Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro,
v10,2022/10
ISSN 2178-6925

A IMPORTANCIA DO ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL PRECOCE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM DOENÇA DE WILSON

THE IMPORTANCE OF EARLY NUTRITIONAL FOLLOW-UP OF PATIENTS DIAGNOSED WITH WILSON'S DISEASE

Fabrício Gomes de Macedo
Acadêmico do curso de Nutrição da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.
E-mail: fabriciomacedo822@gmail.com

Vinícius Soares Monteiro
Acadêmico do curso de Nutrição da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.
E-mail: viniciussacquafitness@gmail.com

Karine Rodrigues da Silva Neumann
Docente do curso de Nutrição da Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.
E-mail: krsnut@yahoo.com.br

Aceite 03/11/2022 Publicação 03/12/2022

Resumo

O presente estudo trata-se de pesquisa baseada em um levantamento bibliográfico qualitativo e descritivo, através de livros, artigos informativos e publicações em bases de dados científicas com o objetivo discorrer sobre a Doença de Wilson e mostrar a importância do acompanhamento nutricional precoce de pacientes com a doença para prevenir complicações. A Doença de Wilson é um distúrbio hereditário, de caráter autossômico recessivo, representado pelo ao acúmulo de cobre em vários órgãos como fígado, seguido de rins, cérebro e nos olhos, especificamente na córnea. O tratamento da doença é feito através da conciliação de dieta e medicamentos com objetivo de diminuir o nível de

cobre acumulado no organismo para ter melhoras no quadro patológico. O acompanhamento nutricional juntamente com o tratamento medicamentoso auxilia muito no tratamento da doença, aumentando a expectativa de vida e diminuindo a sintomatologia dos pacientes.

Palavras-chave: Doença de Wilson; Pacientes; Acompanhamento Nutricional

Abstract

The present study is a research based on a qualitative and descriptive bibliographic survey, through books, informative articles and publications in scientific databases with the objective of discussing Wilson's Disease and showing the importance of early nutritional monitoring of patients with the disease to prevent complications. Wilson's disease is a hereditary disorder of an autosomal recessive nature, represented by the accumulation of copper in various organs such as the liver, followed by the kidneys, brain and eyes, specifically in the cornea. The treatment of the disease is done through the conciliation of diet and medication in order to reduce the level of copper accumulated in the body to improve the pathological condition. Nutritional monitoring together with drug treatment helps a lot in the treatment of the disease, increasing life expectancy and reducing the symptoms of patients.

Keywords: Wilson's disease; patients; Nutritional Monitoring

1.Introdução

A Doença de Wilson (DW) é caracterizada pelo acúmulo de cobre no organismo, onde ocorre a alteração no transporte do cobre e depósito especialmente no próprio fígado, afetando também o cérebro, rins e córneas, esse distúrbio é hereditário, de caráter autossômico recessivo, ou seja, atingi homens e mulheres na mesma proporção e induzida pelo gene recessivo originado do cruzamento dos pais do indivíduo (SOBRINHO, 2021).

Estudos mostram que manifestações hepáticas, neurológicas e psiquiátricas são as características mais comuns apresentadas na DW. Seu diagnóstico, basicamente, consiste na análise dos níveis de ceruloplasmina e cobre séricos.

A DW quando não tratada pode ser fatal, diante disso, é importante que seja realizado o diagnóstico precoce, sendo considerada uma ferramenta vital.

O acompanhamento nutricional juntamente com o tratamento medicamentoso auxilia muito no tratamento da doença, aumentando a expectativa de vida e diminuindo a sintomatologia dos pacientes com Doença de Wilson.

Dessa forma, o presente estudo trata-se de pesquisa baseada em um levantamento bibliográfico qualitativo e descritivo, através de livros, artigos informativos e publicações em bases de dados científicas.

1.1 **Objetivo**

O presente estudo tem como objetivo discorrer sobre a Doença de Wilson e mostrar a importância do acompanhamento nutricional precoce de pacientes com a doença para prevenir complicações.

2. Revisão da Literatura

2.1. Doença de Wilson

De acordo com Matos et al. (2015), a Doença de Wilson (DW) é caracterizada acúmulo de cobre em vários órgãos como fígado (local onde é metabolizado), seguido de rins, cérebro e nos olhos, especificamente na córnea. Esse distúrbio é hereditário, de caráter autossômico recessivo.

Essa enfermidade rara atinge homens e mulheres na mesma proporção está associada à alteração no cromossomo do13 do gene ATP7B, que reduz promove a falta ou redução da ATPase que transporta o cobre, acumulando o mesmo no organismo (LIN, C.W; et al. 2010).

Matos et al. (2015) citam que devido a expressão fenotípica variada, o paciente pode se assintomático apesar as alterações como problemas na vesícula e

aumento das enzimas do fígado e evoluir para doença neuropsiquiátrica, cirrose e insuficiência hepática fulminante.

2.1.1 Diagnóstico

De acordo com Martins; Cartaxo (2014), os sintomas da doença na maioria das vezes apresentam manifestações na faixa etária de 5 a 35 anos. Existe pacientes com manifestações diferentes, pacientes com quadro assintomáticos, por isso a importância da investigação do histórico familiar. Outro ponto importante é que podem ser apresentadas alterações laboratoriais.

Delgadinho (2014) afirma que é importante encaminhar para o hospital as crianças que apresentarem alterações hepáticas que manifestam de forma aguda ou crônica. É importante ressaltar que esses pacientes apresentam além cobre livre, cobre hepático e urinário elevados, a ceruloplasmina baixa.

Segundo Sócio et al. (2010), os níveis de ceruloplasmina e cobre sérico no organismo são imprescindíveis para um diagnóstico preciso. Isso é muito importante pois assim será realizado um tratamento precoce, minimizando a doença, pois quando não é tratada podendo ser fatal.

A confirmação pela realização de testes genéticos é a maneira mais precisa para diagnosticar a doença, principalmente nas fases iniciais ou prodrômicas da doença, havendo história familiar positiva para DW. Exames de imagem como a ressonância magnética podem fornecer uma visão dos correlatos patológicos e anatômicos de sinais e sintomas clínicos e também auxiliam na confirmação diagnóstica (DALVI; PADMANABAN, 2014).

Ainda segundo os autores supracitados, em casos da doença na família os testes genéticos são a forma mais correta para conseguir diagnosticar a enfermidade na sua fase inicial. Um outro exame importante é a ressonância magnética.

2.1.2 Aspecto fisiopatológico

O cobre é um importante mineral, considerado como essencial pois está envolvido na defesa do organismo, na respiração celular, na biossíntese de neurotransmissores, na formação do tecido conjuntivo, entre outros. A homeostase de cobre no organismo ocorre devido a um conjunto de ATPases que são responsáveis pela absorção intestinal, transporte para fígado e cérebro e excreção na bile (WOOTON-KEE, C.R; et al. 2015).

Segundo Kaler (2013) a ATP7B desempenha seu papel fundamental no fígado, auxiliando tanto na excreção do cobre hepático para trato biliar, quanto no transporte de cobre incorporado pela ceruloplasmina. Na doença de Wilson ocorre uma mutação nesse gene que leva ao acúmulo de cobre principalmente no fígado.

De acordo com Sócio et al. (2010) a doença é caracterizada por uma sobrecarga de cobre no fígado, devido a redução da sua excreção na bile, manifestando desde o início da vida. Esse acúmulo de cobre se deve a alteração genética na ATP7B, responsável pelo transporte do cobre em todo organismo.

Esse acúmulo hepático de cobre promove ao órgão, podendo o paciente desenvolver uma hepatite aguda, crônica e até mesmo fulminante. O paciente também pode desenvolver cirrose hepática devido a fibrose do mesmo. É importante ressaltar que apesar do acúmulo primário do cobre ser no fígado, ele também se difunde para os tecidos através da circulação sanguínea (PRADO; FONSECA, 2004).

WU et al. (2015) complementa que esse acumulo de cobre nos tecidos resulta em um aumento do estresse oxidativo devido as reações químicas na célula que promovem danos celulares que são irreversíveis (WU et al., 2015).

SÓCIO et al. (2010) afirmam que uma outra característica da doença é a redução na síntese e função da ceruloplasmina está associada ao prejuízo no

transporte de cobre, pois para a produção da mesma o cobre é fundamental. Outro órgão afetado é o cérebro, pois também há nele um acúmulo de cobre. O excesso desse mineral leva a danos no cérebro (JIANG et al., 2015).

2.1. 3 Manifestações clínicas

O acúmulo de cobre característico da doença de Wilson promove alterações hepáticas, neurológicas e também distúrbios ósseos e musculares, podendo os sintomas iniciar entre 5 e 50 anos da doença, ou seja, muitos pacientes podem inicialmente serem assintomáticos (AGGARWAL; BHATT, 2013).

Existe um modelo que caracteriza as manifestações clinicas, hepáticas, neurológicas e psiquiátricas, as duas últimas apresentando os mesmos resultados (LO; BANDMANN, 2017).

Ala et al. (2007) cita que as manifestações iniciais da doença de DW são na maioria dos casos hepáticas, neurológicas e psiquiátricas, todas decorrentes de acumulação de cobre no organismo, que em suas totalidades representam 40%, 40% e 20% respectivamente.

Dentre as disfunções no sistema Nervoso Central podem ser citadas rigidez muscular, alterações psiquiátricas, aumento dos reflexos, além de ataxia e disfagia. É importante ressaltar que as alterações neurológicas são observadas com menor frequência na faixa etária pediátrica de 4 a 12 anos. É mais comum manifestações hepáticas que ocorrem de forma fulminante e crônica (MARTINS; CARTAXO, 2014).

Contudo, Ala et al. (2007) afirmam que os sintomas da doença hepática correm geralmente antes dos 20 anos de idade, e podem variar de paciente para outro, podendo ter um quadro assintomático ou progredir para uma cirrose descompensada ou uma hepatite fulminante.

De acordo com Machado (2008), diferente dos sintomas hepáticos, os sistemas neurológicos apresentam-se depois dos 20 anos. São citados tremores,

anormalidades na fala, resposta ocular anormal, contrações involuntárias dos músculos, dificuldade de deglutição e anormalidades psiquiátricas o que diminui progressivamente a capacidade intelectual do paciente.

Ala et al. (2007) afirmam que o paciente pode apresentar indisposição, anorexia, alteração do peso, icterícia, ascite, alteração sanguínea das transaminases, evoluindo a óbito antes mesmo de aparecer manifestações neurológicas e ter um diagnóstico preciso.

O acúmulo de cobre no cérebro pode levar o paciente a desenvolver sintomas neuropsiquiátricos, tremores, letargia, redução da memória, alteração de personalidade, entre outros (JIANG et al., 2015).

Ala et al. (2007) cita que distúrbios endócrinos e renais, arritmias e cardiopatias, hipoparatireoidismo, distúrbios oculares e dores articulares são mais raros dependendo de cada paciente.

De acordo com Pfeiffer (2004), o aumento dos níveis sanguíneos de cobre livre tem como consequências a anemia hemolítica, hipertensão portal, lesões na pele (hiperpigmentação) principalmente em membros inferiores.

2.1.4 Tratamento

Os primeiros tratamentos para a síndrome de Wilson surgiram nos anos 50, graças aos avanços nos estudos e pesquisas, pois, até então a doença era considerada fatal, atualmente a SW pode levar a incapacidades graves ou até mesmo à morte se não for diagnosticada e tratada corretamente, os tratamentos são sistêmicos e atuam na limitação do acúmulo de cobre no organismo (DELANGLE; MINTZ; CHELATION, 2018).

Prado; Fonseca (2004) afirmam que no geral o tratamento tem o intuito de eliminar o excesso de cobre, sendo o mesmo em adultos e em crianças a partir do

uso da medicação de quelantes, juntamente com a inibição da absorção de cobre pelo trato gastrointestinal com a administração de sais de zinco, sendo essa combinação uma prática terapêutica muito promissora.

De acordo com Brewer et al. (2006), para pacientes com SW porém assintomáticos, o tratamento inicial deve mantido com sais de zinco. Contudo em paciente sintomáticos o uso de penicilamina e o trientine tem efeito forte e age mais rápido no organismo. Apesar das controvérsias referentes ao uso da penicilamina existem controvérsias no uso de quelantes de cobres, por apresentar maior risco de piora no quadro neurológico além dos efeitos colaterais da droga no organismo.

É fundamental que após diagnóstico, os pacientes tenham uma dieta com baixa concentração de cobre, sendo fator essencial no início dos sintomas. Os alimentos que possuem excesso de cobre são: frutos do mar, cogumelos, chocolate, amêndoas, derivados de animais, como fígado e leguminosas (feijão, soja e café). Vale salientar que o tratamento somente com a dieta não é eficaz, para pacientes diagnosticado com doença hepática terminal ou fulminante é necessário o procedimento do transplante do fígado (European Association for the Study of the Liver, 2012).

Pode ser incluído no tratamento agentes quelantes de cobre ou sais de zinco. O zinco diferencia-se por reduzir a absorção intestinal de cobre e induz metalotioneínas (proteínas que tem como uma de suas funções a estocagem de materiais com regulação do metabolismo de cobre e zinco). O tratamento é feito pelos fármacos, que tem uso pela vida e pode ser necessário fazer um transplante de fígado, por motivos de não existir um tratamento curativo (WEISS; GOTTHARDT; KLEMM; MERLE; FERENCI-FOERSTER; SCHAEFER, 2018)

De acordo com Medici; Rossaro; Sturniolo (2007) pacientes com manifestações hepáticas passam a apresentar melhora clínica após 6 a 8 semanas de tratamento, podendo levar de 6 a 12 meses para que essa alteração seja percebida.

2.2 Acompanhamento nutricional precoce na Doença de Wilson

O acompanhamento nutricional precoce tem um papel fundamental no bem-estar do paciente, pois uma das manifestações clínicas está relacionada ao fígado, o que afeta diretamente o estado nutricional do paciente com Doença de Wilson. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002)

O acompanhamento nutricional precoce permite a avaliação de sinais e sintomas, história clínica pregressa, avaliação de achados bioquímicos, definição do estado nutricional e análise de inquérito alimentar, o que garante a prevenção e/ou diminuição do agravo das doenças. O nutricionista é o único profissional legalmente habilitado para fazer tal avaliação, sendo profissional de fundamental importância para o acompanhamento de portadores de Doença de Wilson.

Indivíduos portadores doença de Wilson apresentam alterações da função hepática, sendo por isso, de grande necessidade a triagem nutricional precoce. De posse das informações coletadas na avaliação nutricional, é possível montar uma estratégia alimentar para melhorar a qualidade de vida, minimizar sintomas e prevenir rápida progressão do quadro clínico (DELANGLE; MINTZ; CHELATION, 2018).

Os benefícios esperados com o tratamento da DW são aumento da expectativa de vida e diminuição da sintomatologia, com melhora na qualidade de vida. Nesse cenário, o tratamento nutricional apresenta relevância, devendo corroborar o tratamento medicamentoso. Destaca-se que a terapia nutricional da DW contempla minimizar a oferta de alimentos ricos em cobre (PRADO; FONSECA, 2004).

O tratamento da doença de Wilson é feito através da conciliação de dieta e medicamentos com objetivo de diminuir o nível de cobre acumulado no organismo para ter melhoras no quadro patológico. Existem medicamentos como o quelantes

que podem ser tomados, pois ele se junta ao cobre, para ser excretado pelo intestino e rins, como a Penicilamina, o Trietilenomelamina, a Vitamina E, e os sais de acetato de zinco (BIANCHINI; PENTEADO, 2007; BALL, 2007).

A dieta nutricional auxilia no tratamento, a mesma consiste em evitar alimentos ricos em cobre, tais como as vísceras (fígado e rins), frutos do mar, chocolate, café, amendoim, nozes, castanhas e amêndoas, cogumelos, grãos integrais, feijão e soja. O acompanhamento nutricional é de suma importância para o paciente, além de manter uma qualidade de vida saudável e podendo ajudar no controle evitando alimentos prejudiciais que aumenta de cobre no organismo (European Association for the Study of the Liver, 2012).

Dietas deficientes em cobre, pode ocasionar o atraso do início da doença Wilson ou até mesmo controlar o seu avanço. As dietas clínicas na prática são realizadas para limitar consumo de alimentos com alto teor de cobre, para não ter nível de adequação na dieta (OLIVEIRA; HENRIQUES; SANTOS, 2012).

Segundo Aggarwal; Bhatt (2018), no tratamento é indicado a restrição alimentar da ingestão de cobre, mesmo que ainda não seja um método satisfatório isoladamente, devendo-se evitar os alimentos ricos em cobre como: fígado, mariscos, chocolate, nozes, legumes, frutas secas e cogumelos.

Existem muitos fatores que podem afetar a concentração de cobre nos alimentos, podendo ser eles: condições do solo, localização geográfica, espécies, dieta, método no processamento e contaminação no processamento, deste modo existe grande dificuldade para ser avaliar a quantidade de cobre exato nos alimentos. Ao evitar o consumo de alimentos ricos em cobre pode-se evitar de ingerir aproximadamente 2 mg/dia, já evitar alimentos os moderados em cobre resultam em uma ingestão de aproximadamente 1mg/dia2 (OLIVEIRA; HENRIQUES; SANTOS, 2012).

A Tabela 1 mostra doses diárias de cobre consoante a idade, adequada para ser introduzida.

Tabela 1: Dose mg/dia Recomendada de Cobre

	DoseDiáriaRecomendadadeCobre
Lactantes Inferior a 6 mesesEntre6–12meses	 0.2 mg 0.22 mg
Crianças 1–3anos 4–8 anos 9–13 anos 14– 18 anos	 0.34 mg 0.44 mg 0.7 mg 0.89 mg
Adultos Superior a 19 anosMulheres grávidasMulheresa mamentar	 0.9 mg1 mg 1.3 mg

Fonte: Copper in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality" WHO, 2004

Existe uma importância cada vez maior no estudo da vitamina E devido as atividades que ela desempenhada no organismo, tais como agente antioxidante, envolvendo o atraso do envelhecimento e na proteção contra doenças crônicas não transmissíveis, como Parkinson, Alzheimer, câncer e doenças cardiovasculares e na Doença de Wilson (BRIGELIUS-FLOHÉ, R. et al. 2007).

A suplementação com a vitamina E tem sido estudada em pacientes com Doença de Wilson, por desempenhar um papel no tratamento coadjuvante, pois está associada à melhora dos sintomas da paciente (OLIVEIRA; HENRIQUE; SANTOS, 2011)

A Vitamina E é a denominação genérica de oito compostos lipossolúveis, cada um dos quais com atividades biológicas específicas, sendo que o α-tocoferol é o mais potente antioxidante (BIANCHINI; PENTEADO, 2007; BALL, 2007).

Segundo Munteanu; Zingg; Azzi (2007), a vitamina E é fundamental para prevenir o dano oxidativo celular pela inativação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. Com seu poder antioxidante são debatidas as propriedades não antioxidantes como modulação da indicação celular além de minimizar os sintomas da DW.

A vitamina E se desenvolve naturalmente em origem vegetal, especialmente nos vegetais verdes escuros, em sementes oleaginosas, em óleos vegetais e no germe de trigo. Contudo a decorrência natural dos isômeros da vitamina E diferencia-se entre os vegetais, além disso, pode ser encontrada em alimentos de origem animal, como gema de ovo e fígado (SETIADIA, 2007).

De acordo com Hambidge et al. (2008), o zinco importante mineral que é encontrado e distribuído em todo o corpo humano, com pequenas quantidades que podem variar de 1,5g a 2,5g. A deficiência desse mineral está associada quadros patológicos graves, que se desenvolve devido a deficiência alimentar do mesmo, e da presença dos compostos quelantes nos alimentos, distúrbios no método de absorção gastrointestinal ou aumento na excreção urinária, como ocorre na Doença de Wilson. Recomenda-se o consumo diário de ingestão (RDI) do zinco seja de 11mg/dia para homens e 8 mg/dia para mulheres adultas, podendo ainda haver a necessidade de aumentar a quantidade em determinadas fases da vida, como na gestação, infância, puberdade e senilidade.

As principais fontes alimentares do zinco estão presentes nas carnes bovinas, peixes, aves, leite, queijos, frutos do mar, cereais de grãos integrais, gérmen de trigo, feijões, nozes, amêndoas, castanhas e semente de abóbora. As fontes de origem animal são as mais recomendadas com relação ao conteúdo protéico e biodisponibilidade. Já as de origem vegetal contêm filatos, fibras e oxalatos, intervindos de forma negativa na aplicação do mineral pelo organismo, prejudicando a absorção. (DOMENE et al. 2008, p.161-167).

3. Considerações Finais

A Doença de Wilson é um distúrbio hereditário, de caráter autossômico recessivo. Surge devido ao acúmulo de cobre em vários órgãos, principalmente no fígado local onde é metabolizado, podendo afetar os rins, cérebro e olhos, especificamente na região da córnea.

A doença manifestar - se desde o início da vida com a sobrecarga de cobre no fígado, devido a redução da sua excreção na bile, podendo em muitos casos levar a uma hepatite aguda, crônica e até mesmo fulminante.

O acompanhamento nutricional é de extrema importância após o paciente ser diagnosticado. É importante ressaltar que a dieta por si só não irá curá-lo, mas, contudo, é fundamental para evolução no tratamento e também para evitar piora no quadro clinico do paciente.

Cabe ao Nutricionista fazer uma avaliação nutricional detalhada, elaborar um planejamento dietético adequado, com a finalidade de limitar os alimentos com alto conteúdo do mineral e não para alcançar um nível específico de cobre na dieta.

Em suma, para sucesso no tratamento da Doença de Wilson o paciente deve conciliar a dieta clínica com o uso de medicamentos a fim de diminuir o nível de cobre acumulado no organismo para ter melhoras no quadro patológico e ter melhor qualidade de vida.

Referências

AGGARWAL, A.; BHATT, M. **Advances in treatment of Wilson disease**. Tremor and Other Hyperkinet Movements, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840318/. Acesso em: 20. mar. 2022.

ALA, A. *et al*. **Wilson's disease**. The Lancet. 2007; 369: 397-408. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2. Disponível em:

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60196-2/fulltext. Acesso em: 1. mai. 2022.

AMADEI, J. R. P.; FERRAZ, V. C. T. **Guia para elaboração de referências**: ABNT NBR 6023:2018. Bauru, 2019. 54 p. Disponível em: https://usp.br/sddarquivos/aulasmetodologia/abnt6023.pdf. Acesso em: 18.jun 2022.

BREWER, G.J, *et al*. **Treatment of Wilson Disease With Ammonium Tetrathiomolybdate**. Comparison of Tetrathiomolybdate and Trientine in a Double - blind Study of Treatment of the Neuro logic Presentation of Wilson Disease. Arch Neurol. 2006.Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6183178/. Acesso em: 29. mai. 2022.

BALL, G.F.M. **Vitamin E**. In: Bioavailability and analysis of vitamin in foods. London: Chapman & Hall; 1998. P.195-239. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732007000500008&script=sci_arttext. Acesso em: 12. abr. 2022.

BIANCHINI, R, PENTEADO, M.V.C. **Vitamina E**. *In*: Vitaminas: aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos. Barueri: Manole; 2003. p.23-164. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732007000500008&script=sci_arttext. Acesso em: 13. abr. 2022.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R. et al. **The European perspective on vitamin E**: current knowledge and future research. Am J Clin Nutr. 2002; 76(4):703-16.
DALVI, A.; PADMANABAN, M. **Wilson's disease:** etiology, diagnosis, and treatment. Disease a Month, Elsevier, v. 60, n.9, p.450-459, 2014.

DELANGLE, P., MINTZ E. **Chelation Therapy In Wilson's Disease**: From d-penicillamine to the design of selective bioinspired intracellular cu(i) chelators. Dalton Trans. 2012; 41: 6359- 70. DOI: 10.1039/c2dt12188c. Disponível em: https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/dt/c2dt12188c. Acesso: 24. mai. 2022.

DOMENE, S. M. A; PEREIRA, T.C.; ARRIVILLAGA, R. K. **Estimativa da disponibilidade de zinco em refeições com preparações padronizadas da alimentação escolar do município de Campinas**. Rev. Nutr., v.21, n.2, p.161-167, 2008.Disponível em: https://www.scielo.br/j/rn/a/gKNZ56R9jSsMb758zy7wmSd/abstract/?lang=pt. Acesso em: 24. mai. 2022.

EASL - European Association for the Study of the Liver. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Wilson's disease. Journal of Hepatology, vol. 56, p. 671-685, 2012.Disponível em: https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00812-9/fulltext. Acesso em: 28. mai. 2022.

GAETKE, L. M., CHOW-JOHNSON, H. S., & CHOW, C. K. (2014). **Copper: toxicological relevance and mechanisms.** Archives of toxicology, 88(11), 1929-1938. 2014.Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25199685/. Acesso em: 02.abr.2022.

HAMBIDGE, MICHAEL K.; MILLER LELAND V.; WESTCOTT, JAMIE E. *et al*. **Dietary Reference Intakes for Zinc May Require Adjustment for Phytate Intake Based upon Model Predictions**. J. Nutr. v.138, p.2363–2366, 2008.Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635502/. Acesso em: 28.mar.2022.

KALER, S. G. "**Inborn errors of copper metabolism**." Handbook of clinical neurology 113:1745, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214864/. Acesso em: 28.mai.2022.

LIN CW, ER TK, TSAI FJ, LIU TC, SHIN PY, CHANG JG. **Development of a high-resolution melting method for the screening of Wilson disease-related ATP7B gene mutations**. Clin Chim Acta. 2010;411(17-18):1223-31. Disponível em: https://europepmc.org/article/med/20465995. Acesso em: 20.mai.2022.

MACHADO, A. A. C. **Manifestações neurológicas na Doença de Wilson**: estudo clínica e correlação genotípicas. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2008.Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-12012009-141218/publico/Alexandreacmachado.pdf. Acesso em: 28.mai.2022.

MARTINS, M. M. C.; CARTAXO, C. G. B. **Doença De Wilson**: Diagnóstico Precoce e Evolução Neurológica. Universidade de João Pessoa, 2014.

MATOS, C. *et al*. **Elevação das enzimas hepáticas, persistente e assintomática, como forma de apresentação da doença de Wilson em idade pediátrica**. Nascer e Crescer. Vol. XXIV, n°2, pag. 56-63. 2015.Disponível em: https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____2346::ba0b3db507edcf74270ac58641f69b04. Acesso em: 18. Mai. 2022.

MEDICI, V.; ROSSARO, L.; STURNIOLO, G C. **Wilson disease-a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up**. Digestive and liver disease, V.39, P. 601-609, 2007. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382611/. Acesso em: 21.mai.2022.

MEYDANI M. **Effect of functional food ingredients**: vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. Am J Clin Nutr. 2000; 71(6 Suppl):1665S0-68S.Dispnível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10837312/. Acesso em: 18. Mai. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria SAS/MS nº 844**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Doença de Wilson. Penicilamina, trientina e acetato de zinco. Brasília: Ministério da Saúde.2002. p. 261-5. Disponível em: https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1332008798Doenca%20Wilson.pdf. Acesso em: 18. Mai. 2022.

MUNTEANU A, ZINGG JM, AZZI A. **Anti-atherosclerotic effects of vitamin E**: myth or reality. J Cell Mol Med. 2004; 8(1):59-76.Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15090261/. Acesso em: 11 abr. 2022.

OLIVEIRA, D.R.; HENRIQUES, M. C.C.; SANTOS, L. **Terapia nutricional na Doença de Wilson**. REV BRAS NUTR CLIN 2012; 27 (2): 132-40. Disponível em: http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/Artigo-10-2-2012.pdf. Acesso em: 15.mai. 2022.

PFEIFFER, R.F. **Wilson´s Disease**. *In*: Watts Rl, KOLLER WC, editors. Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice . New York : McGraw - Hill; 2004. p.779-97.

PRADO, A. L. C.; FONSECA, D. C. B. R. P. da. **Uma Revisão Sobre a Doença de Wilson**: Relato de Caso. Saúde, Vol 30 (1-2): 69-75, 2004. Disponível em : https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/6396. Acesso em: 11.abr. 2022.

SETIADIA, D.H. **Vitamin E models**. Shortened side chain models of a, b, g and d tocopherol and tocotrienol: a density functional study. J Mol Struct. 2003; 637:11_26.Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/229231771_Vitamin_E_models_Shortened_sidechain_models_of_a_b_g_and_d_tocopherol_and_tocotrienol_-_A_density_functional_study. Acesso em: 22. mai. 2022.

SOBRINHO, J. Q. S. **Estudo das alterações neurológicas centrais e periféricas em pacientes com doença de Wilson em um hospital universitário do estado do Ceará**. 2021. 175 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.Disponivel em: https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/60405?locale=en. Acesso em: 15.mai.2022.

SÓCIO, S. de A. *et al*. **Doença de Wilson em crianças e adolescentes**: diagnóstico e tratamento. Rev Paul Pediatr; 28(2):134-40. 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rpp/a/49WD4XQp5H8zJVGq4kgVsgp/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 18.mai 2022.

WEISS K. H., GOTTHARDT D. N., 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; 140: 1189-98.Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508510018792. Acesso em: 1. jun. 2022.

WOOTON-KEE, C.R; et al. **Elevated copper impairs hepatic nuclear receptor function in Wilson's disease**. J Clin Invest 2015; 125:3449-60; PMID:26241054; Disponível em : http://dx.doi.org/10.1172/JCI78991. Acesso em: 15. mai. 2022.

WILSON, A K. **Progressive lenticular degeneration**: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain, v.34, n. 4, p. 295-507, 1912.
WU, F., WANG, J., PU, C., QIAO, L., JIANG, And C. **Wilson's disease**: a comprehensive review of the molecular mechanisms. International journal of molecular sciences, 16(3), 6419-6431.2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4394540/. Acesso em: 30. mai. 2022.