

Doença de Wilson: revisão de literatura

Wilson's disease: literature review

Enfermedad de Wilson: revisión de literatura

Guilherme Gonçalves Vidal¹, Tamiris Cristófori Lixa Victorino²,
Charles Henrique Dias Marques³, Yonatta Salarini Vieira Carvalho⁴

1.Fonoaudiólogo pela UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-3774-8813>

2.Fonoaudióloga pela UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1730-4665>

3.Graduação em Fonoaudiologia. Doutor em Ciências (Gastroenterologia) – UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2806-8053>

4.Graduação em Fonoaudiologia. Doutora em Saúde Coletiva - IESC/UFRJ. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5830-319x>

Resumo

Introdução. A doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo provocado pela mutação do gene ATP7B e ocasiona alteração no metabolismo do cobre por deficiência de excreção deste para a bile. Diversas são as suas manifestações clínicas sendo a hipertonia, distonia, rigidez, tremores e disartria, tipicamente relatadas. **Objetivo.** Caracterizar as manifestações clínicas da DW, visando a compreensão de aspectos globais. **Método.** Realizada busca nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde e SciELO por meio dos descritores "Wilson Disease" OR "Hepatolenticular Degeneration", "And NOT Pharmaceutical And NOT Genetic", sendo utilizados seus correspondentes nos idiomas espanhol e português. Os critérios de inclusão foram publicações de janeiro de 2020 a junho de 2022, produções nacionais e/ou internacionais publicadas em revistas nacionais e/ou internacionais e disponíveis integralmente. Após o levantamento foi realizada classificação do nível de evidência científica pelo sistema proposto por Kyzas (2008) e Hood (2003), adaptado por Cavalcanti *et al* (2011). **Resultados.** 27 artigos foram identificados correspondendo a 4 coortes (14,81%), 4 relatos ou séries de caso (14,81%), 6 estudos caso-controle (22,22%), 1 revisão sistemática da literatura (3,7%), 4 revisões simples da literatura (14,81%), 1 ensaio clínico (3,7%) e 7 estudos observacionais (25,92%). Observou-se o número de publicação por países, tendo a China maior ocorrência, o perfil populacional de cada estudo e os sintomas mais evidentes. **Conclusão.** O presente estudo proporcionou uma análise abrangente da DW, apontando a diversidade de estudos, de características clínicas e ratificando, por exemplo, a disartria como sintoma primário da doença.

Unitermos. Doença de Wilson; Degeneração Hepatolenticular; Reabilitação

Abstract

Introduction. Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disorder caused by the mutation of the ATP7B gene and causes changes in copper metabolism due to a deficiency in its excretion into bile. There are several clinical manifestations, with hypertonia, dystonia, rigidity, tremors, and dysarthria typically being reported. **Objective.** To characterize the clinical manifestations of WD, aiming to understand global aspects. **Method.** A search was carried out in the PubMed, Virtual Health Library, and SciELO databases using the descriptors "Wilson Disease" OR "Hepatolenticular Degeneration", "And NOT Pharmaceutical And NOT Genetic", using their corresponding ones in Spanish and Portuguese. The inclusion criteria were publications from January 2020 to June 2022, national and international productions published in national and international magazines, and available in full. After the survey, the level of scientific evidence was classified using the system proposed by Kyzas (2008) & Hood (2003), adapted by Cavalcanti *et al* (2011). **Results.** 27 articles were identified corresponding to 4 cohorts (14.81%), 4 case reports or series (14.81%), 6 case-control studies (22.22%), 1 systematic literature review (3.7%), 4 simple literature reviews (14.81%), 1 clinical trial (3.7%) and 7 observational studies (25.92%). The number of publications by country was

observed, with China having the highest occurrence, the population profile of each study and the most evident symptoms. **Conclusion.** The present study provided a comprehensive analysis of DW and pointed to a variety of studies and clinical features and confirmed, for example, dysarthria as the main symptom of the disease.

Keywords. Wilson's disease; Hepatolenticular degeneration; Rehabilitation

Resumen

Introducción. La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno autosómico recesivo causado por la mutación del gen ATP7B y provoca cambios en el metabolismo del cobre debido a una deficiencia en su excreción a la bilis. Hay varias manifestaciones clínicas, siendo típicamente reportadas hipertonía, distonía, rigidez, temblores y disartria. **Objetivo.** Caracterizar las manifestaciones clínicas de la EW, con el objetivo de comprender aspectos globales. **Método.** Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud y SciELO utilizando los descriptores "Wilson Disease" OR "Hepatolenticular Degeneration", "And NOT Pharmaceutical And NOT Genetic", utilizando sus corresponsales en español y portugués. Los criterios de inclusión fueron publicaciones de enero de 2020 a junio de 2022, producciones nacionales e internacionales publicadas en revistas nacionales e internacionales y disponibles en su totalidad. Luego de la encuesta, se clasificó el nivel de evidencia científica mediante el sistema propuesto por Kyzas & Hood, adaptado por Cavalcanti *et al* (2011). **Resultados.** Se identificaron 27 artículos correspondientes a 4 cohortes (14,81%), 4 reportes de casos o series (14,81%), 6 estudios de casos y controles (22,22%), 1 revisión sistemática (3,7%), 4 revisiones simples de la literatura (14,81%), 1 ensayo clínico (3,7%) y 7 estudios observacionales (25,92%). Se observó el número de publicaciones por país, teniendo China la mayor ocurrencia, el perfil poblacional de cada estudio y los síntomas más evidentes. **Conclusión.** Este estudio proporcionó un análisis exhaustivo de la EW, señalando la diversidad de estudios y características clínicas y confirmando, por ejemplo, la disartria como síntoma principal de la enfermedad.

Palabras clave. Enfermedad de Wilson; Degeneración hepatolenticular; Rehabilitación

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro-RJ, Brasil

Conflito de interesse: não

Recebido em: 07/11/2023

Aceito em: 29/02/2024

Endereço de correspondência: Guilherme Gonçalves Vidal. R. Major Mascarenhas 26, apto 604. Todos os Santos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. CEP 20770-180. Email: fgo.guilhermevidal@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Wilson (DW) é um distúrbio autossômico recessivo provocado pela mutação do gene ATP7B que leva a alteração no metabolismo do cobre, ocasionando a deficiência de excreção deste para a bile. Com uma estimativa de prevalência em 1:40.000 pessoas, trata-se de afecção de rara ocorrência que evolui progressiva e fatalmente quando não tratada¹.

Descrita pela primeira vez em 1912 por Samuel Alexander Kinnier Wilson, ocorre quando não há a metabolização do cobre, o que leva à impregnação em

diferentes tecidos, como fígado, cérebro, rins e córnea, e compõe a tríade clássica de apresentação da DW, com manifestações hepática, neurológica e oftalmológica, porém com sintomas frequentemente inespecíficos¹.

Os sinais e sintomas da síndrome surgem comumente na adolescência e/ou idade adulta, tendo grande variabilidade de acordo com o tecido acometido primariamente pelo acúmulo de cobre. As alterações hepáticas são as primeiras a serem evidenciadas na maior parte dos casos, sendo comum a falência hepática aguda e a cirrose. Quando o sistema nervoso é impregnado pelo cobre, os sintomas neurológicos frequentemente observados são: hipertonia, tremor e/ou ataxia. Além disso, a presença do anel de Kayser-Fleischer, um círculo de cobre ao redor da íris, é a manifestação oftalmológica que denota a progressão da degeneração².

Diversas são as manifestações clínicas, oriundas do dano no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo tipicamente observadas e em muitos casos são a forma de apresentação da doença, destacam-se a hipertonia, distonia, rigidez, tremores e disartria. Além disso, alterações psiquiátricas têm sido consideradas como evidentes em alguns casos³.

Não existe exame específico para o diagnóstico da DW, sendo utilizados critérios clínicos para a realização do diagnóstico, como: sintomas neurológicos e anormalidades na ressonância magnética, como o sinal da face do panda; diminuição do nível sérico de ceruloplasmina (<20mg/dL); aumento da excreção urinária de cobre (>100ug/24h);

presença do anel de Kayser-Fleischer; mutação no gene ATP7B; e aumento da concentração de cobre no parênquima hepático⁴.

Assim, observa-se o grande impacto desta síndrome sobre a funcionalidade e qualidade de vida, fazendo com que seja do interesse dos profissionais envolvidos em seu diagnóstico, tratamento e reabilitação, compreender suas características globais, os registros epidemiológicos atuais e as perspectivas para aplicação na clínica regular assistencial a essa população.

Caracterizar as manifestações clínicas da degeneração da Doença de Wilson, por meio de uma revisão da literatura, com o objetivo de compreender aspectos globais.

MÉTODO

Tipo de estudo

Estudo de revisão bibliográfica da literatura.

Procedimento

Realizou-se a busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e SciELO por meio dos descritores "Wilson Disease" OR "Hepatolenticular Degeneration", "And NOT Pharmaceutical And NOT Genetic", sendo também utilizados seus correspondentes nos idiomas espanhol e português.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre janeiro de 2020 a junho de 2022, sendo produções nacionais e/ou internacionais publicadas em revistas nacionais e/ou

internacionais e que estivessem disponíveis integralmente nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos estudos caracterizados como Carta ao Editor ou Editorial, publicações realizadas em período anterior ao ano de 2020, textos não disponíveis integralmente, publicações sem tipologia metodológica classificável e artigos duplicados e fora dos termos da busca.

Após levantamento bibliográfico, os artigos foram classificados por níveis de evidência científica através de adaptação proposta por Cavalcanti *et al*⁵, que foi desenvolvida, pelo autor, com base nas publicações de Kyzas⁶ e Hood⁷. Portanto, são estabelecidos 10 níveis hierárquicos de evidência, os quais se relacionam a tipos de estudos. A categorização é dada por meio de uma escala de 1 a 10 de acordo com o nível de evidência, onde 1 corresponde ao tipo de estudo com menos evidência e 10 com maior evidência (Quadro 1).

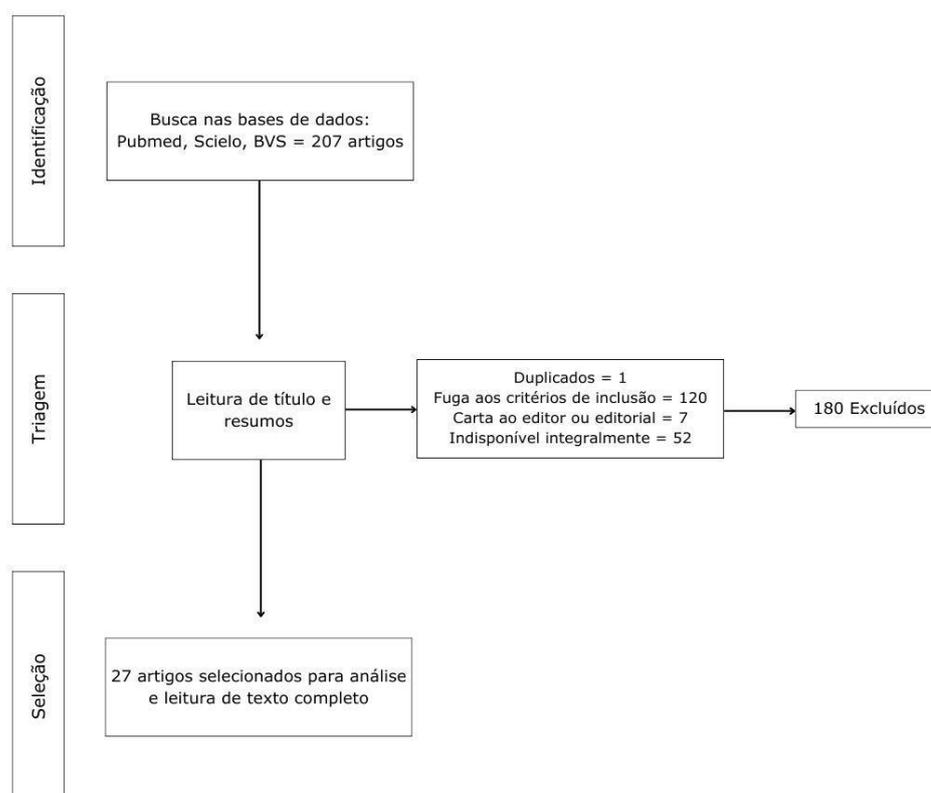
Quadro 1. Classificação por nível de evidência científica. Adaptação proposta por Cavalcanti *et al* (2011)⁵, desenvolvida com base nas publicações de Kyzas (2008)⁶ e Hood (2003)⁷.

Nível de Evidência:	Tipo de estudo:
1 (menor evidência)	Revisões não sistemáticas da literatura
2	Opinião de especialista
3	Pesquisa básica laboratorial
4	Casos clínicos e série de casos
5	Estudos observacionais
6	Estudos de coorte e caso-controle
7	Guias de prática clínica
8	Ensaio clínico randomizado
9	Revisões sistemáticas com meta-análise
10 (maior evidência)	Revisões com meta-análise de ensaios clínicos randomizados

RESULTADOS

A busca bibliográfica realizada identificou 207 artigos nas bases de dados pesquisadas, distribuídos em: PubMed, zero artigos; BVS, 207 artigos; e Scielo, zero artigos. A análise com base nos critérios de inclusão e exclusão levou ao conjunto de 27 artigos⁸⁻³⁴, sendo excluídas 180 publicações, nos seguintes critérios: um artigo duplicado; 120 artigos fugiam dos critérios de inclusão; sete artigos eram cartas ao editor ou editorial; e 52 não estavam disponíveis integralmente. As etapas e distribuição da busca podem ser observadas na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da busca.



Os trabalhos analisados nesta revisão foram identificados de acordo com o tipo de estudo, correspondendo a quatro coortes (14,81%), quatro relatos ou séries de caso (14,81%), seis estudos caso-controle (22,22%), uma revisão sistemática da literatura (3,7%), quatro revisões simples da literatura (14,81%), um ensaio clínico (3,7%) e sete estudos observacionais (25,92%)⁸⁻³⁴ (Quadro 2).

Quadro 2. Apresentação dos artigos selecionados.

AUTOR(ES)/ANO	TÍTULO	OBJETIVO
Choi <i>et al.</i> 2020 ⁸	<i>A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016</i>	Estudar a incidência e prevalência, bem como principais características dos achados, da DW na Coréia do Sul entre os anos de 2010 e 2016.
Koutsouraki <i>et al.</i> 2020 ⁹	<i>A probable role of copper in the comorbidity in Wilson's and Creutzfeldt- Jakob's Diseases: a case report</i>	Relato de caso visando estudar a sugestão da associação da alteração do metabolismo do cobre na DW com a patogênese da DCJ.
Jing <i>et al.</i> 2021 ¹⁰	<i>Altered large-scale functional brain networks in neurological Wilson's disease</i>	Investigar as redes cerebrais funcionais na DW em comparação a indivíduos saudáveis.
Hefter <i>et al.</i> 2022 ¹¹	<i>Analysis of Single-Leg Hopping in Long-Term Treated Patients with Neurological Wilson's Disease: A Controlled Pilot Study</i>	Investigar a capacidade de pulo unipodal em pacientes com DW neurológica.
Dusek <i>et al.</i> 2021 ¹²	<i>Associations of Brain Atrophy and Cerebral Iron Accumulation at MRI with Clinical Severity in Wilson Disease</i>	Investigar as associações de atrofia cerebral regional e o acúmulo de ferro na ressonância magnética com gravidade clínica em pacientes com DW neurológica que estão em tratamento anti-cobre de longo prazo.
Salman <i>et al.</i> 2021 ¹³	<i>Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review</i>	Determinar a acurácia (sensibilidade e especificidade) dos testes biomecânicos, incluindo o cobre hepático, contagem de cobre urinário em 24h e níveis de ceruloplasmina.
Bembenek <i>et al.</i> 2021 ¹⁴	<i>Blink reflex in newly diagnosed and treated patients with Wilson's disease</i>	Investigar se há diferença nos resultados do teste neurofisiológico do Reflexo de Piscar em pacientes sem tratamento e já tratados, com DW.
Lesniak <i>et al.</i> 2021 ¹⁵	<i>Clinical significance of self-descriptive apathy assessment in patients with neurological form of Wilson's disease</i>	Investigar se as características clínicas subjetivas da apatia em pacientes com DW, permitem que os médicos façam um diagnóstico válido.
Zhu <i>et al.</i> 2020 ¹⁶	<i>Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration</i>	Analisar retrospectivamente a eficácia de um tratamento combinado com DSMA e zinco em 60 pacientes neurológicos com DW, que tinham histórico de deterioração neurológica precoce após o tratamento com DPA ou história de alergia ao DPA, e sua segurança e eficácia com 2 anos de acompanhamento.
Zhang <i>et al.</i> 2020 ¹⁷	<i>Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease</i>	Comparação das abordagens terapêuticas de monoterapia DMPS + zinco e DPA em pacientes com sintomas neurológicos de DW.
Öcal <i>et al.</i> 2020 ¹⁸	<i>Effect of Liver Transplant on Neurological Manifestations and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Wilson Disease</i>	Avaliar os efeitos do transplante hepático nas manifestações neurológicas e achados radiológicos em pacientes com DW, antes e depois do tratamento.
Hefter <i>et al.</i> 2021 ¹⁹	<i>Effective Treatment of Neurological Symptoms with Normal Doses of Botulinum Neurotoxin in Wilson's Disease: Six Cases and Literature Review</i>	Relato de caso de 6 pacientes tratados com Neurotoxina Botulínica, e comparação destes com casos descritos na literatura.

Quadro 2 (cont.). Apresentação dos artigos selecionados.

AUTOR(ES)/ANO	TÍTULO	OBJETIVO
Lara et al. 2020 ²⁰	<i>Enfermedad de Wilson: Reporte de caso</i>	Relato de caso de paciente feminina de 32 anos com DW.
Yavuz et al. 2022 ²¹	<i>Evaluation of the Liver and Pancreas by 2D Shear Wave Elastography in Pediatric Wilson's Disease</i>	Avaliar as alterações do parênquima associadas ao acúmulo de cobre no fígado e pâncreas usando a elastografia.
Yuan et al. 2020 ²²	<i>Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy</i>	Revisão literatura concentrando-se em comentar os mais recentes avanços na genética, fisiopatologia e diagnóstico de DW, destacando a importância do diagnóstico precoce e terapia individualizada no manejo da síndrome.
Kronlage et al. 2020 ²³	<i>Muscle stiffness, gait instability, and liver cirrhosis in Wilson's disease</i>	Relato de caso de um paciente de 44 anos com histórico familiar de Parkinson, apresentando rigidez muscular, dificuldade de marcha e alterações hepáticas.
Viveiros et al. 2021 ²⁴	<i>Neurodegeneration in Hepatic and Neurologic Wilson's Disease</i>	Coorte destinada a comparar a neurodegeneração de pacientes com DW tipo neurológica e hepática.
Shribman et al. 2021 ²⁵	<i>Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study</i>	Realizar comparação das imagens neurorradiológicas de pacientes com apresentação neurológica e hepática da DW.
Chen et al. 2020 ²⁶	<i>Olfactory impairment in Wilson's disease</i>	Avaliar a função olfativa em pacientes com DW, através da identificação de odores seletivos de triagem de DW.
Yang et al. 2021 ²⁷	<i>Plasma neurofilament light chain as a biomarker in Wilson's disease</i>	Avaliar a concentração de neurofilamento como biomarcador da DW, também correlacionando com as manifestações clínicas e atrofia cerebral.
Li et al. 2021 ²⁸	<i>Quantitative Measurement of Metal Accumulation in Brain of Patients With Wilson's Disease</i>	Analisar quantitativamente o nível de impregnação por cobre nos cérebros de pacientes com DW.
Dhar et al. 2022 ²⁹	<i>Surgical Outcomes in Rare Movement Disorders: A Report of Seventeen Patients from India and Review of Literature</i>	Avaliar os efeitos da cirurgia de estimulação cerebral profundo em distúrbios raros do movimento.
Wu et al. 2021 ³⁰	<i>The degeneration changes of basal forebrain are associated with prospective memory impairment in patients with Wilson's disease</i>	Avaliar a relação da degeneração do prosencéfalo basal com dificuldade de memória, na DW.
Karantzoulis et al. 2021 ³¹	<i>The patient experience of Wilson disease: a conceptual model based on qualitative research</i>	Análise de conceito preliminar da DW com base em entrevista com 11 pacientes
Garrido et al. 2022 ³²	<i>Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study</i>	Seguimento de pacientes acompanhados em instituição terciária.
Sipilä et al. 2020 ³³	<i>Wilson's Disease in Finland: A Nationwide Population-Based Study</i>	Coletar e relatar os dados epidemiológicos e prognósticos da DW na Finlândia, entre 1998 e 2017.
Moreno-Marro et al. 2020 ³⁴	<i>Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras</i>	Determinar o valor preditivo positivo (PPV) das fontes de informação utilizadas pelo RAER para; identificar prevalência e mortalidade; e descrever as características sociodemográficas dos casos confirmados de DW no período 2010-2015.

Os textos foram classificados por nível de evidência científica⁵. Destacou-se o nível de evidência 6, que apontam estudos de coorte ou caso-controle, com 37,05%, seguido do nível 5, estudos observacionais, com 25,93%, e com 14,81% o nível 4 (casos clínicos e série de casos) e o nível 1 (revisões não sistemáticas da literatura) de evidência, respectivamente. Em menor expressão foram identificados

trabalhos nos níveis 8 e 9 (ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas da literatura com meta-análise, respectivamente) tendo 3,7% cada⁸⁻³⁴ (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos artigos por nível de evidência científica⁵⁻⁷.

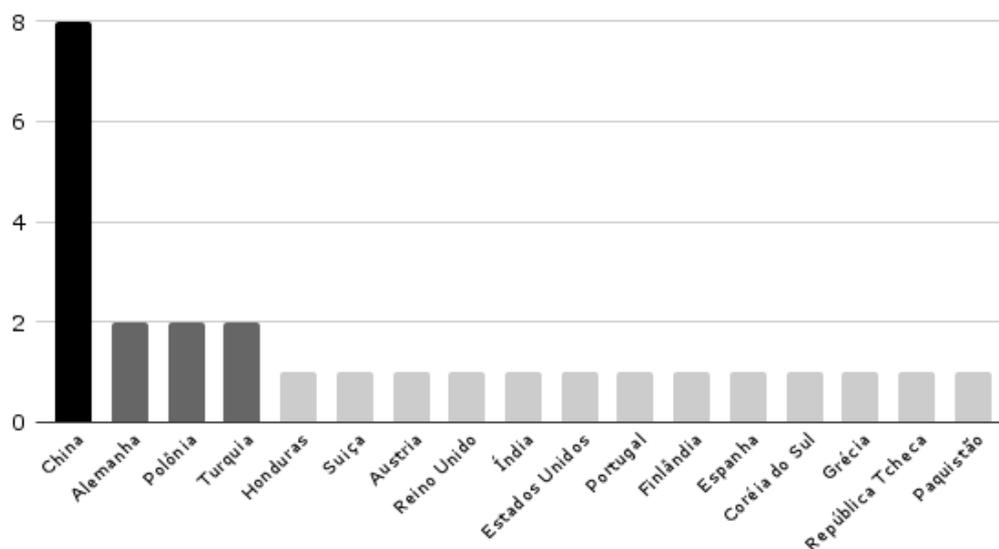
Nível de Evidência	n	%
1	4	14,81
2	0	0,00
3	0	0,00
4	4	14,81
5	7	25,93
6	10	37,05
7	0	0,00
8	1	3,70
9	1	3,70
10	0	0,00

A distribuição dos artigos por ano de publicação apresentou maior ocorrência no ano de 2020, sendo 12 (44,45%), seguido do ano de 2021, com 11 (40,74%). Até o encerramento da pesquisa, o ano de 2022 apresentou quatro (14,81%)⁸⁻³⁴.

A distribuição dos artigos por país de publicação apresentou maior ocorrência na China com oito (29,62%) artigos, seguido de Alemanha, Polônia e Turquia com dois (7,4%) trabalhos, cada. Os demais países apresentaram menor ocorrência de estudos com uma (3,7%) publicação, cada⁸⁻³⁴ (Figura 1).

Figura 1. Número de publicações por país.

Gráfico 1 - Número de publicações por país



Do total de 2.835 (100%) pacientes estudados, 1.609 (56,75%) eram do sexo masculino, enquanto 1.226 (43,25%) eram do sexo feminino, indicando maior predominância da DW em homens⁸⁻³⁴ (Tabela 2).

O perfil dos pacientes estudados nos artigos revisados, de acordo com a idade dos participantes, demonstra que o intervalo geral da faixa etária entre 8 e 79 anos e a média de idade geral é de 29,4 anos⁸⁻³⁴. Os artigos onde não houve envolvimento de pacientes foram qualificados com a legenda (N/A - não se aplica), e os que indicaram algum dos valores analisados com a legenda (N/R - não relatado). Os valores individuais destacados por autor(es) encontram-se dispostos na Tabela 3.

Tabela 2. Distribuição dos artigos por número de participantes e sexo biológico.

AUTOR(ES)	n	Homens	Mulheres
Choi <i>et al.</i> ⁸	1333	768	565
Koutsouraki <i>et al.</i> ⁹	1	1	0
Jing <i>et al.</i> ¹⁰	56	36	20
Hefter <i>et al.</i> ¹¹	60	38	22
Dusek <i>et al.</i> ¹²	55	26	29
Salman <i>et al.</i> ¹³	N/A	N/A	N/A
Bembenek <i>et al.</i> ¹⁴	110	51	59
Lesniak <i>et al.</i> ¹⁵	60	35	25
Zhu <i>et al.</i> ¹⁶	60	34	26
Zhang <i>et al.</i> ¹⁷	158	93	65
Öcal <i>et al.</i> ¹⁸	15	12	3
Hefter <i>et al.</i> ¹⁹	6	3	3
Lara <i>et al.</i> ²⁰	1	0	1
Yavuz <i>et al.</i> ²¹	62	26	36
Yuan <i>et al.</i> ²²	N/A	N/A	N/A
Kronlage <i>et al.</i> ²³	1	1	0
Viveiros <i>et al.</i> ²⁴	20	12	8
Shribman <i>et al.</i> ²⁵	40	20	20
Chen <i>et al.</i> ²⁶	50	30	20
Yang <i>et al.</i> ²⁷	102	61	41
Li <i>et al.</i> ²⁸	28	14	14
Dhar <i>et al.</i> ²⁹	3	2	1
Wu <i>et al.</i> ³⁰	43	24	19
Karantzoulis <i>et al.</i> ³¹	N/A	N/A	N/A
Garrido <i>et al.</i> ³²	24	13	11
Sipilä <i>et al.</i> ³³	33	15	18
Moreno-Marro <i>et al.</i> ³⁴	514	294	220
TOTAL	2835	1609	1226

n = número participantes; N/A = Não se aplica

Quanto às alterações de origem neurológica, o tremor foi a manifestação mais encontrada, sendo citado em oito publicações (29,62%), a distonia foi encontrada em sete (25,92%) e o parkinsonismo indicado em quatro (14,81%), sendo o terceiro mais frequente.

Tabela 3. Distribuição dos participantes por faixa etária e média de idade.

Autor(es)	Faixa etária	Média de Idade
Choi <i>et al.</i> ⁸	19 - 79	26,20
Koutsouraki <i>et al.</i> ⁹	44	N/A
Jing <i>et al.</i> ¹⁰	N/R	22,53
Hefter <i>et al.</i> ¹¹	15 - 56	34,20
Dusek <i>et al.</i> ¹²	28 - 62	47,00
Salman <i>et al.</i> ¹³	N/A	N/A
Bembenek <i>et al.</i> ¹⁴	N/R	36,65
Lesniak <i>et al.</i> ¹⁵	23 - 70	44,90
Zhu <i>et al.</i> ¹⁶	8 - 39	20,12
Zhang <i>et al.</i> ¹⁷	N/R	24,47
Öcal <i>et al.</i> ¹⁸	N/R	35,20
Hefter <i>et al.</i> ¹⁹	30 - 66	49,50
Lara <i>et al.</i> ²⁰	32	N/A
Yavuz <i>et al.</i> ²¹	6 - 16	10,72
Yuan <i>et al.</i> ²²	N/A	N/A
Kronlage <i>et al.</i> ²³	44	N/A
Viveiros <i>et al.</i> ²⁴	13 - 23	16,00
Shribman <i>et al.</i> ²⁵	16 - 68	42,00
Chen <i>et al.</i> ²⁶	N/R	23,92
Yang <i>et al.</i> ²⁷	N/R	26,80
Li <i>et al.</i> ²⁸	N/R	28,10
Dhar <i>et al.</i> ²⁹	N/R	13,50
Wu <i>et al.</i> ³⁰	10 - 36	23,00
Karantzoulis <i>et al.</i> ³¹	N/A	N/A
Garrido <i>et al.</i> ³²	8 - 50	29,29
Sipilä <i>et al.</i> ³³	10 - 41	15,8
Moreno-Marro <i>et al.</i> ³⁴	45 - 62	47,5
TOTAL	8-79	29,40

N/A = Não se aplica; N/R = Não relatado

Em menor grau de aparecimento estão a ataxia e os sintomas neuropsiquiátricos citados em três artigos (11,11%) cada. Rigidez, coreia, discinesia e demência são relatadas em dois trabalhos (7,4%) cada, seguidos da espasticidade, anosmia, hiposmia e crises epilépticas com um (3,7%)⁸⁻³⁴. Estes dados podem ser encontrados na Tabela 4.

Tabela 4. Sintomas neurológicos por frequência de aparecimento.

Manifestações	nº	%
Tremor	8	29,62
Espasticidade	1	3,70
Rigidez	2	7,40
Distonia	7	25,92
Ataxia	3	11,11
Parkinsonismo	4	14,81
Coreia	2	7,40
Sintomas neuropsiquiátricos	3	11,11
Demência	2	7,40
Crises epiléticas	1	3,70
Instabilidade postural	1	3,70
Discinesia	2	7,40
Hiposmia	1	3,70
Anosmia	1	3,70

Observou-se na análise a indicação da ocorrência de manifestações dos sistemas estomatognático, linguístico e auditivo (Tabela 5). A disartria foi o transtorno mais relatado dentre os trabalhos, com identificação em oito trabalhos (29,62%), seguida da disfagia e sialorreia, com três (11,11%) achados, cada. Foi declarada a ocorrência de disfonia em dois (7,4%) estudos. Os quadros de afasia, alterações da musculatura facial, bradicinesia de língua, distonia de língua, alteração do potencial auditivo de tronco encefálico e alteração da fluência verbal foram referenciados em um artigo (3,7%), cada um⁸⁻³⁴.

Tabela 5. Achados de alterações dos sistemas estomatognático, linguístico e auditivo, por frequência de aparecimento.

Manifestações	nº	%
Disartria	8	29,62
Disfagia	3	11,11
Afasia	1	3,70
Disfonia	2	7,40
Alteração da musculatura facial	1	3,70
Sialorreia	3	11,11
Bradicinesia de língua	1	3,70
Distonia de Língua	1	3,70
Alteração do potencial auditivo de tronco encefálico	1	3,70
Alteração de fluência verbal	1	3,70

DISCUSSÃO

O presente levantamento bibliográfico permitiu classificar os textos por níveis de evidência científica, caracterizar a população e identificar os sintomas e impactos no indivíduo com DW, que serão discutidos a seguir, respectivamente.

Os tipos de estudo presentes nesta revisão foram: estudos observacionais, caso-controle, coorte, relato ou série de casos, revisão de literatura não-sistemática, sistemática e ensaio clínico. Esta observação aponta para a análise da consistência e da relevância dos dados obtidos com base na característica de cada publicação, sendo reconhecido que nem todos fornecerão altos indicadores de confiabilidade para generalizações estatísticas. A exemplo disto, destaca-se a presença de relatos de casos. A alta ocorrência deste tipo de estudo fragiliza a reprodutibilidade do método e a obtenção de dados estatísticos que possam

ser utilizados na construção de consenso para o tratamento da DW. Este problema já foi apontado ao identificar questões como: tendenciosidade do observador, omissão ou perda de dados, ponto de vista pluralista e ausência de uma metodologia qualitativa³⁵.

Desta forma, propôs-se nesta revisão, utilizar a classificação por níveis de evidência científica⁵⁻⁷ e os resultados obtidos evidenciaram que a maior parte dos artigos analisados pontuou com maiores índices de evidência, com maior ocorrência de estudos observacionais e caso-controle.

A análise de perfil das publicações analisadas revela que o ano com maior número de publicações foi 2020, sendo seguido pelos anos de 2021 e 2022. É importante ressaltar que os menores índices de publicações no ano de 2022 também podem ser explicados pelo término da pesquisa bibliográfica, encerrada ainda no primeiro semestre. Quanto aos países onde os trabalhos foram desenvolvidos, observamos maior prevalência de publicações da China e em segundo lugar Alemanha, Turquia e Polônia. Não foram encontradas justificativas demográficas e/ou epidemiológicas que explicassem com certeza o importante número de publicações oriundas da China, o que aponta a necessidade de maiores investigações que possam esclarecer o número de publicações deste país. Contudo, o notável desenvolvimento econômico chinês pode sustentar a hipótese de um maior aporte de investimento em pesquisa,

sendo esta, uma possível justificativa para o número de publicações obtidas.

Encontramos em nosso estudo, prevalência de publicações da DW na população masculina. Tal achado não é ainda corroborado pela literatura que não aponta nenhuma relação entre a síndrome e o sexo biológico³⁶. Podemos, portanto, estar diante de uma particularidade casuística do perfil populacional dos trabalhos analisados. No estudo de outras doenças, como em Parkinson, por exemplo, ponderações sobre aumento de risco relacionado ao sexo e à idade tem sido realizados^{37,38}. Porém, em uma doença genética como a DW tais argumentos não elucidam estas variáveis.

Observou-se grande variação entre o perfil etário dos públicos avaliados em cada artigo analisado (média = 29,4 anos), sendo estes compostos por indivíduos do público infantil ao idoso. Esta variação foi observada em muitos estudos ao longo das décadas, podendo estar associada ao tipo de apresentação, sendo dividida entre a juvenil, com surgimento da sintomatologia entre os 7 e 16 anos, e a adulta, apresentando-se entre 17 e 35 anos³⁹.

Caracterizando clinicamente a DW destacam-se os diversos territórios do SNC envolvidos. Dentre os sintomas identificados, os de origem extrapiramidal, sendo tremor, rigidez, parkinsonismo, coreia, instabilidade postural e discinesia. Tal apresentação é justificada pelo acometimento primário dos gânglios da base⁴⁰. A ataxia ocupa posição

significativa na mesma publicação, sendo apontada como apresentação mais evidente na forma tardia da DW⁴¹.

O apontamento dos sintomas neuropsiquiátricos e quadros de demência na DW ocupam percentual considerável em nosso estudo. A atenção pelo viés neurológico ocasionou menor sistematização dos eventos neuropsicológicos na DW, no entanto alguns estudos apontam para sintomas que parecem ser comuns nessa esfera, como: depressão, irritabilidade, agressividade, labilidade afetiva, declínio cognitivo e alterações de consciência⁴².

A espasticidade na DW é apontada quando a impregnação pelo cobre afeta a via piramidal em seus tratos corticoespinal e corticobulbar. Citando caso análogo, foi descrito o quadro de paciente de 22 anos com desenvolvimento de DW, com hiperreflexia e sinal de Babinski associados a tremor parkinsoniano³⁹. Estudos recentes são consistentes em apontar que os sintomas piramidais são de menor ocorrência, em sua maioria devido à gravidade da doença hepática e afecção extrapiramidal serem de rápida progressão, levando ao óbito antes que a espasticidade seja amplamente evidenciada⁴³.

Em 1987, foi apontado duas variantes para a DW com idades de início e sintomatologia diferentes, além de indicar a existência de outras apresentações com predomínio de distonia, mioclonias e hemibalismo⁴⁴. Tal relato é confirmado no presente estudo, com os diferentes tipos de manifestações observadas. Os resultados obtidos nos

mostram diversas apresentações clínicas, diagnósticos, tratamentos e perspectivas para a DW.

Com menor relevância, foram detectadas, em nossa revisão, e a hiposmia e a anosmia. As alterações olfativas na degeneração hepatolenticular não são amplamente reconhecidas. Em estudo anterior com avaliação de 61 pacientes, as alterações de olfato na DW têm maior índice de correlação com menores escores no Mini-Exame do estado mental e por processos de neurodegeneração do bulbo olfatório desencadeados pela disfunção do gene ATP7B⁴⁵.

Os impactos para a fala e a deglutição também são relatados de forma frequente nos estudos, destacando-se a disartria como a manifestação de maior incidência relatada, sendo considerada uma manifestação primária, que deve ser observada e considerada como compondo o início dos sintomas motores⁴⁶.

A literatura clássica descreve a disartria como “um nome coletivo para um grupo de alterações resultantes de distúrbios no controle muscular do mecanismo da fala devido dano no sistema nervoso central ou periférico”⁴⁷. Em estudo observacional com 102 pacientes, a disartria já era destacada como o sintoma mais precoce da DW, variando de discreta perda de consoantes até completa anartria, de acordo com a gravidade da doença³⁹. Em outro estudo com 119 pacientes analisados, 109 (91,59%) apresentavam disartria como sintoma persistente, corroborando, assim, com os achados encontrados neste estudo⁴¹.

A disfagia e a sialorreia ocupam o segundo e terceiro lugares, respectivamente, dentre os impactos descritos. A disfagia é definida como “um distúrbio com sinais e sintomas específicos, que se caracterizam por alterações em qualquer etapa e/ou entre as etapas da dinâmica da deglutição”⁴⁸. Torna-se válido ressaltar que comumente a sialorreia é tomada por manifestação da disfagia⁴⁹, no entanto a literatura revisada não realiza esta correlação, destacando, muitas vezes, apenas a sialorreia, de forma que os dados foram tratados separadamente.

Associadas aos relatos de bradicinesia de língua, distonia de língua e alterações da musculatura facial, estes com menor grau de aparecimento, todas estas manifestações compõem um conjunto de alterações com impacto direto da disfunção de tônus. Em estudo sobre alterações de deglutição em portadores de doenças neurodegenerativas, aponta que a denervação muscular decorrentes dessas patologias pode levar à fraqueza e hipotonia, ocasionando importantes déficits nas fases oral e faríngea da deglutição⁵⁰. Outro estudo aponta que a distonia generalizada variavelmente pode levar à disfagia orofaríngea pela degradação dos músculos envolvidos na deglutição⁵¹. Não foi encontrado na literatura dados específicos sobre a incidência de broncoaspiração na DW⁵², as alterações de deglutição frequentemente levam a ocorrência de quadros de pneumonia broncoaspirativa, fato que demanda atenção especializada aos transtornos de deglutição para redução de complicações clínicas.

A alteração da qualidade vocal pode apresentar diferentes manifestações descritas como: soprosidade, aspereza, tensão e/ou rouquidão⁴⁶. Tal característica está relacionada aos diferentes níveis de impregnação do SNC no curso da DW, gerando dúvidas ao julgamento perceptivo auditivo.

A literatura destaca quadros de afasia na apresentação da degeneração hepatolenticular⁵³. Pacientes com DW, submetidos a tarefa de fluência verbal apresentaram alterações e relacionou ao declínio cognitivo gradual⁵⁴.

Em mesma dimensão, a presente revisão, evidenciou alterações do potencial auditivo de tronco encefálico. Este avalia a integridade neural das vias auditivas, possibilitando a coleta de informações da condução auditiva da porção periférica até o tronco encefálico. Esta avaliação pode auxiliar no topodiagnóstico de lesões centrais⁵⁵. Tais achados apontam para a possibilidade de utilização da avaliação do potencial auditivo de tronco encefálico no processo diagnóstico da DW, hipótese que demanda estudos específicos a fim de elucidar essa questão.

Consideramos, ainda, a carência de informações sobre métodos de detecção e diagnóstico precoce da DW, uma vez que a faixa etária observada possui grande variabilidade, indicando que os diagnósticos têm sido realizados cada vez mais cedo. No entanto, faltam dados que elucidem e deem indícios para a sistematização desse processo diagnóstico. A detecção precoce da DW é essencial como forma de evitar as sequelas neurológicas evidenciadas ao longo deste estudo.

Trata-se de doença amplamente tratável quando diagnosticada precocemente. Este tipo de diagnóstico, apesar de representar um grande avanço na busca pela detecção precoce de doenças raras tratáveis na primeira infância, ainda é restrito à rede privada, por meio de exames genéticos expandidos, como o “Teste da Bochechinha”⁵⁶, que analisa mais de 340 doenças.

De fácil realização, trata-se de uma amostra coletada com cotonete estéril (SWAB) da mucosa bucal, mais precisamente da parte interna da bochecha, sendo o procedimento simples e indolor. Assim como os outros testes de triagem neonatal tradicional, recomenda-se que o “Teste da Bochechinha” seja realizado até um ano de idade, apresentando o seu melhor resultado no primeiro mês de vida⁵⁶.

Constatou-se que apesar da baixa incidência da DW, esta é objeto de relevantes estudos destinados à investigação, caracterização e tratamento dos aspectos de sua fisiopatologia. A diversidade de publicações no intervalo de tempo analisado aponta para a frequente necessidade de manutenção do conhecimento sobre a síndrome. Destaca-se aqui a ausência de publicações nacionais neste período.

CONCLUSÃO

Portanto, nota-se que o presente estudo proporcionou uma análise abrangente do perfil demográfico e características clínicas da DW, bem como o relato da diversidade de tipos de estudo encontrados apontando para

a complexidade dos aspectos abordados na pesquisa da degeneração.

Dentre os aspectos demográficos, pode-se destacar o perfil da população estudada, apontando uma predominância da população masculina, e a faixa etária dos pacientes, abrangendo os públicos infantil ao idoso. Quanto à caracterização clínica da DW, foram observados uma grande variedade de sintomas neurológicos, neuropsiquiátricos, disfunções motoras e impactos na comunicação e deglutição. A disartria foi identificada como um sintoma frequente, corroborando estudos anteriores que a destacaram como um dos primeiros sinais da doença. Além disso, os resultados indicam a lacuna existente na instrumentalização dos métodos de detecção precoce da DW.

Em suma, esta revisão oferece um olhar holístico sobre a DW, destacando áreas críticas e indicando a necessidade contínua de avançar no entendimento e na abordagem dessa síndrome rara.

REFERÊNCIAS

1. Roberts E. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50252>
2. Palumbo CS, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Trans Med* 2019;7:S65-5. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.53>
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.1104-12.
4. Sócio SA, Ferreira AR, Fagundes EDT, Roquete MLV, Pimenta JR, Campos LF, *et al*. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: diagnóstico e tratamento. *Rev Pauli Ped* 2010;28:134-40. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822010000200002>
5. Cavalcanti YW, Freires IA, Júnior EC, Gonçalves DT, De Moraes FR, Lira-Júnior R, *et al*. Determinação do nível de evidência

- científica de artigos sobre prótese total fixa implanto-suportada. Rev Bras Ciênc Saúde 2011;14:45-50. <https://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/9732/5685>
- 6.Kyzas PA. Evidence-Based Oral and Maxillofacial Surgery. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:973-86. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.024>
- 7.Hood PD. Scientific Research and Evidence-Based Practice. San Francisco: WestEd; 2003; 51p. https://www2.wested.org/www-static/online_pubs/scientific.research.pdf
- 8.Choe EJ, Choi JW, Kang M, Lee YK, Jeon HH, Park BK, *et al.* A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016. Sci Rep 2020;10:14041. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70976-1>
- 9.Koutsouraki E, Michmizos D, Patsi O, Tzartos J, Spilioti M, Arnaoutoglou M, *et al.* A probable role of copper in the comorbidity in Wilson's and Creutzfeldt-Jakob's Diseases: a case report. Virol J 2020;17:35. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01309-x>
- 10.Jing R, Han Y, Cheng H, Han Y, Wang K, Weintraub D, *et al.* Altered large-scale functional brain networks in neurological Wilson's disease. Brain Imag Behav 2019;14:1445-55. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00066-y>
- 11.Hefter H, Samadzadeh S, Rosenthal D, Tezayak O. Analysis of Single-Leg Hopping in Long-Term Treated Patients with Neurological Wilson's Disease: A Controlled Pilot Study. Medicina 2022;58:249. <https://doi.org/10.3390/medicina58020249>
- 12.Dusek P, Lescinskij A, Ruzicka F, Acosta-Cabronero J, Bruha R, Sieger T, *et al.* Associations of Brain Atrophy and Cerebral Iron Accumulation at MRI with Clinical Severity in Wilson Disease. Radiology 2021;299:662-72. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021202846>
- 13.Salman HM, Amin M, Syed J, Sarfraz Z, Sarfraz A, Sarfraz M, *et al.* Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. J Clin Lab Anal 2021;36:e24191. <https://doi.org/10.1002/jcla.24191>
- 14.Bembenek JP, Kiryluk K, Ingot E, Litwin T, Smoliński L, Członkowska A. Blink reflex in newly diagnosed and treated patients with Wilson's disease. J Neural Transm (Vienna) 2021;128:1873-80. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02432-x>
- 15.Leśniak M, Roessler-Górecka M, Członkowska A, Seniów J. Clinical significance of self-descriptive apathy assessment in patients with neurological form of Wilson's disease. Neurol Sci 2021;43:1385-94. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05366-0>
- 16.Zhu X, Li LY, Yang W, Wang Y. Combined dimercaptosuccinic acid and zinc treatment in neurological Wilson's disease patients with penicillamine-induced allergy or early neurological deterioration. Biosci Rep 2020;40:BSR20200654. <https://doi.org/10.1042/BSR20200654>
- 17.Zhang J, Xiao L, Yang W. Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson's disease. BMC Neurol 2020;20:255. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01827-9>

- 18.Öcal R, Ayvazoğlu Soy EH, Benli S, Dönmez F, Ağildere M, Öcal S, *et al.* Effect of Liver Transplant on Neurologic Manifestations and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Wilson Disease. *Exp Clin Transp* 2020;18(Suppl 1):84-7. <https://doi.org/10.6002/ect.TOND-TDTD2019.P29>
- 19.Hefter H, Samadzadeh S. Effective Treatment of Neurological Symptoms with Normal Doses of Botulinum Neurotoxin in Wilson's Disease: Six Cases and Literature Review. *Toxins* 2021;13:241. <https://doi.org/10.3390/toxins13040241>
- 20.Lara VAG, Mejía NRB, Urrea MRR, Corrales AAA. Enfermedad de Wilson: Reporte de caso. *Rev Cient Esc Univers Cienc Salud* 2020;7:48-55. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1100437/6-reporte-de-caso-enfermedad-de-wison.pdf>
- 21.Yavuz S, Piskin FC, Oktay C, Soyupak S, Tumgor G. Evaluation of the Liver and Pancreas by 2D Shear Wave Elastography in Pediatric Wilson's Disease. *Turk J Gastroenterol* 2022;33:167-7. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.21545>
- 22.Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:465-85. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200429233517>
- 23.Kronlage C, Hardmeier M, Bally S, Scholz MC, Bucher HC, Müller OK, *et al.* Muscle stiffness, gait instability, and liver cirrhosis in Wilson's disease. *Lancet* 2020;396:990. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31963-2)
- 24.Viveiros A, Beliveau V, Panzer M, Schaefer B, Glodny B, Henninger B, *et al.* Neurodegeneration in Hepatic and Neurologic Wilson's Disease. *Hepatology* 2021;74:1117-20. <https://doi.org/10.1002/hep.31681>
- 25.Shribman S, Bocchetta M, Sudre CH, Acosta-Cabronero J, Burrows M, Cook P, *et al.* Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study. *Brain* 2021;145:263-75. <https://doi.org/10.1093/brain/awab274>
- 26.Chen L, Wang X, Doty RL, Cao S, Yang J, Sun F, *et al.* Olfactory impairment in Wilson's disease. *Brain Behav* 2021;11:e02022. <https://doi.org/10.1002/brb3.2022>
- 27.Yang J, Huang Z, Yang H, Luo Y, You H, Chen D, *et al.* Plasma neurofilament light chain as a biomarker in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;95:5-10. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.12.003>
- 28.Li G, Wu R, Tong R, Bo B, Zhao Y, Gillen KM, *et al.* Quantitative Measurement of Metal Accumulation in Brain of Patients With Wilson's Disease. *Movem Disord* 2020;35:1787-95. <https://doi.org/10.1002/mds.28141>
- 29.Dhar D, Holla VV, Kamble N, Yadav R, Srinivas D, Pal PK. Surgical Outcomes in Rare Movement Disorders: A Report of Seventeen Patients from India and Review of Literature. *Tremor Hyperk Movem* 2022;12:22. <https://doi.org/10.5334/tohm.693>

30. Wu YF, Hu S, Wang Y, Dong T, Wu H, Zhang Y, *et al.* The degeneration changes of basal forebrain are associated with prospective memory impairment in patients with Wilson's disease. *Brain Behav* 2021;11:e2239. <https://doi.org/10.1002/brb3.2239>
31. Karantzoulis S, Heuer K, Sparling N, Teynor M. The patient experience of Wilson disease: a conceptual model based on qualitative research. *Orphan J Rare Dis* 2021;16:437. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02059-x>
32. Garrido I, Marques M, Liberal R, Cardoso H, Lopes S, Macedo G. Wilson disease in Northern Portugal: a long-term follow-up study. *Orphan J Rare Dis* 2022;17:1-5. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02245-5>
33. Sipilä JOT, Hietala M, Kytö V, Kaasinen V. Wilson's Disease in Finland: A Nationwide Population-Based Study. *Movem Disord* 2020;35:2323-7. <https://doi.org/10.1002/mds.28207>
34. Moreno-Marro S, Barrachina-Bonet L, Páramo-Rodríguez L, Alonso-Ferreira V, Guardiola-Villarraig S, Vicente E, *et al.* Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras. *Gaceta Sanitaria* 2021;35:551-8. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.07.011>
35. Serralta FB, Nunes MLT, Eizirik CL. Considerações metodológicas sobre o estudo de caso na pesquisa em psicoterapia. *Est Psicol* 2011;28:501-10. <https://doi.org/10.1590/S0103-166X2011000400010>
36. Prado ALC, Fonseca DCBRP. Uma revisão sobre a doença de Wilson relato de caso. *Saúde (Santa Maria)* 2004;30:69-75. <https://doi.org/10.5902/223658346396>
37. Steidl EMS, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. *Disc Scientia Série Ciênc Saúde (Santa Maria)* 2007;8:115-29. <https://doi.org/10.37777/921>
38. Silva ABG, Pestana BC, Hirahata FAA, Horta FBS, Oliveira ESBE. Doença de Parkinson: revisão de literatura. *Braz J Develop* 2021;7:47677-98. <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29678>
39. Canelas HM, Jorge FE, Escalante OD, Rocha-Qintão EC. Degeneração hepatolenticular: estudo clínico e bioquímico de três casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1963;21:229-50. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1963000400001>
40. Barbosa APR, Rodovalho CAD, Mastrela RAS, Rabelo JL. Doença de Wilson: revisão de literatura (Dissertação). Rio de Janeiro: Centro Universitário Una; 2021. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/17260>
41. Machado AAC. Manifestações neurológicas na doença de Wilson: estudo clínico e correlações genotípicas (Tese). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-12012009-141218/publico/Alexandreacmachado.pdf>
42. Rodrigues ACT, Dalgallorondo P. Alterações neuropsiquiátricas na doença de Wilson e uso da eletroconvulsoterapia: relato de caso. *Arq*

- Neuropsiquiatr 2003;61:876-80. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500034>
- 43.Silva AC, Colósimo AP, Salvestro D. Doença de Wilson (degeneração hepatolenticular: revisão bibliográfica e relato de caso. Rev Med Minas Gerais 2010;20:404-11. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-568299>
- 44.Canelas HM. Degeneração hepatolenticular: a propósito de 102 casos. Arq Neuropsiquiatr. 1987;45:197-212. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1987000200014>
- 45.Carvalho M. Avaliação do olfato em pacientes com doença de Wilson (Tese). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-08042016-150956/pt-br.php>
- 46.Brabo NC, Cera ML, Barreto SS, Ortiz KZ. Disartria na doença de Wilson: análise de dois casos em fases distintas. Rev CEFAC 2009;12:509-15. <https://doi.org/10.1590/S1516-18462009005000051>
- 47.Murdoch BE. Disartria: uma Abordagem Fisiológica para Avaliação e Tratamento. São Paulo: Lovise; 2005; 17p.
- 48.Furkim AM, Santini CS. Disfagias orofaríngeas. Carapicuíba: Prófono, 1999.
- 49.Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. J Clin Investig 2021;131:e143771. <https://doi.org/10.1172/JCI143771>
- 50.Luchesi KF, Campos BM, Mituuti CT. Identificação das alterações de deglutição: percepção de pacientes com doenças neurodegenerativas. CoDAS 2018;30:1-10. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20182018027>
- 51.Silvério ASD, Couto TS, Oliveira JMP. Síndrome de Wilson: relato de caso. Medicina (Ribeirão Preto) 2018;51:75-81. <http://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v51i1p75-81>
- 52.DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. J Crit Care 2015;30:40-8. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.011>
- 53.Castaño O, Gómez D, Ocampo J, Casanova M. Degeneración hepatolenticular: a propósito de tres casos. IATREIA 2017;30:436-42. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n4a07>
- 54.Vitiello APP, Ciríaco JGM, Takahashi DY, Nitrini R, Caramelli P. Avaliação cognitiva breve de pacientes atendidos em ambulatórios de neurologia geral. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:299-303. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200021>
- 55.Frota S, Goldfeld M. Enfoques em Audiologia e Surdez. Vol. 3. São Paulo: AM3 Artes; 2006; 83p.
- 56.Sabin Medicina Diagnóstica. Teste genético da bochechinha. 2021 (acessado em: 20/07/2022). Disponível em: <https://marketing.sabin.com.br/testegeneticobochechinha>