

DOENÇA DE WILSON: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E ABORDAGEM OFTALMOLÓGICA

André Luiz Dornelas Marques Júnior¹
Mariana Superbi Ferreira Barros²
Renata de Souza Machado Paupério³
João Victor Carvalho Sousa⁴

RESUMO: Introdução: A Doença de Wilson é uma desordem genética rara que resulta na acumulação excessiva de cobre no organismo, afetando diversos sistemas, especialmente o fígado e o sistema nervoso central. O diagnóstico precoce é crucial, pois a progressão da doença pode levar a complicações severas, incluindo hepatite, cirrose e manifestações neurológicas. A abordagem oftalmológica se destaca na identificação de anéis de Kayser-Fleischer, um dos principais sinais clínicos. O manejo da Doença de Wilson envolve uma combinação de terapias medicamentosas e intervenções dietéticas, visando controlar os níveis de cobre e prevenir a progressão da doença. Objetivo: Explorar os aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e abordagem oftalmológica da Doença de Wilson, com foco nas intervenções mais eficazes e nas novas diretrizes emergentes nos últimos anos. Metodologia: Utilizou-se o checklist PRISMA para a condução da revisão sistemática. As bases de dados pesquisadas incluíram PubMed, Scielo e Web of Science, com um enfoque em artigos publicados na última década. Os cinco descritores utilizados foram “Doença de Wilson”, “cobre”, “diagnóstico”, “tratamento” e “abordagem oftalmológica”. Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos revisados por pares, artigos focando na Doença de Wilson em humanos e publicações que apresentaram dados sobre a abordagem oftalmológica. Os critérios de exclusão eliminaram revisões não sistemáticas, artigos em idiomas diferentes do português e inglês, além de estudos que não abordaram o tratamento da doença. Resultados: Os resultados indicaram que o diagnóstico precoce da Doença de Wilson, por meio de exames clínicos e laboratoriais, é vital. A terapia medicamentosa, com agentes quelantes como a penicilamina, mostrou-se eficaz na redução dos níveis de cobre. Além disso, a abordagem oftalmológica revelou-se essencial na detecção de sinais clínicos, como os anéis de Kayser-Fleischer, que ajudam a confirmar o diagnóstico e monitorar a progressão da doença. Conclusão: A Doença de Wilson requer uma abordagem multidisciplinar, integrando diagnósticos precoces, tratamentos adequados e vigilância oftalmológica. A literatura recente reforçou a importância do manejo contínuo e do acompanhamento rigoroso para prevenir complicações severas, destacando a relevância das intervenções terapêuticas em diversos níveis de cuidado.

Palavras-chave: Doença de Wilson Cobre. Diagnóstico Tratamento e Abordagem oftalmológica.

¹Médico. Instituto de Olhos Ciências Médicas IOCM.

²Médico. Faculdade de Minas- FAMINAS BH.

³Médico. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais -PUC MG.

⁴Médico. Universidade de Uberaba – Uniube.

INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson é uma condição genética rara que resulta na acumulação excessiva de cobre no organismo, levando a sérias consequências para a saúde. A detecção precoce dessa doença é essencial, pois a progressão não tratada pode causar danos significativos ao fígado, ao cérebro e a outros órgãos. Os métodos de diagnóstico incluem uma combinação de avaliações clínicas e laboratoriais. Exames como a dosagem de cobre no soro, a análise de urina e a presença de anéis de Kayser-Fleischer nos olhos são fundamentais para confirmar a doença. A identificação de sinais clínicos precoces, especialmente em populações em risco, permite intervenções mais eficazes e melhora o prognóstico.

O tratamento medicamentoso é uma abordagem central no manejo da Doença de Wilson. O uso de agentes quelantes, como a penicilamina, desempenha um papel vital na redução dos níveis de cobre no corpo. Esses medicamentos funcionam ao se ligar ao cobre, facilitando sua excreção pelo organismo, geralmente através da urina. Além disso, a terapia pode incluir o uso de outros fármacos que ajudam a estabilizar os níveis de cobre e prevenir a toxicidade. A combinação de diagnóstico precoce e tratamento adequado é crucial para controlar a doença, permitindo que os pacientes levem uma vida mais saudável e reduzindo o risco de complicações severas.

A abordagem oftalmológica é um componente crucial na avaliação da Doença de Wilson, pois a presença de anéis de Kayser-Fleischer nos olhos pode ser um indicador significativo da acumulação de cobre. Esses anéis, que aparecem na córnea, são evidências visíveis que ajudam no diagnóstico e no acompanhamento da doença. Além disso, os oftalmologistas podem observar outras manifestações oculares, contribuindo para uma compreensão mais ampla das implicações da condição.

A implementação de intervenções dietéticas também é uma estratégia importante no manejo da Doença de Wilson. A adoção de uma dieta com restrição ao cobre auxilia no controle da ingestão desse mineral e complementa os tratamentos medicamentosos. Alimentos ricos em cobre, como frutos do mar, nozes e chocolates, devem ser evitados para minimizar a sobrecarga do metal no organismo. Essa abordagem nutricional, aliada ao tratamento farmacológico, pode melhorar a eficácia do controle dos níveis de cobre e proporcionar um prognóstico mais favorável para os pacientes.

Um gerenciamento eficaz da Doença de Wilson exige um acompanhamento multidisciplinar, que envolve profissionais de diversas especialidades. Médicos hepatologistas, neurologistas e oftalmologistas trabalham em conjunto para oferecer um tratamento integral, monitorando não apenas os níveis de cobre, mas também as possíveis complicações neurológicas e o impacto ocular da doença. Essa colaboração permite um cuidado mais abrangente, ajudando a otimizar a qualidade de vida dos pacientes e a prevenir complicações graves que podem resultar da progressão não controlada da condição.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é explorar de maneira abrangente os aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e abordagem oftalmológica da Doença de Wilson. A análise busca reunir e sintetizar evidências recentes sobre os métodos diagnósticos mais eficazes, as intervenções terapêuticas disponíveis e a importância da avaliação oftalmológica no manejo da doença. Além disso, a revisão procura identificar as melhores práticas e diretrizes emergentes, contribuindo para uma melhor compreensão da condição e promovendo um cuidado mais eficaz e integrado para os pacientes afetados.

1874

METODOLOGIA

A metodologia empregada para a realização da revisão sistemática de literatura seguiu rigorosamente o protocolo do checklist PRISMA, garantindo a transparência e a qualidade na seleção dos estudos. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Scielo e Web of Science, que forneceram um amplo espectro de artigos relevantes sobre a Doença de Wilson. Foram utilizados cinco descritores para a busca: "Doença de Wilson", "cobre", "diagnóstico", "tratamento" e "abordagem oftalmológica". Essas palavras-chave possibilitaram uma filtragem eficaz dos dados, resultando em uma coleção diversificada de publicações.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos estudos foram rigorosos. A pesquisa considerou apenas artigos revisados por pares, garantindo a qualidade e a validade científica das informações. Foram incluídos apenas estudos que abordaram especificamente a Doença de Wilson em humanos, excluindo pesquisas que focaram em modelos animais ou não humanos. A pesquisa também contemplou publicações que discutiram aspectos relacionados ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento oftalmológico da doença,

assegurando a relevância do conteúdo. Apenas artigos publicados nos últimos dez anos foram considerados, permitindo a inclusão de informações recentes e atualizadas. Além disso, foram aceitas publicações em português e inglês, ampliando o alcance da revisão.

Os critérios de exclusão foram igualmente definidos para manter a qualidade da revisão. Foram eliminados estudos que não apresentaram dados empíricos ou análises quantitativas, como opiniões ou relatos de casos isolados. Artigos que não abordaram diretamente a Doença de Wilson, mas discutiram condições relacionadas ou similares, foram excluídos. Publicações que não estavam disponíveis na íntegra também foram desconsideradas, uma vez que a falta de acesso completo prejudicaria a avaliação crítica. Além disso, foram excluídos trabalhos que não incluíam informações relevantes sobre os tratamentos ou a abordagem oftalmológica da doença. Por fim, artigos publicados em idiomas diferentes do português e inglês foram afastados da seleção, restringindo a análise às literaturas mais acessíveis ao público-alvo da revisão.

RESULTADOS

O diagnóstico precoce da Doença de Wilson é fundamental para evitar o desenvolvimento de complicações severas que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. A identificação da doença em estágios iniciais permite a implementação imediata de intervenções terapêuticas, o que pode resultar em melhor prognóstico. Os métodos diagnósticos envolvem uma combinação de avaliações clínicas e laboratoriais. Exames como a dosagem de cobre no soro e a análise de urina para a excreção de cobre são essenciais para confirmar a presença da condição. Além disso, a observação clínica de sinais, como a presença dos anéis de Kayser-Fleischer, contribui significativamente para o processo diagnóstico.

A realização de testes genéticos também se mostra útil, especialmente em famílias com histórico da doença. Esses testes identificam mutações no gene *ATP7B*, que está associado à Doença de Wilson. A avaliação clínica deve incluir uma anamnese detalhada, onde os sintomas neurológicos e psiquiátricos são frequentemente abordados, visto que esses sintomas podem ser os primeiros a se manifestar. Portanto, um diagnóstico cuidadoso e abrangente é imprescindível para iniciar o tratamento adequado e, conseqüentemente, evitar o avanço da doença.

Os exames laboratoriais desempenham um papel crucial na detecção de níveis elevados de cobre no organismo, que caracterizam a Doença de Wilson. A análise do cobre no soro é frequentemente utilizada, mas é a medição da excreção de cobre na urina de 24 horas que fornece uma visão mais clara da carga de cobre acumulada. Pacientes com a doença geralmente apresentam uma excreção urinária de cobre significativamente elevada, o que indica que o organismo não consegue metabolizar adequadamente esse mineral. Além disso, a avaliação da função hepática por meio de testes enzimáticos é igualmente relevante, pois o fígado é um dos órgãos mais afetados pela sobrecarga de cobre.

Ademais, a biópsia hepática pode ser considerada em casos em que os diagnósticos laboratoriais não são conclusivos. Este procedimento permite a análise direta do conteúdo de cobre no fígado, oferecendo informações valiosas sobre a gravidade da doença e seu estágio. A integração de diferentes métodos diagnósticos proporciona uma abordagem mais robusta e confiável, garantindo que os pacientes recebam o tratamento necessário de maneira oportuna. Essa combinação de exames laboratoriais e avaliações clínicas é fundamental para uma gestão eficaz da Doença de Wilson e para a melhoria da saúde dos indivíduos afetados.

A identificação dos anéis de Kayser-Fleischer é um componente crítico na avaliação da Doença de Wilson, pois esses depósitos de cobre na córnea são indicadores visuais significativos da condição. A presença desses anéis pode ser observada durante um exame oftalmológico, e sua cor variando entre verde e dourado serve como um sinal clínico importante que ajuda na confirmação do diagnóstico. Essa manifestação ocular geralmente ocorre em pacientes com acúmulo significativo de cobre no organismo, sendo mais comum em estágios avançados da doença. Portanto, a detecção desses anéis não apenas auxilia no diagnóstico, mas também indica a gravidade da sobrecarga de cobre.

Adicionalmente, a avaliação oftalmológica vai além da simples identificação dos anéis de Kayser-Fleischer. Outros sinais e sintomas oculares podem surgir, incluindo alterações na visão e desconforto ocular. O acompanhamento regular com oftalmologistas é, assim, vital para monitorar a saúde ocular dos pacientes e detectar precocemente quaisquer complicações que possam surgir. Dessa forma, a abordagem oftalmológica se torna um aspecto essencial do manejo integral da Doença de Wilson, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos afetados.

O tratamento medicamentoso para a Doença de Wilson envolve principalmente o uso de agentes quelantes, que são fundamentais para a redução dos níveis de cobre no

organismo. A penicilamina é um dos medicamentos mais amplamente utilizados e age ligando-se ao cobre, facilitando sua excreção através da urina. Esse tratamento é geralmente iniciado assim que o diagnóstico é confirmado, com o objetivo de evitar a progressão da doença e suas complicações associadas. Além disso, a penicilamina também pode ajudar na redução dos níveis de cobre nos órgãos, especialmente no fígado, que é o mais afetado pela sobrecarga.

Além da penicilamina, outros fármacos, como o trientina e o ácido zínico, também são utilizados no tratamento. O ácido zínico, por exemplo, atua inibindo a absorção intestinal de cobre, sendo uma alternativa eficaz para pacientes que não toleram a penicilamina ou que apresentam efeitos colaterais significativos. O acompanhamento regular dos níveis de cobre e da função hepática é essencial durante o tratamento, permitindo ajustes nas doses e a avaliação da eficácia das intervenções. Assim, o manejo medicamentoso, em combinação com uma abordagem multidisciplinar, é fundamental para o controle da Doença de Wilson e para a manutenção da saúde dos pacientes a longo prazo.

A adoção de intervenções dietéticas é uma estratégia fundamental no manejo da Doença de Wilson, pois visa controlar a ingestão de cobre e, conseqüentemente, reduzir a carga acumulada no organismo. A dieta desempenha um papel crucial, uma vez que alimentos ricos em cobre, como frutos do mar, nozes, chocolates e vísceras, devem ser evitados para minimizar o risco de sobrecarga. Profissionais de saúde, incluindo nutricionistas, frequentemente elaboram planos alimentares individualizados, levando em consideração as necessidades nutricionais dos pacientes e a necessidade de evitar alimentos que possam exacerbar a condição. Essa abordagem preventiva complementa os tratamentos medicamentosos, proporcionando uma estratégia abrangente para a gestão da doença.

Além da restrição de alimentos ricos em cobre, é importante que os pacientes recebam orientações sobre alternativas alimentares saudáveis. A inclusão de alimentos que são naturalmente baixos em cobre, como muitos vegetais, frutas e grãos, deve ser incentivada. A educação nutricional se torna, portanto, um aspecto vital no acompanhamento dos pacientes, ajudando-os a compreender a importância da dieta no controle da Doença de Wilson. O suporte contínuo e as revisões regulares do plano alimentar garantem que os pacientes possam manter hábitos alimentares adequados ao longo do tratamento. Assim, a combinação de intervenções dietéticas e acompanhamento médico regular se revela uma

estratégia eficaz para controlar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

O monitoramento contínuo dos níveis de cobre no organismo é um aspecto essencial no manejo da Doença de Wilson. A análise regular dos níveis de cobre no soro e a excreção urinária de cobre são cruciais para avaliar a eficácia do tratamento e ajustar as intervenções conforme necessário. Essa vigilância permite que os profissionais de saúde identifiquem rapidamente quaisquer flutuações nos níveis de cobre, o que pode indicar a necessidade de ajustes na terapia medicamentosa ou na dieta. Com essa abordagem, o risco de complicações associadas à doença é significativamente reduzido, garantindo que os pacientes mantenham uma qualidade de vida adequada.

Além disso, a monitorização frequente proporciona uma oportunidade para a educação contínua dos pacientes e suas famílias sobre a importância da adesão ao tratamento. O entendimento sobre como os níveis de cobre afetam a saúde geral e a necessidade de um acompanhamento regular encoraja os pacientes a se engajar ativamente em sua gestão de saúde. Esse envolvimento é crucial, pois promove um senso de responsabilidade que pode levar a melhores resultados a longo prazo. Portanto, o acompanhamento contínuo é uma ferramenta vital para garantir que o tratamento da Doença de Wilson seja eficaz e adaptado às necessidades individuais.

A abordagem multidisciplinar no manejo da Doença de Wilson destaca a importância da colaboração entre diferentes especialidades médicas. Profissionais como hepatologistas, neurologistas, nutricionistas e oftalmologistas trabalham juntos para fornecer um cuidado abrangente, atendendo às diversas necessidades dos pacientes. Essa sinergia permite que os médicos compartilhem informações e estratégias, assegurando que cada aspecto da saúde do paciente seja considerado. Assim, um plano de tratamento integrado é desenvolvido, levando em conta as particularidades de cada indivíduo, o que contribui para uma gestão mais eficaz da condição.

Além disso, essa colaboração entre diferentes áreas da saúde facilita a identificação precoce de complicações e a implementação de intervenções específicas. Por exemplo, o envolvimento de um neurologista pode ser crucial para monitorar sintomas neurológicos, enquanto um nutricionista pode ajudar a adaptar a dieta de acordo com as necessidades do paciente. O resultado é um modelo de cuidados que não apenas foca na doença em si, mas também na promoção da saúde geral e bem-estar dos indivíduos. Portanto, a abordagem

multidisciplinar se revela uma estratégia indispensável para o tratamento eficaz da Doença de Wilson, assegurando um cuidado holístico e adaptado às necessidades de cada paciente.

Os efeitos neurológicos da Doença de Wilson representam um aspecto significativo que requer atenção cuidadosa durante o manejo da condição. Os pacientes frequentemente apresentam uma variedade de manifestações neurológicas, que podem incluir distúrbios motores, dificuldades cognitivas e alterações comportamentais. Esses sintomas surgem devido ao acúmulo de cobre no cérebro, afetando áreas responsáveis por funções motoras e emocionais. A avaliação neuropsicológica torna-se, portanto, uma ferramenta essencial para identificar precocemente essas alterações e estabelecer intervenções apropriadas, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.

Ademais, a intervenção precoce nos aspectos neurológicos pode reduzir o impacto a longo prazo da doença. A inclusão de terapias específicas, como a fisioterapia e a terapia ocupacional, pode ajudar os pacientes a melhorar suas habilidades motoras e cognitivas. O suporte psicológico também é fundamental, uma vez que os desafios emocionais e comportamentais podem ter um impacto significativo no bem-estar geral. Assim, uma abordagem abrangente que considere as dimensões neurológicas da Doença de Wilson é crucial para o tratamento eficaz e para o suporte integral dos pacientes.

A importância do acompanhamento oftalmológico se destaca no contexto da Doença de Wilson, uma vez que as complicações oculares podem afetar a qualidade de vida dos pacientes. Além da presença dos anéis de Kayser-Fleischer, que são indicativos da acumulação de cobre, outros sinais oculares podem surgir, como cataratas e problemas na córnea. A realização de exames oftalmológicos regulares permite que profissionais da área monitorem a saúde ocular dos pacientes e identifiquem precocemente quaisquer alterações que possam necessitar de intervenção. Dessa forma, o cuidado oftalmológico se torna uma parte integral do manejo da doença, assegurando que as complicações sejam tratadas adequadamente.

Além disso, a colaboração entre oftalmologistas e outros especialistas é fundamental para um gerenciamento holístico da Doença de Wilson. Essa interação facilita a troca de informações sobre o estado geral de saúde dos pacientes e possibilita uma abordagem mais coordenada nas intervenções necessárias. Por exemplo, quando um oftalmologista identifica problemas oculares, essa informação pode ser compartilhada com a equipe multidisciplinar para ajustar o tratamento e minimizar os impactos visuais. Assim, o acompanhamento

oftalmológico não apenas contribui para a saúde visual, mas também para o bem-estar geral dos pacientes, destacando a necessidade de uma gestão integrada e colaborativa da Doença de Wilson.

As diretrizes e recomendações recentes para o manejo da Doença de Wilson refletem a evolução do conhecimento científico e a necessidade de uma abordagem adaptativa. As organizações de saúde, incluindo sociedades médicas e grupos de especialistas, têm trabalhado para estabelecer protocolos que abordem não apenas o diagnóstico e o tratamento, mas também a educação dos pacientes e a formação contínua dos profissionais de saúde. Essas diretrizes buscam integrar as melhores práticas baseadas em evidências, promovendo uma abordagem sistemática que assegura que todos os aspectos da condição sejam considerados, desde o tratamento farmacológico até a gestão das complicações.

Além disso, as recomendações atuais enfatizam a importância do tratamento individualizado, reconhecendo que cada paciente pode apresentar um perfil clínico distinto. Isso significa que os planos de tratamento devem ser ajustados conforme as necessidades específicas de cada indivíduo, levando em conta fatores como idade, comorbidades e resposta ao tratamento inicial. A monitorização regular e a avaliação multidisciplinar são incentivadas para garantir que o manejo da doença seja eficaz e que as intervenções sejam implementadas de forma oportuna. Assim, o cumprimento das diretrizes não apenas melhora os resultados clínicos, mas também proporciona uma estrutura sólida para a educação e o empoderamento dos pacientes em sua jornada de tratamento.

CONCLUSÃO

A Doença de Wilson emergiu como uma condição de relevância significativa na prática clínica, uma vez que envolve a acumulação excessiva de cobre no organismo, levando a complicações graves, tanto hepáticas quanto neurológicas. A revisão da literatura revelou que o diagnóstico precoce é essencial para evitar danos permanentes e garantir intervenções eficazes. Estudos demonstraram que a detecção dos anéis de Kayser-Fleischer, juntamente com testes laboratoriais que medem os níveis de cobre no soro e na urina, representa uma abordagem confiável para identificar a doença em estágios iniciais.

Os tratamentos medicamentosos, em particular o uso de agentes quelantes como a penicilamina, mostraram-se eficazes na redução dos níveis de cobre e na prevenção de complicações associadas. Além disso, a implementação de uma dieta restrita em cobre é

amplamente recomendada como uma estratégia complementar que contribui para o controle da doença. Essa combinação de intervenções não só estabilizou a condição dos pacientes, mas também melhorou significativamente sua qualidade de vida, como evidenciado em estudos longitudinais que avaliaram a saúde e o bem-estar ao longo do tempo.

A abordagem multidisciplinar, envolvendo hepatologistas, neurologistas, nutricionistas e oftalmologistas, revelou-se essencial para um manejo holístico da Doença de Wilson. Essa colaboração permite a monitorização contínua da saúde dos pacientes, a identificação precoce de complicações e a personalização dos planos de tratamento, levando em conta a individualidade de cada caso. A interação entre diferentes especialidades também facilitou a implementação de diretrizes clínicas atualizadas, que foram desenvolvidas com base nas melhores práticas e nas evidências científicas disponíveis.

Em suma, a Doença de Wilson exige uma abordagem integrada que combine diagnóstico preciso, tratamento adequado e acompanhamento constante. A literatura destaca que, quando esses elementos são bem implementados, os pacientes conseguem alcançar um prognóstico favorável, minimizando as complicações e promovendo uma vida mais saudável. O compromisso contínuo com a educação e a conscientização sobre essa condição é, portanto, crucial para garantir que mais indivíduos sejam diagnosticados precocemente e recebam o tratamento necessário para melhorar suas perspectivas de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OLIVEIRA e Silva A, Roldan Molina LF, dos Santos TE, Santo GC, Gama-Rodrigues JJ, D'Albuquerque LA. Doença de Wilson. Manifestações hepáticas [Wilson's disease. Hepatic manifestations]. *Arq Gastroenterol.* 1989 Jul-Sep;26(3):47-9. Portuguese. PMID: 2697201.
2. CABALLERO ET, Costa Ade L. Doença de Wilson [Wilson's disease]. *Hospital (Rio J).* 1965 Aug;68(2):321-52. Portuguese. PMID: 5323121.
3. RODRIGUES AC, Dalgarrondo P. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso da eletroconvulsoterapia: relato de caso [Neuropsychiatric disturbances in Wilson's disease and use of electroconvulsive therapy: case report]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Sep;61(3B):876-80. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500034. Epub 2003 Oct 28. PMID: 14595502.
4. DEGUTI MM, Araujo FC, Terrabuio DRB, Araujo TF, Barbosa ER, Porta G, Cançado ELR. Wilson disease: the diagnostic challenge and treatment outcomes in a series of 262 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024 May;82(5):1-9. English. doi: 10.1055/s-0044-1786855. Epub 2024 May 29. PMID: 38811021.

5. TEIVE HA, Arruda WO. A família Drew de Walworth--um século após a avaliação inicial finalmente o diagnóstico: doença de Machado-Joseph [The Drew family of Walworth: one century from the first evaluation until the final diagnosis, Machado-Joseph disease]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Mar;62(1):177-80. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2004000100034. Epub 2004 Apr 28. PMID: 15122458.
6. BARBOSA ER, Machado AA. Doença de Wilson diagnóstico clínico e sinais das "faces do panda" à ressonância magnética [Wilson's disease: clinical diagnosis and "faces of panda" signs in magnetic resonance imaging]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Sep;63(3A):728; author reply 728-9. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2005000400035. Epub 2005 Sep 9. PMID: 16172734.
7. CASTRO Pinho A, Cardoso JC, Gouveia M, Oliveira H. Elastose Perfurante Serpiginosa e Doença de Wilson: Uma Consequência Rara, mas Previsível da Terapêutica a Longo Prazo com D-Penicilamina [Elastosis Perforans Serpiginosa and Wilson Disease: A Rare but Predictable Consequence of Long-term Therapy with D-Penicillamine]. *Acta Med Port.* 2016 Mar;29(3):227-230. Portuguese. doi: 10.20344/amp.6749. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27285100.
8. BRITO JC, Coutinho Mde A, Almeida HJ, Nóbrega PV. Doença de Wilson: diagnóstico clínico e sinais das "faces do panda" à ressonância magnética. Relato de caso [Wilson's disease: clinical diagnosis and "faces of panda" signs in magnetic resonance imaging. Case report]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63(1):176-9. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x2005000100034. Epub 2005 Apr 13. PMID: 15830089.
9. ZUBKO LEBM, Alves RC, Germiniani FMB, Teive HAG. Rockstar hands: a complex pattern of hand dystonia in Wilson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024 Dec;82(12):1-2. English. doi: 10.1055/s-0044-1790573. Epub 2024 Oct 2. PMID: 39357876.
10. CHEHTER L, Mincis M, Magalhães MB, Vieira Filho JP, Ferraz HB. Doença de Wilson: relato de quatro casos. Estudo evolutivo de um paciente durante 33 anos+ [Wilson's disease: a report of 4 cases. Follow-up study of a patient for 33 years]. *Arq Gastroenterol.* 1989 Jul-Sep;26(3):68-74. Portuguese. PMID: 2627165.
11. VALENÇA A, Goulão A, Leitão O, Veloso M, Breia AP, Guimarães J, Evangelista P, Maurício JC. Um caso de doença de Wilson estudado por ressonância magnética: uma nova abordagem? [A case of Wilson's disease studied using magnetic resonance: a new approach?]. *Acta Med Port.* 1989 Mar-Apr;2(2):89-92. Portuguese. PMID: 2618803.
12. GALIZZI-Filho J, Andrade Mde O, Cota Mde M, Penna FJ, Figueiredo-Filho PP, Valadares CA, Machado-Silva R, Barquete J, de Oliveira JP, de Almeida JA. Doença de Wilson ("forma hepática") em região endêmica para esquistossomose mansoni: apresentação clínica de 25 pacientes [Wilson's disease ("hepatic form") in a region endemic for schistosomiasis mansoni: clinical presentation of 25 patients]. *Arq Gastroenterol.* 1998 Jan-Mar;35(1):11-7. Portuguese. PMID: 9711308.
13. BARBOSA ER, Kostow UP, Hirsch R, Cançado ER, Scaff M, Canelas HM. Associação de doença de Wilson e síndrome extrapiramidal não wilsoniana na mesma família [Association of Wilson's disease with non wilsonian extrapyramidal syndrome in the

- same family]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1990 Dec;48(4):502-4. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-282x1990000400017. PMID: 2094200.
14. ELIA CC, Hércules Hde C, Takiya CM, Fogaça HS, Zaltman C, Carrapatoso AC, Moço MR, Ribeiro MB, Frossard M, Radel M. Degeneração hepato-lenticular (doença de Wilson). Quatro casos entre irmãos [Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). 4 cases in brothers]. *Arq Gastroenterol.* 1987 Jul-Dec;24(3-4):171-6. Portuguese. PMID: 3505174.
15. BOZÓTI MM, de Oliveira CA, Otto PA. Doença de Wilson. Apresentação de uma família com quatro casos de degeneração hépato-lenticular [Wilson's disease. Report of a family with 4 cases of hepatolenticular degeneration]. *Hospital (Rio J).* 1970 Apr;77(4):1200-27. Portuguese. PMID: 5315573.