidades osteoarticulares, cardíacas, endócrinas e renais ocorrem raramente<sup>19</sup>.

Por se tratar de características inespecíficas, especialmente na infância, o grau de suspeição para a doença deve ser alto e o diagnóstico deve ser considerado em quaisquer pacientes com alterações hepáticas, distúrbios do movimento ou distúrbios psiquiátricos de etiologia indefinida. Os exames laboratoriais mais importantes são a dosagem sérica de ceruloplasmina e do cobre urinário de 24 horas. Em alguns casos, é necessária a realização de biópsia hepática para medida da concentração hepática de cobre, que auxilia no diagnóstico e no estadiamento da doença.

A dosagem de ceruloplasmina encontra-se caracteristicamente baixa na DW. Isso se dá porque a meia-vida da apoceruloplasmina, a proteína não ligada ao cobre, é aproximadamente 24 vezes menor do que a meia-vida da holoceruloplasmina, fazendo com que a dosagem de ceruloplasmina seja persistentemente baixa na doença. Outra condição, descrita somente em 1987, a aceruloplasminemia, lançou luz sobre o fato de que a ausência de ceruloplasmina não leva a acúmulo de cobre semelhante ao visto na DW, apesar de haver acúmulo desse metal em algum grau. A principal consequência da ausência de ceruloplasmina é um distúrbio do metabolismo do ferro, com acúmulo nos tecidos, especialmente cérebro e fígado<sup>20</sup>.

Os parentes em primeiro grau de pessoas com a doença devem ser submetidos a rastreio. Ressonância magnética do encéfalo, que mostra gliose e acúmulo de metal em regiões características, pode ter achados altamente sugestivos (se não patognomônicos em alguns casos) e, além disso, ser usada no seguimento para avaliar progressão da doença e/ou resposta ao tratamento<sup>11</sup>.

O achado de mutação patogênica em homozigose ou heterozigose composta no gene *ATP7B* é altamente sugestivo, mas não necessário para o diagnóstico<sup>11</sup>.

Em 2001, foi desenvolvido um sistema de escore para diagnóstico da DW que se tornou amplamente utilizado, validado também para a população pediátrica, conhecido como escore de Leipzig. Ele se baseia em critérios clínicos, laboratoriais e genéticos e um escore de 4 ou mais é necessário para o diagnóstico (ANEXO 4)<sup>21</sup>. No entanto, considerando as manifestações clínicas, alterações laboratoriais e história familiar em conjunto, é possível realizar o diagnóstico sem o uso do escore.

### 1.3 ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

A DW é uma condição invariavelmente fatal quando não tratada, mas seu tratamento adequado ainda representa um desafio em todo o mundo. Uma afirmação feita em 1984 por um dos maiores estudiosos da doença ainda reverbera:

"Não existem dois pacientes com doença de Wilson iguais, seja clinicamente ou em resposta ao tratamento."<sup>22</sup>

As opções de tratamento oral se tornaram realidade após 1956, quando Walshe<sup>23</sup> publicou seu trabalho propondo o uso da penicilamina. Até essa data, a forma mais eficaz de remover o excesso de cobre era através de dolorosas injeções de 2,3-dimercaptopropanol (BAL)<sup>24</sup>. Em sua publicação, Walshe relata que a penicilamina foi administrada por via oral, em três doses de 300 mg antes das refeições, para dois sujeitos controles e seis pacientes

com DW e cada um deles mostrou um aumento de vinte vezes na excreção urinária de cobre em 24 horas<sup>23</sup>.

Cinco anos depois, Schouwink<sup>25</sup> hipotetizou o antagonismo do zinco à reabsorção do cobre no trato gastrointestinal ao demonstrar que em 2 pacientes com DW que receberam 200mg de sulfato de zinco 3 vezes ao dia, houve equilíbrio no balanço do cobre através do aumento da excreção fecal. Sua hipótese foi posteriormente confirmada.

Em 1969, Walshe<sup>24</sup> reportou o uso da trientina e, posteriormente, do tetratiomolibdato de amônia.

Essas drogas têm diferentes mecanismos de ação. A penicilamina e a trientina quelam o cobre dos tecidos, aumentando o cobre sérico livre que será parcialmente excretado pelos rins. Os sais de zinco estimulam a produção de proteínas de ligação do cobre, as metalotioneínas, nas células da mucosa intestinal e nos hepatócitos, antagonizando a absorção do cobre e provendo a sua excreção nas fezes<sup>26</sup>. O tetratiomolibdato de amônia tem um mecanismo de ação complexo, incluindo a redução da absorção do cobre no trato digestivo, a formação de complexos com o cobre insolúveis no plasma e excreção biliar desses complexos<sup>27</sup>.

O transplante hepático é uma alternativa considerada nos pacientes com falência hepática aguda, que não respondem aos medicamentos ou com doença hepática em fase terminal<sup>28</sup>.

No Brasil, os únicos medicamentos disponíveis no sistema único de saúde (SUS) são a penicilamina e a trientina<sup>29</sup>. Os sais de zinco, especialmente o sulfato de zinco, são também amplamente utilizados no país, bem como em outros países em desenvolvimento, por conta de seu baixo custo.

### **1.3.1 TERAPIA COMBINADA**

Sobre o tratamento farmacológico da DW, observa-se que todas as alternativas terapêuticas foram introduzidas sem estudos controlados; apesar disso, seu uso é bem estabelecido.

Estudos de balanço de cobre são amplamente aceitos como uma forma de demonstrar a eficácia desses medicamentos na DW. O balanço de cobre na DW é naturalmente positivo, uma vez que a quantidade de cobre absorvida no intestino excede a quantidade excretada. O tratamento visa alcançar um balanço neutro, no qual não há mais acúmulo do metal, ou um balanço negativo, onde a eliminação de cobre excede sua absorção.<sup>30</sup>

Ainda na década de 1960, estudos avaliaram o balanço de cobre no organismo, tentando demonstrar a eficácia da penicilamina. Goldstein et al.<sup>30</sup> mediram quimicamente a quantidade total de cobre ingerido e a quantidade eliminada pela urina e fezes de um paciente ao longo de seis dias. No período de controle, enquanto o paciente recebia uma dieta contendo aproximadamente 1652 µg de cobre por dia, observou-se um balanço positivo médio de cobre de 671 µg/dia durante os seis dias. Com a administração de 250 mg de penicilamina antes de cada refeição, a excreção urinária aumentou, e o balanço positivo foi reduzido para 50 µg/dia durante o período de seis dias. O aumento da dose de penicilamina para 500 mg após cada refeição resultou em um aumento correspondente na excreção urinária, levando a um balanço negativo de cobre de -92 µg/dia. Um aumento adicional da dose de penicilamina para 1000 mg antes de cada refeição resultou em um aumento na excreção urinária e um balanço negativo de -224 µg/dia, destacando fortemente o poder quelante do fármaco.

Em 1983, Brewer et al.<sup>31</sup> publicaram um estudo de balanço de cobre para demonstrar a eficácia da terapia com zinco. Foram selecionados cinco pacientes clinicamente estáveis com DW, que haviam feito uso prolongado de penicilamina, e esta foi descontinuada pelo menos uma semana antes do início da terapia com zinco. A ingestão e a excreção de cobre foram quantificadas, recebendo 25 mg de zinco elementar na forma de acetato de zinco três vezes ao dia, além de 50 mg à noite. Todos os pacientes alcançaram um balanço neutro ou negativo de cobre.

Outros estudos que demonstram a eficácia dos medicamentos orais são descritos a seguir. Em um ensaio clínico de Czlonkowska et al.<sup>32</sup>, os desfechos clínicos de pacientes (7 com forma hepática, 1 com forma psiquiátrica e 59 com formas neurológicas ou pré-clínicas) tratados com D-penicilamina (n = 34) ou

zinco (n = 32) foram comparados. Observaram que ambos os medicamentos foram igualmente eficazes para o tratamento a longo prazo em pacientes que continuaram com a terapia inicial, mas o perfil de tolerância favoreceu o zinco. O zinco foi recomendado como terapia inicial para pacientes com formas neurológicas e pré-clínicas da DW, enquanto novas pesquisas foram sugeridas para pacientes com apresentação hepática.

Um ensaio clínico de fase 3, randomizado e aberto, conduzido em nove países, incluiu 77 pacientes para comparar a eficácia da penicilamina (n = 27) e da trientina (n = 26) como terapia de manutenção. Os resultados mostraram que a trientina não foi inferior à penicilamina e foi bem tolerada em adultos com DW<sup>33</sup>.

Medici et al.<sup>34</sup>, em um estudo observacional retrospectivo, compararam os desfechos clínicos após tratamento com D-penicilamina (n = 23) ou zinco (n = 12) (23 hepáticos, 12 com formas mistas neurológicas e hepáticas) e concluíram que tanto a penicilamina quanto o zinco tratam efetivamente as apresentações hepáticas e neurológicas da DW.

Uma análise retrospectiva de dados de 333 pacientes usando D-penicilamina ou trientina afirmou que ambos os quelantes produziram resultados comparáveis, embora a D-penicilamina tivesse uma taxa maior de eventos adversos<sup>35</sup>.

A literatura sugere que esses medicamentos foram inicialmente usados em monoterapia, e não está claro quando a ideia de combinar os medicamentos se tornou aceita. Uma das primeiras menções a essa abordagem provavelmente é a publicação de Brewer et al.<sup>36</sup>, em 1993, na qual os autores indicam que alguns médicos estavam prescrevendo zinco junto com penicilamina e trientina. Os autores expressam sua preocupação com essa tendência, pois os medicamentos podem ser antagonistas e neutralizar o efeito um do outro. Eles realizaram um estudo de balanço de cobre, que demonstrou uma leve interação entre a penicilamina e a trientina com o zinco, mas sem efeito detectável no balanço de cobre.

No final da década de 1990 e início dos anos 2000, séries de casos foram publicadas, relatando sucesso com o tratamento combinado para evitar a necessidade de transplante hepático em pacientes.

Santos Silva et al.<sup>37</sup> trataram três pacientes com insuficiência hepática (idade entre 11 e 15 anos) usando uma combinação de penicilamina e zinco. Todos desenvolveram neutropenia, e a terapia foi alterada para trientina mais zinco. Todos sobreviveram sem a necessidade de transplante.

Em 2003, Askari et al.<sup>38</sup> descreveram os resultados do tratamento de 9 pacientes (com idades entre 19 e 32 anos) com uma combinação de trientina e zinco. Todos os pacientes apresentavam insuficiência hepática e eram candidatos ao transplante. Um paciente desenvolveu sintomas neurológicos duas semanas após a apresentação hepática, e sua terapia foi trocada para tetratiomolibdato e zinco. Após pelo menos quatro meses de terapia combinada, seguidos de transição para a terapia de manutenção com zinco, todos os 9 pacientes recuperaram a função hepática normal, embora nada tenha sido mencionado sobre a recuperação neurológica do paciente com sintomas neurológicos.

A pesquisa de Dhawan et al.<sup>39</sup> foca em um sistema de pontuação prognóstica para transplantes hepáticos na DW, mas, em seu relato, postula que 20 crianças com insuficiência hepática aguda não precisaram de transplante por pelo menos 11 anos após receberem uma combinação de penicilamina e zinco. Eles também mencionam o tratamento de 7 irmãos assintomáticos com a mesma combinação, mas sem fornecer informações detalhadas sobre a sua evolução.

Esses três artigos formaram a base para que a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e a European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) especificassem um papel potencial para a terapia combinada no contexto de cirrose descompensada em suas diretrizes<sup>40,41</sup>. Em suas diretrizes práticas de 2022 sobre a DW, a AASLD afirma que a terapia combinada com trientina ou D-penicilamina mais zinco tem sido defendida como um regime intensivo para o manejo da doença. Eles recomendam que pacientes em regime combinado sejam avaliados simultaneamente para transplante hepático e que aqueles que responderem sejam trocados para monoterapia dentro de poucos meses, após a estabilização.

No entanto, esse tipo de regime tem sido amplamente utilizado para todas as formas da doença, como demonstrado nos seguintes exemplos. Sinha et al.<sup>42</sup> publicaram um estudo prospectivo de coorte na Índia em 2007, examinando as correlações clínico-radiológicas em 50 pacientes com DW, a maioria com apresentação neurológica. Todos os pacientes estavam em terapia combinada, embora a razão para isso não tenha sido especificada. Relataram que, clinicamente, 36 pacientes melhoraram, 9 permaneceram iguais e 5 pioraram.

Weiss et al.<sup>43</sup> realizaram uma análise retrospectiva de 288 pacientes com DW (tempo médio de acompanhamento de 17,1 anos) sobre adesão ao tratamento, sobrevivência, falha do tratamento e eventos adversos de diferentes regimes terapêuticos, incluindo combinações (n = 11, penicilamina e zinco; n = 3, trientina e zinco). Constatou-se que a falha no tratamento, morte ou transplante hepático foram extremamente raros com a terapia combinada, mas o regime estava associado a uma alta taxa de eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Um dos poucos estudos controlados na DW, conduzido por Brewer et al.<sup>44</sup> (2006), utilizou terapia combinada em todos os pacientes, embora a indicação exata não tenha sido especificada. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego, envolvendo 48 pacientes com a forma neurológica da DW, comparando trientina (500 mg duas vezes ao dia) e tetratiomolibdato (20 mg três vezes ao dia com as refeições e 20 mg três vezes ao dia entre as refeições). Todos os pacientes também receberam 50 mg de zinco duas vezes ao dia.

Em uma publicação recente, Panda et al.<sup>45</sup> realizaram uma análise retrospectiva dos desfechos em 74 crianças submetidas à terapia combinada. Compararam os resultados dos níveis urinários de cobre de 24 horas após dois anos de tratamento com os resultados de outras coortes. Concluíram e defenderam que este regime é superior à monoterapia com quelantes. Em uma resposta editorial a essa publicação, Dhawan<sup>46</sup> argumentou que a comparação dos resultados urinários de cobre não é confiável devido à significativa variabilidade interpessoal desse teste, citando também estudos que relataram

valores mais baixos de cobre urinário de 24 horas com monoterapia utilizando quelantes, que não foram mencionados pelos autores.

Todos os relatos anedóticos de sucesso no uso da terapia combinada contrastam com a revisão sistemática publicada em 2015. Ela encontrou uma taxa de sucesso com a terapia combinada de apenas 60%, inferior às taxas relatadas para os medicamentos em monoterapia (73,7% para penicilamina, 71,6% para zinco). Também relatou uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que a observada para o uso de agentes em monoterapia. Os autores revisaram 17 estudos sobre terapia combinada envolvendo 1056 pacientes e concluíram que pacientes em terapia combinada devem ser monitorados de perto<sup>47</sup>.

Uma publicação notável de 2001 de Lisa Yonetani<sup>48</sup>, descrevendo sua experiência com a DW e comentada pelo Dr. Walshe, destacou vários aspectos do tratamento da doença, incluindo o uso da terapia combinada. Yonetani relata que, durante uma fase crítica de sua doença, na qual apresentou distonia generalizada e alterações psiquiátricas, o zinco foi adicionado ao regime com trientina que ela estava utilizando, resultando em uma deterioração severa de sua condição. O Dr. Walshe observa que a adição de zinco ao regime terapêutico foi um erro cardinal, que levou ao desenvolvimento de anemia sideroblástica severa. Ele conclui com a lição: "nunca adicione sulfato de zinco a um regime de quelação."

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 PRIMÁRIO**

Obter evidência de mundo real sobre o manejo terapêutico da DW em um hospital universitário terciário brasileiro.

### **2.2 SECUNDÁRIOS**

- Obter RWD sobre:
  - Características demográficas dos pacientes
  - Manifestações clínicas da DW
  - Terapêutica utilizada
  - Monitorização de progressão de doença e eficácia da terapêutica

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e prospectivo longitudinal. Em sua parte retrospectiva, foram coletados dados dos participantes já previamente acompanhados no serviço, a partir dos prontuários médicos. Em sua parte prospectiva, foram coletados dados diretamente pelas pesquisadoras durante atendimentos ambulatoriais desses mesmos participantes e também de casos novos ao serviço, entre 2022 e 2024.

#### **3.2 INCLUSÃO DOS PARTICIPANTES**

Foram convidados a participar todos os pacientes seguidos no ambulatório de neurologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, com diagnóstico de DW, no período de 2022 a 2024. Todos os 16 pacientes convidados foram informados sobre os aspectos da pesquisa e aceitaram participar, realizando assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **3.3 COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS**

Os seguintes dados demográficos foram coletados retrospectivamente a partir do prontuário: sexo, município de residência e data de nascimento.

#### **3.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS**

Os dados coletados relacionados às manifestações clínicas foram: data de início dos sintomas, sinais e sintomas iniciais, sinais e sintomas que surgiram ao longo do tempo, intensidade desses sinais e sintomas. Esses dados foram coletados de forma retrospectiva a partir dos prontuários e de forma prospectiva durante as consultas médicas de rotina dos participantes entre 2022 e 2024.

### **3.5 COLETA DE DADOS SOBRE A TERAPÊUTICA UTILIZADA**

Foram coletados quais as escolhas terapêuticas realizadas ao longo do acompanhamento dos participantes na Unicamp, as datas em que foram indicadas trocas de medicação e as indicações que embasaram as escolhas. Esses dados foram coletados de forma retrospectiva a partir dos prontuários e de forma prospectiva durante as consultas médicas de rotina dos participantes entre 2022 e 2024.

### **3.6 COLETA DE DADOS SOBRE A MONITORIZAÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA**

Para analisar a monitorização da progressão da doença e eficácia do tratamento foram coletados datas e resultados de avaliação oftalmológica incluindo lâmpada de fenda ou biomicroscopia ocular (exame do olho em alta resolução), e de dosagens de cobre urinário e ressonância magnética de crânio, além de registros a respeito da evolução dos sinais e sintomas da doença. Esses dados foram coletados de forma tanto retrospectiva quanto prospectiva no período do estudo.

### **3.7 ASPECTOS ÉTICOS**

Esse estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp, sob o CAAE de número 30459320.4.0000.5404 (ANEXO 1).

## **4. RESULTADOS**

Como resultado deste trabalho, destacamos a seguir três artigos (dois publicados, um a ser submetido) que apresentam os resultados obtidos através da metodologia descrita.

### **4.1 Artigo 1**

#### **4.1.1 Apresentação**

Este artigo publicado na revista Canadian Journal of Neurological Sciences (fator de impacto 2.9) demonstra um novo sinal radiológico desenvolvido pelos autores, para a degeneração olivar hipertrófica, observada em um dos participantes.

#### **4.1.2 Artigo na íntegra**

## Neuroimaging Highlight

# Pac-Man Ghost Sign In Bilateral Hypertrophic Olivary Degeneration

Camila Abreu-Silveira<sup>1</sup>, Fabiano Reis<sup>2</sup>, Egberto R. Barbosa<sup>3</sup> and Laura Silveira-Moriyama<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil, <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Oncology and Radiology, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil, <sup>3</sup>Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil and <sup>4</sup>Education Unit, University College London, Institute of Neurology, London, United Kingdom

**Keywords:** Wilson's disease; hypertrophic olivary degeneration

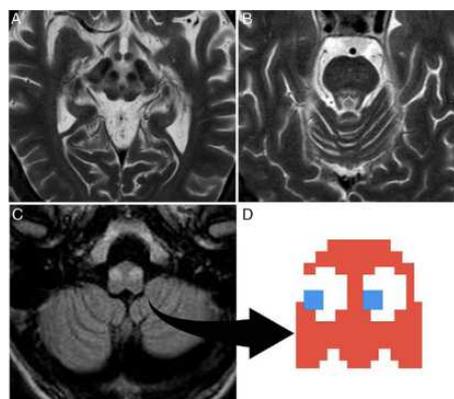
(Received 13 April 2023; date of acceptance 29 April 2023; First Published online 19 May 2023)

Hypertrophic olivary degeneration (HOD) is a rare condition characterized by the increased size of the inferior olivary nucleus (ION) on MRI of brain, often accompanied by T2 hyperintensity.<sup>1</sup> We describe the case of a 27-year-old man with generalized dystonia due to Wilson's disease (WD) who presented with bilateral HOD 13 months after initiating treatment. The patient had significant dysphagia and dysarthria, but there was no palatal tremor. In addition to the classic panda signs frequently seen in WD (Figs. 1a and b), this patient's brain MRI showed increased volume and hyperintensity on FLAIR/T2-weighted images at the ION bilaterally (Figs. 1c and 2). The T2 axial image at the level of the medulla was reminiscent of the ghost in the Pac-Man video game (Figs. 1c and d).

HOD is caused by injury to the dentato-rubro-olivary circuit, also known as the Guillain-Mollaret triangle.<sup>2</sup> Efferent fibers originating in the dentate nucleus project through the superior cerebellar peduncle to the contralateral red nucleus. Red nucleus fibers project to the ipsilateral ION via the central tegmental tract (CTT). The ION in turn connects with the contralateral dentate nucleus, via the inferior cerebellar peduncle, thus forming a triangle. Together, these structures are related to the control of fine voluntary movement.

Unilateral CTT lesions result in ipsilateral HOD, while dentate nucleus or the superior cerebellar peduncle lesions cause contralateral HOD. Either bilateral CTT lesion, or unilateral lesion of the CTT and superior cerebellar peduncle/dentate nucleus will lead to bilateral HOD. In our case, as often happens in metabolic disorders, lesions were bilateral. The damage involved both dentato-rubral and rubro-olivary (both part of the CTT) fibers, resulting in loss of transynaptic input on both ION with subsequent degeneration. Iron accumulation was present in the dentate and red nuclei as seen on T2 and susceptibility-weighted images sequences.

Other cases of bilateral HOD in Wilson's disease have been described.<sup>3,4</sup> Ocular myoclonus and nystagmus, dentatorubral (Holmes) tremor and, especially, palatal tremor have been described in association with HOD.<sup>5,6</sup> However, as seen in this patient, not all HOD patients will develop the classic symptoms.<sup>7,8</sup>



**Figure 1:** Axial T2-weighted image demonstrates the "face of the giant panda" in the midbrain (a) and the "face of the miniature panda" in pons (b). Axial FLAIR (c) at the medulla oblongata: bilateral hyperintense of both inferior olivary nuclei, consistent with hypertrophic olivary degeneration resembling the Pac-Man ghost (d).

The finding of HOD can be easily overlooked and a mnemonic sign might boost awareness and increase recognition in WD and other conditions. In the case of WD, new changes in MRI might be interpreted as disease progression, but HOD is known to occur as an unusual secondary lesion probably due to axonal degeneration and should not prompt adjustment of treatment. Furthermore, HOD can happen in various other conditions and may be mistaken for demyelination, brainstem ischemia, or even neoplastic lesions. The Pac-Man video game is iconic and highly recognizable.<sup>9</sup> Previous cases of bilateral HOD described in the literature present with similar appearance to ours and the sign might be useful for teaching purposes.<sup>3,4,10</sup>

**Corresponding author:** L. S. Moriyama; Email: [laura.moriyama@ucl.ac.uk](mailto:laura.moriyama@ucl.ac.uk)

**Cite this article:** Abreu-Silveira C, Reis F, Barbosa ER, and Silveira-Moriyama L. (2024) Pac-Man Ghost Sign In Bilateral Hypertrophic Olivary Degeneration. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 51: 280–281, <https://doi.org/10.1017/cjn.2023.56>

© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press on behalf of Canadian Neurological Sciences Federation. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.



**Figure 2:** A coronal T2-weighted MR image with schematic of the Guillain-Mollaret triangle.

**Statement of Authorship.** CA, FR, and LSM wrote the manuscript. ERB reviewed and corrected the manuscript. FR analyzed and discussed the images. All authors participated in the treatment of the patient.

**Competing Interests.** The authors report no disclosures relevant to the manuscript.

### References

1. Kitajima M, Korogi Y, Shimomura O, et al. Hypertrophic olivary degeneration: MR imaging and pathologic findings. *Radiology*. 1994;192:539–43. DOI 10.1148/radiology.192.2.8029428.
2. de Raeder M.T. L, Reis EP, Campos BM, Zamilute IAG, França Júnior MC, Reis F. Transaxonal degenerations of cerebellar connections: The value of anatomical knowledge. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78:301–6. DOI 10.1590/0004-282X20200021.
3. Otto J, Guenther P, Hoffmann K-T. Bilateral hypertrophic olivary degeneration in Wilson disease. *Korean J Radiol*. 2013;14:316–20. DOI 10.3348/kjr.2013.14.2.316.
4. Seliverstov Y, Suslin A, Kremneva E, Krotenkova M. Segmental myorhythmia with palatal tremor due to bilateral hypertrophic olivary degeneration in Wilson disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7:845–6. DOI 10.1002/mdc3.13017.
5. Tilikete C, Desestret V. Hypertrophic olivary degeneration and palatal or oculopalatal tremor. *Front Neurol*. 2017;8:302. DOI 10.3389/fneur.2017.00302.
6. Walker M, Kim H, Samii A. Holmes-like tremor of the lower extremity following brainstem hemorrhage. *Mov Disord*. 2007;22:272–4. DOI 10.1002/mds.21271.
7. Robin JJ, Alcalá H. Olivary hypertrophy without palatal myoclonus associated with a metastatic lesion to the pontine tegmentum. *Neurology*. 1975;25:771–5. DOI 10.1002/mds.21271.
8. Murdoch S, Shah P, Jampana R. The Guillain-Mollaret triangle in action. *Pract Neurol*. 2016;16:243–6. DOI 10.1136/practneurol-2015-001142.
9. Guinness World. Most recognizable videogame character [Accessed 11th April 2023]. Available from: <https://www.guinnessworldrecords.com/world-records/92257-most-recognizable-videogame-character>.
10. Arkadir D, Meiner V, Karni A, Lossos A. Teaching *NeuroImages*: Hypertrophic olivary degeneration in a young man with *POLG* gene mutation. *Neurol*. 2015;84:e59–e59. DOI 10.1212/WNL.0000000000001287.

## **4.2 Artigo 2**

### **4.2.1 Apresentação**

Este artigo publicado na revista Movement Disorders Clinical Practice (fator de impacto 4.0) compõe um diálogo a respeito do uso de terapia combinada sem indicação clara.

### **4.2.2 Artigo na íntegra**

## Comment on: A Case to Tear One's Hair Out: Trichotillomania in Wilson's Disease

Camila Abreu-Silveira, MD,<sup>1</sup> Egberto R. Barbosa, PhD,<sup>2</sup> and Laura Silveira-Moriyama, PhD<sup>1,3,\*</sup>

We read with interest "A Case to Tear One's Hair Out: Trichotillomania in Wilson's Disease."<sup>1</sup> Lagrand and colleagues report a case of Wilson's disease (WD) with trichotillomania who received combined therapy with zinc and trientine. This well-written article serves as anecdotal evidence for an issue about which we have been pulling our own hairs out: the growing popularity of combined therapy in WD despite a lack of evidence or robust clinical experience to back it up.

WD treatment has been a challenge all over the world. The available oral drugs have different mechanisms.<sup>2</sup> Penicillamine and trientine chelate copper from the tissues, elevating free copper levels relying on the kidneys to increase urinary excretion. Zinc salts stimulate the production of the copper-binding protein, metallothionein in intestinal mucosal cells, and hepatocytes, antagonizing copper absorption and promoting its excretion via the stool. Chelators are still considered the gold standard, but zinc has been recommended as an acceptable surrogate for asymptomatic patients, for the maintenance phase, or for use on limited resource settings where chelators are of limited availability.<sup>2-4</sup>

The robust body of literature supporting the use of these drugs in monotherapy contrasts with the recent hype about an alternative approach combining zinc with any of the 2 chelating agents.<sup>3</sup> The charming notion that the mechanisms of action could be complementary glosses over the fact that zinc itself might bind to the chelator.<sup>3</sup> That means an interval of at least 1 hour is needed between administering zinc and chelators, increasing the number of daily doses of medication and potentially decreasing compliance.<sup>4</sup> Furthermore, concomitant administration might decrease the efficacy of each drug alone. Combined therapy also precludes monitorization of treatment efficacy via its most reliable marker, urinary copper, because the expected curve of urinary copper excretion produced by chelators is marred by zinc salts that do not promote urinary excretion.<sup>2</sup>

Despite being reported as successfully used in rare cases of liver failure, a recent systematic review outlined that combined therapy has an effectiveness rate lower and an adverse effect rate higher than monotherapy regimens in hepatic patients, echoing more traditional opinions on the matter.<sup>4-6</sup>

We strongly advise caution when starting combined therapy for selected cases and suggest future studies should investigate the matter further.

### Author Roles

Manuscript Preparation: A. Writing of the First Draft, B. Review and Critique.

C.A.-S.: A

E.R.B.: B

L.S.-M.: A

### Disclosures

**Ethical Compliance Statement:** We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this work is consistent with those guidelines. The authors confirm that the approval of an institutional review board and patient consent was not required for this work.

**Funding Sources and Conflicts of Interest:** No specific funding was received for this work. The authors declare that there are no conflicts of interest relevant to this work.

**Financial Disclosures for the Previous 12 Months:** The authors declare that there are no additional disclosures to report. ■

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil; <sup>2</sup>Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Education Unit, University College London Institute of Neurology, University College London, London, UK

\*Correspondence to: Dr. Laura Silveira-Moriyama, Department of Neurology, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil 13083-888.

E-mail: [laura.moriyama@ucl.ac.uk](mailto:laura.moriyama@ucl.ac.uk)

**Keywords:** Wilson disease, combined therapy.

Relevant disclosures and conflicts of interest are listed at the end of this article.

Received 10 October 2022; accepted 17 October 2022.

Published online 17 November 2022 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mdc3.13611

## References

1. Lagrand TJ, McLaughlin L, Lehn AC. A case to tear one's hair out: Trichotillomania in Wilson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9:829–831. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13514>.
2. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, Dick RD, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents. *J Am Coll Nutr* 1993;12(1):26–30. <https://doi.org/10.1080/07315724.1993.10718278>
3. Schilsky ML. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3(1):54–59. <https://doi.org/10.1007/s11894-001-0041-4>
4. Aggarwal A, Bhatt M. The pragmatic treatment of Wilson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2014;1(1):14–23. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12003>
5. 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. <https://doi.org/10.1007/s40846-015-0087-7>
6. Yonetani L, Walshe JM. Surviving Wilson's disease. *Clin Med* 2001;1(1):72–74. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.1-1-72>

### **4.3 Artigo 3:**

#### **4.3.1 Apresentação**

Este artigo, o qual planeja-se submeter à revista *Movement Disorders Clinical Practice* (fator de impacto 4.0), sumariza nossos principais achados em mundo real com a DW. Entre os principais achados descritos, destacamos a frequência de monitorização inferior ao recomendado nas diretrizes e o uso indiscriminado de terapia combinada.

#### **4.3.2 Artigo a ser submetido**

Title

COMBINED THERAPY IN WILSON'S DISEASE: FRIEND OR FOE

Authors

Camila Abreu-Silveira MD<sup>1</sup>, Marlone Cunha-Silva<sup>2</sup>, Egberto R. Barbosa<sup>3</sup>, Laura Silveira-Moriyama Phd<sup>1,4</sup>

Affiliations

1 - Department of Neurology, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

2- Department of Hepatology and Gastroenterology, University of Campinas (Unicamp), Campinas, Brazil

3- Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

4 - Education Unit, University College London Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

Text

Introductory paragraph

Wilson's disease (WD) is a rare disorder, highly responsive to treatment and invariably fatal if left untreated. The patient's prognosis is dependent on treatment; however, due to its rarity, there is a lack of clinical trials and Real World Evidence (RWE) for this condition. RWE studies have been extensively used to complement clinical trials and assist in understanding the safety and efficacy of medical products, particularly medications. But also, they can be employed to evaluate current treatment patterns and to understand healthcare services<sup>1</sup>.

In our study, we present RWE based on 16 WD cases and compare management with existing clinical guidelines.

## Methods

Patients with WD who received care at our service from 2018 to 2024 at the Movement Disorders Outpatient Clinic of the Department of Neurology at the Hospital de Clínicas of Unicamp were enrolled under informed consent as approved by the Research Ethics Committee of Unicamp. Our hospital oversees a catchment area of 6.5 million people<sup>2</sup>. This is a retrospective and prospective observational study, as the data were collected from medical records and follow-up visits. Good disease control was defined as remission or sustained improvement of symptoms, supported by laboratory findings.

## Results

Mean age of onset was 20,5 years, (min 4, max 53, standard deviation 12), 56% (9/16) were male. Initial symptoms were neuropsychiatric in 75% (12/16) and hepatic in 25% (4/16). The first neuropsychiatric signs and symptoms presented by the patients were: dysarthria (6/16, 37.5%), behavioral changes (3/16, 18.7%), tremors (3/16, 18.7%), muscle rigidity (2/16, 12.5%), cognitive slowing (2/16, 12.5%), bradykinesia (2/16, 12.5%), depressive symptoms (2/16, 12.5%), gait disturbances (2/16, 12.5%), Wilsonian facies (1/16, 6.2%), dysphagia (1/16, 6.2%), and urinary incontinence (1/16, 6.2%). Only 2 patients in our sample did not exhibit psychiatric changes during the disease course.

Only 4/16 patients (25%) underwent magnetic resonance imaging (MRI) at the time of diagnosis and only 37,5% (6/16) during follow-up. The most

common findings were signal changes in the mesencephalon (77,7%, 7/9) and the putamen (66,7%, 6/9). Disease monitoring was found to include urinary copper measurements less frequently than once a year.

Eight patients (50%) received combination therapy at some point during their disease course. The indications did not align with the guidelines, as they were not patients with hepatic failure at the time the indication was made. Of these 8, 2 (25%) lost follow-up, and 1 (12,5%) underwent a liver transplant; the other 5 (62,5%) were prospectively followed. Only 2 (40%) of them had achieved good disease control with combined therapy. All patients were switched to monotherapy, and, on average, 4.7 years after the transition, they had good disease control. Table 1 and Graph 1 resume clinical-demographic data of the patients who received combined therapy.

## Discussion

The age of onset of symptoms is similar to what is described in the literature, which reports the onset of symptoms mainly up to the sixth decade, with a predominance in the second and third decades<sup>3</sup>. Urinary incontinence is not a common complaint in the disease presentation, although it has been reported in the literature<sup>4</sup>. All other initial symptoms were also found in the disease presentation in a series of 307 patients from India<sup>5</sup>. Estimates suggest that nearly 100% of patients with WD present some psychiatric symptom<sup>6</sup>. In fact, the presence of more than one psychiatric condition is common: a cross-sectional study of 50 patients with WD using the Structured Clinical Interview for DSM Disorders found that 40% met the criteria for at least three psychiatric diagnoses<sup>7</sup>.

Imaging is not mandatory for the diagnosis of WD, but it can be very useful at this stage, as it may reveal characteristic changes and also provide an initial image to be re-evaluated if there is worsening of symptoms during treatment. The most frequent findings in our participant's MRIs are also frequently reported in the literature<sup>8</sup>.

Some of the main international guidelines are those from the European Association for the Study of the Liver<sup>9</sup> (2012) and the American Association for the Study of Liver Diseases<sup>7</sup> (2022), which recommend, for disease control

monitoring, in addition to biannual biochemical analysis of liver function and physical and neurological examinations, the measurement of 24-hour urinary copper excretion at least annually. In our service, this frequency of monitoring was lower than recommended by the guidelines. It is likely that the guidelines are not well known among the professionals managing the condition, in addition to the economic barriers to accessing the test.

Regarding the pharmacological treatment of WD, it is observed that all therapeutic alternatives were introduced without controlled studies; despite this, their use is well established. The literature suggests that these drugs were initially used in monotherapy, and it is unclear when the idea of combining the medications became accepted. One of the earliest mentions of this approach is likely the 1993 publication by Brewer et al.<sup>10</sup>, in which they noted that some doctors were prescribing zinc alongside penicillamine and trientine.

In the late 1990s and early 2000s, three case series were published claiming success with the combination treatment to spare patients from liver transplantation<sup>11,12,13</sup>. These three articles formed the basis for the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) to specify a potential role for combination therapy in the setting of decompensated cirrhosis in their guidelines<sup>7,14</sup>. In their 2022 practical guidelines on Wilson's Disease, the AASLD states that combined therapy with trientine or D-penicillamine plus zinc has been advocated as an intensive regimen for disease management. They recommend that patients on this regimen be evaluated simultaneously for liver transplantation and that those who respond be switched to monotherapy within a few months once stabilization is achieved.

However, this type of regimen has been widely used for all forms of the disease. The many anecdotal reports of successful combined therapy use contrast with the systematic review published in 2015<sup>15</sup>. It found a success rate with combination therapy of only 60%, lower than the rates reported for monotherapy medications (73.7% for penicillamine, 71.6% for zinc). It also reported a mortality rate twice as high as that observed for the use of agents in monotherapy. The authors reviewed 17 combination therapy studies involving

1056 patients and concluded that patients on combination therapy should be closely monitored.

## References

1. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res*. 2021 Jul-Sep;12(3):171-174. doi: 10.4103/picr.picr\_62\_21. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34386383; PMCID: PMC8323556.

2. HC Unicamp [Internet]. Campinas: Unicamp; 1969-2024 [acesso em 18 de janeiro de 2024]. História [aproximadamente 6 telas]. Disponível em: <https://hc.unicamp.br/institucional/historia/>

3. Roberts EA, Socha P. Wilson disease in children. In: Członkowska A, Schilsky ML, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 142. Elsevier; 2017. p. 141-156. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00012-4.

4. Deme P, Sheffield A, Alick-Lindstrom S. Wilson's disease: neuropsychiatric presentation and delayed diagnosis. *BMJ Case Rep*. 2022 Jul 4;15(7):e246296. doi: 10.1136/bcr-2021-246296. PMID: 35787503; PMCID: PMC9255368.

5. Nagral A, Sarma MS, Matthai J, Kukkle PL, Devarbhavi H, Sinha S, et al. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Jan-Feb;9(1):74-98. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.009. Epub 2018 Sep 3. Erratum in: *J Clin Exp Hepatol*. 2020 Jan-Feb;10(1):99. doi: 10.1016/j.jceh.2019.12.001. PMID: 30765941; PMCID: PMC6363961.

6. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol*. 1995;65:171-8. PMID: 7872138.

7. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1428-1455. doi:

10.1002/hep.32805. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36152019.

8. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology*. 2006 Sep;48(9):613-21. doi: 10.1007/s00234-006-0101-4. Epub 2006 Jun 3. PMID: 16752136.

9. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007. PMID: 22340672.

10. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, Dick RD, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents. *J Am Coll Nutr*. 1993 Feb;12(1):26-30. doi: 10.1080/07315724.1993.10718278. PMID: 8440814.

11. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr*. 1996 Feb;128(2):285-7. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70412-2. PMID: 8636833.

12. Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med*. 2003 Dec;142(6):385-90. doi: 10.1016/S0022-2143(03)00157-4. PMID: 14713890.

13. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005 Apr;11(4):441-8. doi: 10.1002/lt.20352. PMID: 15776453.

14. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):334-44. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787. PMID: 29341979.

15. 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. doi: 10.1007/s40846-015-0087-7. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26692828; PMCID: PMC4666238.

## Graphics

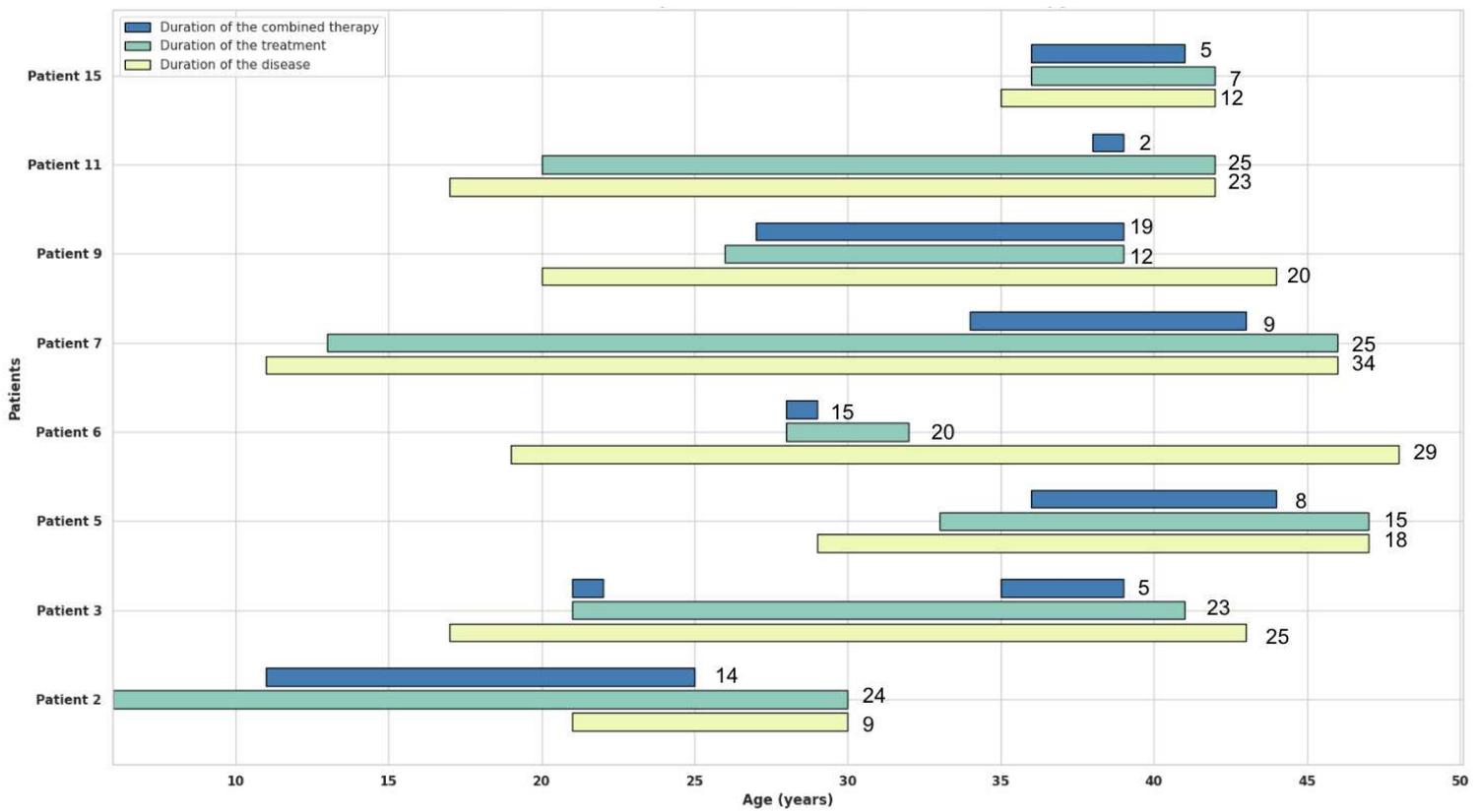
Table 1 - Clinical-demographic data of patients who received combined therapy

Patient	Sex	Age (yo)	Disease duration (y)	Treatment duration (y)	Combined therapy duration (y)	Indications	Disease control when switched for monotherapy	Follow up duration since combined therapy termination (y)	Current disease control
2	M	30	9	24	14	Low adherence to treatment	Poor (exacerbated psychiatric symptoms)	5,6	Good (stable hepatic biochemistry; Low UrCu; stable symptoms)
3	F	43	26	23	5	Used as first-line treatment without clear indication	Poor (exacerbated psychiatric symptoms)	5,3	Lost to follow-up
5	M	47	18	15	8	Combination of penicillamine and zinc for transition between monotherapies, accidentally maintained	Poor (exacerbated psychiatric symptoms)	4,1	Good (KF not present; stable hepatic biochemistry; Low UrCu; stable symptoms)
6	M	48	29	20	15	Introduction of zinc to enable dose reduction of penicillamine	Poor (hepatic worsening, needed transplantation)	14,1	Lost to follow up
7	M	46	34	25	9	Neurological worsening with penicillamine use	Good (KF not present; normal hepatic function; Low UrCu; stable symptoms)	3,2	Good (same parameters)
9	F	44	20	19	12	Hepatic worsening with penicillamine use	Lost to follow up	-	Lost to follow up
11	M	42	25	23	2	Low adherence to treatment	Poor (KF present)	4	Poor (New neurologic symptoms)

									associated to poor adherence)
15	F	42	12	7	5	Used as first-line treatment without clear indication	Good (KF not present; normal hepatic function; Low UrCu; estable symptoms)	2,9	Good (same parameters)

Legend: M- Male; F- Female; yo- years old; y- years; KF- Kayser-Fleischer rings; UrCu- urinary copper

Graph 1 - Clinical data of patients who received combined therapy



## 5. DISCUSSÃO

Nosso trabalho demonstra que ainda há considerável desconhecimento sobre a DW no Brasil, com espaço para discussão, inclusive a nível internacional. Desde sua descrição em 1912, a introdução da penicilamina em 1956 e até os dias atuais, o tratamento da doença ainda carece de diretrizes claras.

Nos dados de nosso serviço, onde não existem protocolos padronizados para o atendimento da DW, 16 pacientes foram acompanhados, e em nenhum deles foram realizados os exames com a frequência adequada para o acompanhamento da evolução clínica. A dosagem de cobre urinário foi realizada em todos os pacientes, porém em uma frequência inferior à recomendada. Esse é um dado preocupante uma vez que esse é o principal parâmetro para avaliação da eficácia do tratamento e controle da doença, fundamental para o ajuste da terapia. Detectamos ainda um uso elevado e não justificado de terapia combinada.

Entendemos que podem ser consideradas causas para isso o desconhecimento em relação aos guidelines, a existência de barreiras econômicas para a realização dos exames laboratoriais, que nem sempre são

oferecidos pelo SUS, a falta de protocolos internacionais focados na apresentação neurológica.

Uma limitação amplamente reconhecida na coleta de dados a partir de prontuários médicos é a falta de registros adequados. Em nossa coleta, observamos que exames realizados externamente, através de convênios médicos ou de forma particular, podem não ter sido devidamente registrados nos prontuários. Além disso, a variabilidade na descrição dos sinais e sintomas e sua intensidade pode dificultar a compreensão da real situação clínica do paciente a partir da leitura do prontuário.

Uma estratégia potencial para minimizar a perda de dados seria a adoção de formatos estruturados e pré-definidos para anotação nos prontuários. No Reino Unido, foi criado um grande banco de dados de pacientes com câncer, que consiste em um repositório de dados clínicos coletados ao longo de todo o acompanhamento. O objetivo desse repositório é obter RWD para fins de pesquisa clínica, e a estratégia mencionada é uma das utilizadas para melhorar a qualidade dos dados.<sup>48</sup>

Além disso, o uso de questionários e escalas validadas para o registro dos dados, especialmente dos sinais e sintomas dos pacientes, pode ser de grande auxílio na uniformização dos prontuários e na compreensão universal das informações.

Em suma, sugerimos que pesquisas futuras se concentrem na criação e validação de protocolos para o acompanhamento terapêutico dos pacientes com DW, incluindo a validação de escalas existentes, a tradução de escalas internacionais para o português e a criação de protocolos clínicos por consenso de especialistas, ou protocolos locais.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res*. 2021 Jul-Sep;12(3):171-174. doi: 10.4103/picr.picr\_62\_21. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34386383; PMCID: PMC8323556.
2. Khor XY, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Individualized diabetes care: Lessons from the real-world experience. *World J Clin Cases*. 2023 May 6;11(13):2890-2902. doi: 10.12998/wjcc.v11.i13.2890. PMID: 37215423; PMCID: PMC10198090.
3. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):2005-2016. doi: 10.1111/all.13209. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28543019; PMCID: PMC5724512.
4. Gao J, Brackley S, Mann JP. The global prevalence of Wilson disease from next-generation sequencing data. *Genet Med*. 2019 May;21(5):1155-1163. doi: 10.1038/s41436-018-0309-9. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30254379.
5. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):103-13. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5. PMID: 25496901; PMCID: PMC4336199.
6. Gale J, Aizenman E. The physiological and pathophysiological roles of copper in the nervous system. *European journal of neuroscience/EJN European journal of neuroscience*. 2024 May 15;60(1):3505–43. PMID: 38747014; PMCID: PMC11491124.
7. Patil M, Sheth KA, Krishnamurthy AC, Devarbhavi H. A Review and Current Perspective on Wilson Disease. *Journal of Clinical and Experimental*

Hepatology [Internet]. 2013 Dec 1;3(4):321–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940372/>

8. Kim JW, Kim JH, Seo JK, Ko JS, Chang JY, Yang HR, Kang KH. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases. *World J Hepatol*. 2013 Mar 27;5(3):156-9. doi: 10.4254/wjh.v5.i3.156. PMID: 23556051; PMCID: PMC3612577.

9. Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, Schilsky M. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):668-70. doi: 10.1002/hep.20601. PMID: 15723329.

10. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1428-1455. doi: 10.1002/hep.32805. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36152019.

11. Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Nov 5;20(12):56. doi: 10.1007/s11894-018-0660-7. PMID: 30397835.

12. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011. Chapter 1, Clinical overview and phenomenology of movement disorders; p.1-35.

13. Fernandez HH, Machado AG, Mayur Pandya. A practical approach to movement disorders : diagnosis and management. New York, Ny: Demos Medical Publishing, Llc; 2015.

14. Walshe JM. Wilson's disease. The presenting symptoms. *Arch Dis Child*. 1962 Jun;37(193):253-6. doi: 10.1136/adc.37.193.253. PMID: 14038010;

PMCID: PMC2012830.

15. Noureen N, Rana MT. Neurological Wilson disease in children: a three years experience from Multan. *J Pak Med Assoc.* 2011 Aug;61(8):743-8. PMID: 22355993.

16. Grönlund J, Näntö-Salonen K, Venetoklis J, Holmberg RL, Heinonen A, Ståhlberg MR. Poor cognitive development and abdominal pain: Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Mar;41(3):361-4. doi: 10.1080/00365520510023431. PMID: 16497628.

17. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Caçado E, Azevedo RS, Scaff M, Barbosa ER. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2192-6. doi: 10.1002/mds.21170. PMID: 17078070.

18. El-Youssef M. Wilson disease. *Mayo Clin Proc.* 2003 Sep;78(9):1126-36. doi: 10.4065/78.9.1126. PMID: 12962167.

19. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):397-408. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2. PMID: 17276780.

20. Nanda Kerkar, Roberts EA. *Clinical and Translational Perspectives on Wilson Disease.* Academic Press; 2018.

21. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003 Jun;23(3):139-42. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x. PMID: 12955875.

22. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with zinc sulphate. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Sep 1;289(6444):558-9. doi: 10.1136/bmj.289.6444.558-c.

PMID: 6432188; PMCID: PMC1442728.

23. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med.* 1956 Oct;21(4):487-95. doi: 10.1016/0002-9343(56)90066-3. PMID: 13362281.

24. Walshe JM. History of Wilson's disease: 1912 to 2000. *Mov Disord.* 2006 Feb;21(2):142-7. doi: 10.1002/mds.20694. PMID: 16229009.

25. Hoogenraad TU, Van den Hamer CJ, Koevoet R, Korver EG. Oral zinc in Wilson's disease. *Lancet.* 1978 Dec 9;2(8102):1262. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92141-4. PMID: 82772.

26. Yuzbasiyan-Gurkan V, Grider A, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med.* 1992 Sep;120(3):380-6. PMID: 1517684.

27. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007. PMID: 22340672.

28. Kathawala M, Hirschfield GM. Insights into the management of Wilson's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017 Nov;10(11):889-905. doi: 10.1177/1756283X17731520. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29147139; PMCID: PMC5673017.

29. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Wilson. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

30. Goldstein NP, Randall RV, Gross JB, MCGuckin WF. Copper balance studies in Wilson's disease; observations on the effect of penicillamine, carbacrylamine resins, and potassium sulfide. *Arch Neurol.* 1965 May;12:456-62. doi: 10.1001/archneur.1965.00460290012002. PMID: 14288982.

31. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossack ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med.* 1983 Sep;99(3):314-9. doi: 10.7326/0003-4819-99-3-314. PMID: 6614680.

32. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol.* 1996 Mar;243(3):269-73. doi: 10.1007/BF00868525. PMID: 8936358.

33. Schilsky ML, Czlonkowska A, Zuin M, Cassiman D, Twardowschy C, Poujois A, Gondim FAA, Denk G, Cury RG, Ott P, Moore J, Ala A, D'Inca R, Couchonnal-Bedoya E, D'Hollander K, Dubois N, Kamlin COF, Weiss KH; CHELATE trial investigators. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Dec;7(12):1092-1102. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00270-9. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36183738.

34. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Nov-Dec;40(10):936-41. doi: 10.1097/01.mcg.0000225670.91722.59. PMID: 17063115.

35. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schäfer M, Teufel U, Wiegand F, Merle U, Ferenci-Foerster D, Maieron A, Stauber R, Zoller H, Schmidt HH, Reuner U, Hefter H, Trocello JM, Houwen RH, Ferenci P, Stremmel W; EUROWILSON Consortium. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;11(8):1028-35.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.012. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23542331.

36. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, Dick RD, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents. *J Am Coll Nutr.* 1993 Feb;12(1):26-30. doi: 10.1080/07315724.1993.10718278. PMID:

8440814.

37. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr*. 1996 Feb;128(2):285-7. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70412-2. PMID: 8636833.

38. Askari FK, Greenson J, Dick RD, Johnson VD, Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med*. 2003 Dec;142(6):385-90. doi: 10.1016/S0022-2143(03)00157-4. PMID: 14713890.

39. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005 Apr;11(4):441-8. doi: 10.1002/lt.20352. PMID: 15776453.

40. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, Dhawan A, Hamilton JP, Rivard AM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1428-1455. doi: 10.1002/hep.32805. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36152019.

41. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb;66(2):334-44. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787. PMID: 29341979.

42. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Ravishankar S, Arunodaya GR, Vasudev MK. Sequential MRI changes in Wilson's disease with de-coppering therapy: a study of 50 patients. *Br J Radiol*. 2007 Sep;80(957):744-9. doi: 10.1259/bjr/48911350. Epub 2007 Aug 20. PMID: 17709362.

43. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*. 2011 Apr;140(4):1189-98.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.034. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21185835.
44. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol*. 2006 Apr;63(4):521-7. doi: 10.1001/archneur.63.4.521. PMID: 16606763.
45. Panda K, Lal BB, Sood V, Khanna R, Alam S. Adequate Chelation and Cupriuresis in Hepatic Wilson Disease Patients Under Combination (Chelator + Zinc) Therapy at 2 Years of Follow-up. *J Clin Exp Hepatol*. 2024 Mar-Apr;14(2):101284. doi: 10.1016/j.jceh.2023.09.005. Epub 2023 Sep 16. PMID: 38544767; PMCID: PMC10964067.
46. Jagadisan B, Dhawan A. Combination Treatment With Chelators and Zinc for Wilson Disease: A Double-edged Sword. *J Clin Exp Hepatol*. 2024 May-Jun;14(3):101372. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101372. Epub 2024 Feb 24. PMID: 38495076; PMCID: PMC10940139.
47. 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. doi: 10.1007/s40846-015-0087-7. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26692828; PMCID: PMC4666238.
48. Moss C, Haire A, Cahill F, Enting D, Hughes S, Smith D, et al. Guy's cancer cohort - real world evidence for cancer pathways. *BMC Cancer*. 2020 Mar 17;20(1):187. doi: 10.1186/s12885-020-6667-0. PMID: 32178645; PMCID: PMC7077127.

## 7. ANEXOS

### 7.1 Aprovação do Projeto junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE WILSON: AVALIAÇÃO DOS PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

**Pesquisador:** LAURA SILVEIRA MORIYAMA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 30459320.4.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.715.164

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda que visa informar que o projeto de pesquisa "MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA DE WILSON: AVALIAÇÃO DOS PACIENTES ACOMPANHADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO", sob o CAAE nº 30459320.4.0000.5404, estará sob responsabilidade da Dra. Laura Silveira Moriyama, em substituição a pesquisadora Camila Cunha de Abreu. Desta forma, o projeto será continuado como projeto de mestrado da pesquisadora assistente.

##### Objetivo da Pesquisa:

Mantidos em relação ao projeto original.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantidos em relação ao projeto original.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora responsável informou no Formulário de Informações Básicas da Plataforma Brasil: "O projeto será continuado como projeto de mestrado da pesquisadora assistente."

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na avaliação desta emenda foram avaliados os seguintes documentos:

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1822813\_E1.pdf (10/10/2022)

Cronograma\_Projeto\_Plataforma.pdf (10/10/2022)

Oficio\_098\_2022\_alteracao\_pesquisador\_Camila\_Cunha\_Abreu\_2330060.pdf (06/10/2022)

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.715.164

solicitacao.pdf (06/10/2022)

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.715.164

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1822813_E1.pdf	10/10/2022 21:05:29		Aceito
Cronograma	Cronograma_Projeto_Plataforma.pdf	10/10/2022 21:04:13	LAURA SILVEIRA MORIYAMA	Aceito
Declaração de concordância	Oficio_098_2022_alteracao_pesquisador_Camila_Cunha_Abreu_2330060.pdf	06/10/2022 11:57:53	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	solicitacao.pdf	06/10/2022 09:00:23	Camila Cunha de Abreu	Aceito
Outros	Carta_Resposta.doc	02/06/2020 16:30:35	Camila Cunha de Abreu	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TCC_modificacoes.pdf	02/06/2020 16:30:04	Camila Cunha de Abreu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_do_adolescente_maior_de_12_anos.pdf	02/06/2020 16:28:00	Camila Cunha de Abreu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_da_crianc_a_come_menos_de_12_anos.pdf	02/06/2020 16:27:03	Camila Cunha de Abreu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_adultos_e_responsaveis_legais.pdf	02/06/2020 16:26:42	Camila Cunha de Abreu	Aceito

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.715.164

Justificativa de Ausência	TCLE_adultos_e_respons_veis_legais.pdf	02/06/2020 16:26:42	Camila Cunha de Abreu	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	11/03/2020 12:15:26	Camila Cunha de Abreu	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO.pdf	09/03/2020 17:02:54	Camila Cunha de Abreu	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_residencia_medica.pdf	03/03/2020 11:47:16	Camila Cunha de Abreu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_da_crianca_com_menos_de_12_anos.pdf	26/02/2020 00:09:45	Camila Cunha de Abreu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_assentimento_do_adolescente.pdf	26/02/2020 00:09:04	Camila Cunha de Abreu	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.pdf	26/02/2020 00:08:51	Camila Cunha de Abreu	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 21 de Outubro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

## 7.2 Autorização das Editoras para inclusão dos artigos publicados

### 7.2.1. Artigo 1



**Pac-Man Ghost Sign In Bilateral Hypertrophic Olivary Degeneration**

**Author:** Camila Abreu-Silveira, Fabiano Reis, Egberto R. Barbosa, Laura Silveira-Moriyama©right=© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press on behalf of Canadian Neurological Sciences Federation

**Publication:** Canadian Journal of Neurological Sciences

**Publisher:** Cambridge University Press

**Date:** May 19, 2023

Copyright © 2023, Cambridge University Press

**Creative Commons**

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

### 7.2.2. Artigo 2

18/01/2025, 16:56
RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Jan 18, 2025

---

This Agreement between Camila Abreu-Silveira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5952061422049
License date	Jan 18, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Movement Disorders Clinical Practice
Licensed Content Title	Comment on: A Case to Tear One's Hair Out: Trichotillomania in Wilson's Disease
Licensed Content Author	Laura Silveira-Moriyama, Egberto R. Barbosa, Camila Abreu-Silveira
Licensed Content Date	Nov 17, 2022
Licensed Content Volume	10
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	2
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic

18/01/2025, 16:56

RightsLink Printable License

Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of new work	EVIDÊNCIA DE MUNDO REAL SOBRE O MANEJO DA DOENÇA DE WILSON - EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIC
Institution name	UNICAMP
Expected presentation date	Feb 2025
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Camila Abreu-Silveira
Requestor Location	Mrs. Camila Abreu-Silveira Geraldo Ballone Street 1335  Campinas, Brazil
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

#### TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

#### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.

- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.

- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

## **WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS**

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

### **The Creative Commons Attribution License**

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

### **Creative Commons Attribution Non-Commercial License**

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

### **Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License**

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

### **Use by commercial "for-profit" organizations**

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library  
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

### 7.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Manifestações neurológicas da Doença de Wilson: avaliação dos pacientes acompanhados em um hospital universitário.**

**Investigadores:** Camila Abreu, Lauren da Matta, Marlone Cunha e Laura Moriyama  
**Número do CAAE:** 30459320.4.0000.5404

Você ou seu filho (a), \_\_\_\_\_, está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

**Justificativa e objetivos:** O objetivo geral é avaliar os pacientes com doença de Wilson acompanhados no Hospital das Clínicas da UNICAMP.

**Procedimentos:** Participando do estudo, você está sendo convidado a compartilhar com os pesquisadores os dados pessoais e informações relacionadas à história da doença, incluindo tratamentos, efeitos colaterais e resultados de exames laboratoriais, que serão obtidos via prontuário e com informações colhidas com o participante ou responsáveis. Também o convidamos a ser avaliado através de exame neurológico, durante consulta de rotina, de forma semelhante ao que já é realizado em suas consultas na UNICAMP. Não serão necessários coleta de exames laboratoriais ou comparecimentos adicionais ao hospital. Poderão ser realizados contatos telefônicos para coleta de dados complementares ao seu prontuário médico, apenas relacionados ao manejo da doença de Wilson.

**Desconfortos e riscos:** O paciente não deve participar deste estudo se houver qualquer descontentamento com o convite. Esta pesquisa envolve risco de quebra de sigilo e privacidade. No entanto, usaremos mecanismos para garantir a confidencialidade e anonimização dos dados dos participantes, não utilizando nomes, iniciais, informações postais, números de telefone, endereços eletrônicos, fotografias ou mesmo descrições morfológicas. Não há outros riscos previsíveis.

**Benefícios:** Não haverá benefício direto para o participante da pesquisa. Os resultados dessa pesquisa serão utilizados para elaboração de uma tese, a ser apresentada como requisito para conclusão de Mestrado em Ciências Médicas da UNICAMP, enriquecendo o conhecimento acerca desta condição em nosso serviço.

**Assistência integral e indenização:** Os participantes da pesquisa têm direito à assistência integral, gratuita e pelo tempo necessário frente a dano, sem qualquer restrição adicional, mesmo que não tenha sido estabelecido, efetivamente, onexo causal, e mesmo que estes sejam eventuais e não possam ser previstos. Ainda, os participantes da pesquisa têm direito à indenização em caso de ocorrência desses danos. A prestação de assistência imediata e acompanhamento do participante da pesquisa são de responsabilidade do pesquisador, do patrocinador do estudo e das instituições participantes, e o participante da pesquisa tem direito a essa assistência.

**Participação voluntária:** Sua participação neste estudo é completamente voluntária e

poderá desistir de seu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo para o paciente ou prejuízo na assistência sanitária que necessita. Os efeitos da desistência não se aplicam às pesquisas prévias que já foram realizadas. Decida participar ou não, isto não afetará de nenhuma maneira a assistência médica que o hospital lhe oferece..

**Sigilo e privacidade:** Você tem a garantia de que a identidade do participante será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, não será citado o seu nome ou o nome do seu filho(a). Como mencionado anteriormente, os achados de relevância clínica, que indiquem condutas específicas, serão registrados em prontuário e serão comunicados à equipe médica responsável pelo acompanhamento.

**Contato:** Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a Dra. Camila Cunha de Abreu, pelos telefones (19) 3521-2121 (Ramal 17754) ou (86) 99904-5886, ou pelo endereço R. Vital Brasil, 251 - Cidade Universitária, 13083-888, Campinas - SP - Brasil, Universidade Estadual de Campinas, Hospital das Clínicas.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; email: cep@fcm.unicamp.br.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

**Consentimento livre e esclarecido:** Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_

e-mail (opcional): \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL:

**Responsabilidade do Pesquisador:** Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## 7.4 Termos de Assentimento

### Termo de assentimento da criança com menos de 12 anos

#### Manifestações neurológicas da Doença de Wilson: avaliação dos pacientes acompanhados em um hospital universitário.

*O termo de assentimento não elimina a necessidade de fazer o termo de consentimento livre e esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.*

Você sabia que aqui no hospital os médicos que cuidam de você também fazem pesquisas para descobrir mais sobre as doenças? Você está sendo convidado a participar de uma dessas pesquisas!

Você faz acompanhamento no hospital, pois tem Doença de Wilson. O que é Doença de Wilson? É uma alteração na capacidade do corpo de eliminar o excesso do metal cobre! Você sabia que tem cobre no nosso corpo? Quando não eliminamos o excesso, ele se acumula em alguns órgãos, entre eles, o cérebro.



Para jogar fora esse cobre e ficar bem, você precisa tomar algumas medicações.



Quando o remédio não está correto, quem tem Doença de Wilson pode sentir que o corpo não está obedecendo muito bem, fazendo movimentos que não planejou, ou com dificuldade de fazer um movimento que quer muito.

A nossa pesquisa quer saber quando e como foi descoberto que você tinha essa doença. Também queremos saber quais remédios você já utilizou e porque usou cada um deles.

Para isso, vamos buscar dados no prontuário, complementando informações com você e sua família. Também examinaremos você, da mesma forma que você é examinado nas consultas.



Não precisa coletar novos exames!

Você e sua família podem deixar a pesquisa em qualquer momento.

Caso aconteça algo errado, ou se tiver qualquer dúvida, você pode procurar a Dra. Camila Cunha de Abreu, pelos telefones (19) 3521-2121 (Ramal 17754) ou (86) 99904-5886.

Eu, \_\_\_\_\_, aceito participar da pesquisa Manifestações neurológicas da Doença de Wilson: avaliação dos pacientes acompanhados em um hospital universitário. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar chateado comigo. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma folha como essa com as assinaturas originais deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do menor: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

## Termo de assentimento do adolescente (maior de 12 anos)

### Manifestações neurológicas da Doença de Wilson: avaliação dos pacientes acompanhados em um hospital universitário.

*O termo de assentimento não elimina a necessidade de fazer o termo de consentimento livre e esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.*

Você, \_\_\_\_\_, está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

O objetivo geral da pesquisa é avaliar os pacientes com doença de Wilson acompanhados no Hospital das Clínicas da UNICAMP. Vamos analisar o prontuário de todos os que concordarem em participar, para coletar algumas informações. Queremos saber quando e como foi realizado o seu diagnóstico, quais medicações você já utilizou e porque usou cada uma delas. Também desejamos realizar um exame neurológico em você, semelhante àquele que o médico neurologista faz todas as vezes que você tem consulta no Hospital das Clínicas. Não serão necessários outros procedimentos.

Você não é obrigado a participar e, inclusive, pode deixar a pesquisa a qualquer momento. Se você não desejar participar, não há nenhum problema e seu acompanhamento na UNICAMP vai continuar normalmente. Caso aconteça algo errado, ou se tiver qualquer dúvida, você pode procurar a Dra. Camila Cunha de Abreu, pelos telefones (19) 3521-2121 (Ramal 17754) ou (86) 99904-5886.

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa Manifestações neurológicas da Doença de Wilson: avaliação dos pacientes acompanhados em um hospital universitário. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir sem qualquer problema. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do menor: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_.

## 7.5 Escore de Leipzig<sup>13</sup>

### A scoring system for the diagnosis of Wilson disease

Symptoms	
KF-rings (slit lamp examination)	2
Present	0
Absent	
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI*)	2
Present	0
Absent	1
	0
Coombs negative haemolytic anaemia (+ high serum copper)	0
Present	1
Absent	2
Laboratory tests	2
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Normal	-1
1-2x ULN	1
>2x ULN	2
Normal, but >5x ULN one day after challenge with 2x0.5g D-penicillamine	0
Liver copper quantitative (**)	1
Normal	0
Up to 5x ULN	1
>5x ULN	2
Rhodanine pos. hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)	4
Absent	1
Present	0
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay, normal: >20 mg/dL <sup>***</sup> )	
Normal	

10-20 <10 Mutation analysis Disease causing mutations on both chromosomes Disease causing mutations on one chromosome No disease causing mutation detected Total score (not available: scores 0) Assessment of the WD-diagnosis score 4 or more: diagnosis of Wilson disease highly likely 2-3: diagnosis of Wilson disease probable, do more investigations 0-1: diagnosis of Wilson disease unlikely	

\*Detailed MR-imaging or EEG studies are only needed, if neurologic symptoms cannot be excluded with certainty by clinical-neurological examination.

\*\*Liver biopsy is not mandatory for diagnosis and evaluation of neurologic patients. Histopathological assessment of liver was considered to be important for clinical research protocols.

\*\*\*Other values may apply when ceruloplasmin is measured by the oxidase assay. ULN, upper limit of normal; KF, Kayser-Fleischer.