

## **PORTARIA Nº 848, DE 5 DE DEZEMBRO DE 2011**

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

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

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação e posologia;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 9, de 10 de março de 2010;

Considerando a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - RDC/ANVISA Nº 28, de 9 de maio de 2008; e

Considerando a avaliação do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º - Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE WILSON.

§ 1º - O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Doença de Wilson, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

§ 2º - É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele previsto.

§ 3º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Doença de Wilson, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º - Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 3º - Fica revogada a Portaria SAS/MS Nº 844, de 31 de outubro de 2002.

**HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR**

## ANEXO

### Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

#### Doença de Wilson

#### 1 - METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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

Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia "Hepatolenticular Degeneration" [Mesh] limitada a Humans, Clinical Trial. Das 40 referências encontradas, apenas 1 ensaio clínico foi evidenciado. Na base Cochrane, utilizou-se a expressão Hepatolenticular Degeneration. Meta-análise sobre doença de Wilson não foi encontrada.

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

#### 2 - INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética com manifestações clínicas consequentes a um defeito no metabolismo do cobre, o que leva a seu acúmulo. Descrita pela primeira vez por Kinneer Wilson(1) em 1912, caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva. O gene envolvido é o ATP7B, situado no braço longo do cromossomo 13. Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos é homozigoto para a doença; os heterozigotos não a desenvolvem, não necessitando, portanto, ser tratados. O gene ATP7B, contido em uma área do DNA de aproximadamente 80 kb, contém 22 éxons transcritos em um RNA mensageiro de aproximadamente 7,8 kb que tem alta expressão no fígado. Existem diversos tipos de mutações neste gene que podem causar a DW(2).

A absorção de cobre proveniente da dieta excede as quantidades diárias necessárias. Sua excreção pelos hepatócitos na bile é essencial para a manutenção da homeostase deste metal(3). Aparentemente o produto do gene ATP7B está presente no sistema de Golgi e é fundamental para o transporte de cobre através das membranas das organelas intracelulares. Ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa acúmulo do metal na DW(2).

Ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado e contém 6 átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intracelular acarreta diminuição na incorporação de cobre na ceruloplasmina. Acredita-se que a ausência de cobre na ceruloplasmina deixe a molécula menos estável, sendo o motivo pelo qual o nível circulante desta glicoproteína nos pacientes com DW está reduzido(2).

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, ocorre liberação de cobre na circulação, elevando-se o nível de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina. Este cobre circulante deposita-se em tecidos extra-hepáticos. Um dos principais locais de deposição é o cérebro, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW(2).

As manifestações clínicas devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central(2), sendo extremamente variáveis(3). Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica, falência hepática e morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até cirrose descompensada. Alguns casos podem se apresentar como hepatite

fulminante (3). As manifestações clínicas do sistema nervoso central podem, em algumas situações, ser a forma de apresentação da doença. Os sinais e sintomas mais frequentes são anormalidades motoras similares às da doença de Parkinson, incluindo distonia, hipertonía, rigidez, tremores e disartria. Até 20% dos pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, muito variáveis, incluindo depressão, fobias, comportamento compulsivo, agressivo ou antissocial (3). A DW também pode causar dano renal (nefrocalcinose, hematuria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatiroidismo, artrite, artralhas, osteoartrose, miocardiopatias e arritmias.

O tratamento medicamentoso e transplante hepático são as opções terapêuticas. Também deve ser adotada dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença. Os alimentos com quantidade mais elevada de cobre são frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, cogumelos e soja (3). Contudo, a dieta isoladamente não é suficiente para o tratamento.

O transplante deve ser reservado para pacientes com doença hepática terminal ou fulminante (2,3).

O tratamento medicamentoso é baseado na administração de quelantes e sais de zinco (4). Os quelantes são penicilamina(5), dimercaprol (british anti-Lewisite - BAL), trientina (6,7) e tetratiomolibdato. Agem removendo e detoxificando o cobre intra e extracelular. BAL não é usado por ter inúmeros efeitos adversos; tetratiomolibdato não está registrado no Brasil. Um terço dos pacientes em uso de penicilamina desenvolve efeitos adversos que justificam substituí-la por trientina (8,9). Os sais de zinco diminuem a absorção intestinal de cobre (10).

Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes, associados ou não aos sais de zinco, para a remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção deste excesso pelos quelantes, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo do metal (11). Contudo, esta conduta não é uniforme, pois há relatos na literatura de casos de piora neurológica e de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento causadas pela interrupção dos quelantes (5).

### 3 - DIAGNÓSTICO

A DW deve ser especialmente considerada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais, nos com doença psiquiátrica atípica e naqueles com hemólise inexplicada ou com manifestação de doença hepática sem outra causa aparente (2). O diagnóstico é feito pela soma dos achados clínicos e laboratoriais. São indicativos da doença, entre outros, a presença de anéis de Kayser-Fleisher na córnea, níveis de ceruloplasmina sérica baixos, concentração hepática de cobre elevada (acima de 250 mcg/g de tecido hepático seco) e excreção urinária de cobre elevada (cobre urinário basal de 24 horas acima de 100 mcg) (2,12).

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

- E83.0 Distúrbios do metabolismo do cobre

### 5 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com características que perfaçam quatro ou mais pontos da seguinte tabela:

SINTOMAS E SINAIS	PONTOS
Anel de Kayser-Fleisher (exame por lâmpada de fenda) Presente Ausente	20
Sintomas neuropsiquiátricos sugestivos (ou ressonância magnética)	20

cerebral típica) Presente Ausente	
Anemia hemolítica - teste de Coombs negativo Presente Ausente	10
TESTES LABORATORIAIS	
Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda) Normal 1-2x o limite superior da normalidade (LSN) Mais de 2x LSN Normal, mas mais de 5x LSN após estímulo com 2 x 0,5 g de D-penicilamina	0122
Cobre hepático quantitativo Normal Até 5x LSN Mais de 5x LSN	-112
Rodanina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não for disponível) Ausente Presente	01
Ceruloplasmina sérica (por nefelometria, normal > 20 mg/dl) Normal 10-20 Menor de 10	012
ANÁLISE DE MUTAÇÕES	
Doença causada por mutações em ambos os cromossomos Doença causada por mutação em um cromossomo Nenhuma mutação detectada causadora de doença	410

## 6 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

## 7 - CASOS ESPECIAIS

O uso de quelantes em gestantes deve contemplar a relação risco-benefício, pois a interrupção do tratamento durante a gestação pode ter efeitos deletérios na saúde materna(8). A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses 6 vezes superiores às maiores doses recomendadas para uso humano. Caso se opte por seu uso, as doses não devem ir além de 1 g/dia, sugerindo-se não ultrapassar 500 mg/dia durante o segundo e os dois primeiros meses do terceiro trimestre(2). Devem ser utilizados 250 mg/dia nas últimas 6 semanas de gestação. Em casos de parto cesáreo, deve-se manter a dose até a cicatrização completa da ferida operatória(2).

Em razão dos efeitos teratogênicos dos quelantes, alguns autores (14) têm sugerido o uso de zinco durante a gestação; outros sugerem a manutenção dos quelantes nas doses preconizadas abaixo, pelo risco do desencadeamento de anemia hemolítica ou de insuficiência hepática aguda com a interrupção do tratamento. Em razão disso, fica a critério médico optar pelo medicamento que considere menos arriscado para o caso.

## 8 - TRATAMENTO

O tratamento de escolha da DW é o medicamentoso, que deve se manter até quando dele o doente se beneficie. O transplante hepático, que tem a vantagem de corrigir o defeito metabólico subjacente, deve ser reservado como terapia alternativa em casos graves, terminal ou fulminante, ou refratários. Pode ser realizado com quelantes que promovem a excreção renal de cobre depositado em excesso nos tecidos e com medicamentos que diminuem a absorção intestinal de cobre. A escolha entre eles depende de

manifestações clínicas, laboratoriais ou histológicas de atividade da doença. Se presentes, o tratamento com quelantes deve ser priorizado; se ausentes, o tratamento visando à diminuição da absorção de cobre pode ser suficiente. Pacientes com DW também devem ser orientados a manter uma dieta com baixas quantidades de cobre e, quando utilizada a penicilamina, recomenda-se a utilização simultânea de 25 mg/dia de piridoxina a fim de evitar a deficiência desta vitamina.

## TRATAMENTO COM QUELANTES

Penicilamina e trientina são os quelantes disponíveis para o tratamento da DW(2,3,8) por sua comprovada eficácia. As manifestações neurológicas de alguns pacientes podem piorar após o início da administração de penicilamina devido à realocação dos depósitos de cobre, podendo haver recuperação da piora inicial com a continuidade do uso (3,9). Até 30% dos pacientes em uso de penicilamina desenvolvem efeitos adversos que impedem a manutenção do tratamento com o medicamento. Desta forma, sugere-se priorizar a trientina.

## TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS QUE DIMINUEM A ABSORÇÃO INTESTINAL

O acetato de zinco age induzindo a produção de metalotioneína, um quelante de metais com maior afinidade com o cobre do que com o zinco. Após quelado, o cobre presente no tubo digestivo não pode ser absorvido e é eliminado pelas fezes. Como há secreção salivar e gástrica de cobre, pode ocorrer balanço negativo de cobre também com este tratamento. Tem sido utilizado como terapia de manutenção em casos diagnosticados por rastreamento em uma fase subclínica para evitar o reacúmulo de cobre nos que já responderam à penicilamina ou para potencializar os quelantes em pacientes sem adequada resposta terapêutica, principalmente em casos neuropsiquiátricos. Também pode ser uma opção para os intolerantes à penicilamina. Em uma série de casos com 17 pacientes tratados com acetato de zinco e com seguimento médio de 14 anos, os com manifestações exclusivamente neurológicas mostraram melhor resposta ao tratamento apenas com acetato de zinco em comparação aos com manifestações hepáticas, especialmente moderadas ou graves. Desta forma, a terapia inicial com acetato de zinco pode ser considerada para pacientes apenas com manifestações neurológicas ou manifestações hepáticas leves(11). Inexiste apresentação comercial disponível do acetato de zinco, podendo ser ele produzido em farmácias de manipulação.

### 8.1 - FÁRMACOS

- Penicilamina: cápsulas de 250 mg.
- Trientina: cápsulas de 250 mg.
- Piridoxina: comprimidos de 50 mg ou solução oral de 1 mg/ml e 10 mg/ml.

### 8.2 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Penicilamina - deve-se iniciar com 250 mg/dia, aumentando-se a dose em 250 mg/dia semanalmente (8) até 1.000 a 1.500 mg/dia, dividida em 2 a 4 administrações diárias(3) sempre em jejum (1 hora antes ou 2 horas após as refeições).

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

Na fase de manutenção, usualmente 4 a 6 meses após o início do tratamento, a dose pode ser reduzida para 750 a 1.000 mg/dia, dividida em duas administrações.

- Piridoxina - 25 mg/dia concomitantemente à penicilamina.

- Trientina - deve-se iniciar com dose de 500 a 700 mg/dia para crianças e de 750 a 1.000 mg/dia para adultos, em 3 a 4 doses diárias (250 mg de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas). As doses máximas permitidas são de 1.500 mg/dia para crianças e de 2.000 mg/dia para adultos. O medicamento deve ser sempre tomado em jejum.

- Acetato de zinco - deve-se iniciar com dose de 170 mg (50 mg de zinco elementar) a cada 8 horas. Preferencialmente, deve ser usado pelo menos 1 hora antes ou 1 hora após as refeições, o que, em alguns casos, ocasiona sintomas dispépticos. Nestas situações, sugere-se que o medicamento seja tomado junto às refeições, mas deve-se titular a necessidade de aumento de dose pela medida do cobre sérico livre(3).

### 8.3 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da DW deve ser contínuo e ininterrupto. O principal fator para o sucesso terapêutico é a adesão adequada ao esquema medicamentoso proposto(2). Alguns pacientes desenvolvem reação febril, com rash cutâneo e proteinúria nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento com penicilamina, estando, nesta eventualidade, indicada a sua interrupção. Em alguns casos, é possível retomar a penicilamina com doses menores associadas a corticosteroide. Não havendo melhora, pode ser necessária a troca para acetato de zinco. Ao longo do tratamento com penicilamina também podem ocorrer proteinúria, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótica, síndrome de Goodpasture, síndrome miastênica, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, reações alérgicas com febre, artralgias e linfadenopatia generalizada. Em todas estas situações, a penicilamina deve ser substituída por um medicamento alternativo(3), trientina ou acetato de zinco, conforme o caso.

Os pacientes que, após o início do uso de quelantes, estiverem com cobre urinário de 24 horas abaixo de 500 mcg/dl associado a cobre sérico livre abaixo de 10 mcg/dl, podem ter a dose de quelante reduzida ou substituída por doses de manutenção de acetato de zinco, sendo mantida a monitorização com cobre sérico livre para certificação da adesão à prescrição do medicamento e da dieta. Com a interrupção dos quelantes, pode haver casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento.

### 8.4 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

## 9 - MONITORIZAÇÃO

O benefício do tratamento pode ser monitorizado pela avaliação da melhora dos sinais e sintomas clínicos e da adequada excreção de cobre urinário e redução de cobre sérico livre (não ligado à ceruloplasmina).

A dosagem de cobre urinário de 24 horas deve ser avaliada ao final do primeiro mês. São esperados valores acima de 2.000 mcg/dia para se considerar adequada a excreção urinária de cobre. Este valor começa a diminuir em aproximadamente 3 meses de uso do medicamento, após os quais a medida de cobre sérico livre passa a ser a principal medida da adesão ao tratamento. Com o uso adequado do medicamento, o cobre sérico livre deve ser menor do que 10 mcg/dl. Após o correto ajuste da dose, a monitorização pelo cobre sérico livre deve ser feita a cada 6 a 12 meses.

Não há indicação de repetição de biópsia hepática para monitorização do tratamento.

Devido aos potenciais efeitos adversos hematológicos e renais envolvendo o uso de penicilamina, recomenda-se, a critério médico, exame físico (incluindo exame da pele, linfonodos e temperatura corporal), exame qualitativo de urina, dosagem sérica de creatinina e hemograma completo com plaquetometria a cada semana no primeiro mês, a cada 14 dias nos primeiros 5 meses de tratamento e, após, mensalmente(9). A avaliação da função hepática (aminotransferases/transaminases - AST/TGO e

ALT/TGP -, bilirrubinas e fosfatase alcalina) deve ser realizada a cada 6 meses enquanto o paciente estiver em uso do medicamento.

A penicilamina deve ser interrompida se houver proteinúria acima de 1 g/dia, redução da depuração da creatinina endógena ou cilindros com hemácias ou leucócitos ao exame qualitativo de urina. É objeto de debate a suspensão da penicilamina com níveis menores de proteinúria, mas alguns autores preconizam sua suspensão a partir do momento em que 2 cruces de proteína sejam encontradas ao exame qualitativo de urina.(15)

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

## 10 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

## 11 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

## 12 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295.

2 - Roberts EA, Schilsky ML. AASLD PRACTICE GUIDELINES - Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-2111.

3 - Cox DW, Roberts EA. Wilson's Disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. pp.1104-1112.

4 - Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother* 1998;32(1):78-87

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

6 - Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1(8273):643-7.

7. Dubois RS, Rodgeron DO, Hambidge KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10(1):77-81

8 - Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. 18ª ed. Lexi-Comp Inc. 2009. pp.1247-1249.

9 - Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM et al. Worsening of neurological symptoms in patients with Wilson's disease with initial penicilamina therapy. *Arch Neurol* 1987;44:490.

10 - Sturniolo GC, Mestriner C, Irato P, Albergoni V, Longo G, D'Inca R. Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients. Am J Gastroenterol 1999;94(2):334-8.

11- Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. Hepatology. 2009 Nov;50(5):1442-52

12 - Martins Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. Hepatology 1992;15:609-615.

13 - 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;23:139-142.

14 - Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. Hepatology 2000;31:364.

15 - Kaplan, MM. Treatment of Wilson Disease. In: Up-ToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010

#### TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE PENICILAMINA E TRIENTINA

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de penicilamina e trientina indicadas para o tratamento da doença de Wilson.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento da expectativa de vida;
- diminuição da sintomatologia com melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso dos medicamentos:

- há evidências de riscos ao feto com o uso da penicilamina; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- não se sabe ao certo os riscos ao feto com o uso da trientina; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- efeitos adversos da penicilamina - principais: reações alérgicas (coceira, vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago, diminuição ou perda do paladar, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue (que devem ser muito controladas), fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, visão borrada; mais raros: inflamação do pâncreas, inflamação dos pulmões, síndromes miastênicas (dificuldade para respirar, falar, mastigar, engolir, visão dupla e fraqueza nos músculos) e síndromes lúpicas (bolhas na pele, dor no peito e dor nas juntas), proteinúria e síndrome nefrótica;

- efeitos adversos da trientina ? principais: cansaço, fraqueza, dor no estômago, azia, alterações na pele, câibras, deficiência de ferro; casos mais graves incluem lúpus eritematoso sistêmico e distonias;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou a componentes da formulação;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) penicilamina

( ) trientina

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

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