



Cobre

Cobre sérico - Cobre urinário
Ceruloplasmina
Doença de Wilson

1. Introdução

O cobre é um oligoelemento essencial, cofator de diversos sistemas enzimáticos, com importante papel na absorção e no metabolismo do ferro. Após o zinco e o ferro, é o terceiro oligoelemento mais abundante no corpo humano. O cobre está presente em sistemas biológicos com a valência +1 e +2, sendo a participação em reações de oxidação-redução a principal função das metaloproteínas que contêm este metal (1,2,3).

2. Fontes e usos

Devido a sua alta condutividade térmica e elétrica, baixa corrosão e maleabilidade, a principal aplicação do cobre é na indústria elétrica (3). A concentração de cobre nos alimentos é dependente da quantidade deste no solo. Fígado, crustáceos e mariscos contêm grandes quantidades de Cobre (4). Recomendações dietéticas de cobre para um adulto são estimadas entre 1,2 a 2,0 mg/dia. Estudo realizado com 850 adultos revelou que em 35% destes, a dieta fornecia menos de 1 mg de cobre ao dia (5).

3. Metabolismo

O cobre é absorvido no estômago e principalmente no duodeno por um processo regulado pela metalotioneína (MT). A MT, cuja síntese é induzida pelo próprio cobre, liga esse metal às células da mucosa intestinal que são eliminadas nas fezes. Como o zinco também estimula a MT, uma dieta rica em zinco bloqueia o transporte do cobre na mucosa intestinal. Cádmio e ferro também podem inibir a absorção do cobre por mecanismo similar. O molibdênio diminui a absorção do cobre formando compostos insolúveis. Após a absorção, o cobre se liga à albumina e à cobre-histidina. No fígado, é utilizado para sintetizar a **ceruloplasmina**, estando 70 a 95% do cobre plasmático ligado à ceruloplasmina (2).

Cerca de 5 a 80% do cobre ingerido é absorvido, apresentando meia-vida de 13 a 33 dias (3). A carga corporal de cobre em um adulto é de 80 a 150 mg, sendo o fígado seu principal depósito. A excreção biliar é a principal via de eliminação do cobre, variando de 0,5 a 1,3 mg/dia. A via urinária é responsável por menos de 3% da eliminação do cobre (4).

4. Patogênese e quadro clínico

Seguem as descrições das principais alterações do metabolismo do cobre.

4.1. Deficiência de cobre

A deficiência dietética de cobre é descrita em prematuros, desnutridos, portadores de má-absorção e pacientes recebendo nutrição parenteral total ou enteral prolongada. Leva à redução da síntese de ceruloplasmina e anemia normocítica ou microcítica,

resistente à reposição de ferro, por bloqueio do metabolismo do ferro. Também determina neutropenia, diminuição de pigmentação da pele, anormalidades neurológicas (hipotonia, apnéia, retardo psico-motor), osteoporose, anormalidades articulares e atraso do crescimento. A reposição de cobre resulta em reversão do quadro (4).

4.2. Intoxicação por cobre

Pode decorrer da ingestão de soluções contaminadas com cobre, uso de dispositivos intra-uterinos contendo cobre, uso de sais de cobre em alimentos animais e exposição à fungicidas. Manifesta-se com náuseas, vômitos, epigastria, diarreia, hemólise, necrose hepática, sangramento gastrointestinal, hematúria, proteinúria, hipotensão, taquicardia, convulsões, coma e morte (5,6).

4.3. Doença de Wilson

A Doença de Wilson (DW), também chamada de degeneração hepatolenticular, é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo do cobre. É determinada por mutação no gene que codifica uma proteína (ATPase transportadora do cobre) localizado no cromossomo 13. Esta alteração básica acarreta em falha na síntese de ceruloplasmina, aumento das frações de cobre ligado à albumina e livre, acarretando na deposição do metal em tecidos periféricos e cérebro. A redução da síntese de ceruloplasmina diminui a excreção biliar, causando acúmulo tóxico no fígado e aumento do cobre urinário (7,8).

Apresenta incidência estimada de 1: 40.000 nascidos vivos. Inicialmente, a doença acomete o fígado. Acúmulo de cobre no tecido hepático se inicia na infância, mas raramente a doença é sintomática antes da adolescência. Sintomas de doença hepática estão presentes na metade dos pacientes. O quadro clínico mais comum é a cirrose pós-necrótica com disfunção hepática e hipertensão portal. Cerca de 10 a 30% dos pacientes apresentam hepatite crônica ativa (7). Acometimento neurológico é descrito em 1/3 dos casos de DW, sendo caracterizado por riso sardônico em crianças, alterações de comportamento, convulsões e várias desordens motoras (tremores, distonia, rigidez, disartria, ataxia). Alterações oculares como catarata, retinite pigmentosa e atrofia do nervo óptico são descritas (8). As mais clássicas são os anéis de Kayser-Fleischer, descoloração verde-amarronzada da córnea decorrente do depósito de cobre. Ressalta-se, entretanto, que este achado não é exclusivo da DW, podendo ocorrer na colestase crônica, intoxicação por prata, Doença de Addison e traumas oculares (8). Nos estágios tardios, acúmulo de cobre ligado à albumina resulta em hemólise e insuficiência renal.

Avaliação laboratorial mostra diminuição da ceruloplasmina e do cobre sérico, aumento do cobre urinário, anormalidades nos testes de função hepática e, às vezes, nas provas de função renal. Nenhum teste bioquímico é 100% específico e sensível para a Doença de Wilson, sendo necessário a biópsia hepática para confirmação. O grande número de mutações causadoras da DW dificulta o emprego dos testes de biologia molecular (DW). A Ressonância nuclear magnética do encéfalo pode mostrar aspecto de "face de panda" devido à hipodensidade do colículo superior e hiperdensidade da substância negra (1,4,7,8).

Tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível, tendo em vista a possibilidade de melhora neurológica e hepática. O objetivo é diminuir a ingestão de cobre e aumentar sua excreção urinária. A D-Penicilamina é o agente quelante mais utilizado, embora seja tóxico. O Tetratiomolibdato e o acetato de zinco podem ser utilizados para bloquear a absorção do cobre. Transplante hepático em pacientes com lesão hepática grave é controverso (2,7,8).

4.4. Doença de Menkes

É uma severa deficiência de cobre, ligada ao X, que se manifesta usualmente aos 3 meses de idade, com sobrevida inferior a 5 anos. Defeito na ATPase transportadora do

cobre leva ao acúmulo de cobre na mucosa intestinal e rins, com falha na distribuição deste no fígado e nos tecidos periféricos, resultando em deficiência funcional do cobre. Há também aumento da perda urinária de Cu por falência da reabsorção tubular. Manifesta-se com doença óssea, despigmentação, cabelos quebradiços, hipotermia, convulsões, defeitos vasculares, atraso de crescimento, anemia e neutropenia. Pacientes apresentam diminuição do cobre sérico e da ceruloplasmina (4,5).

A tabela 1 resume os achados laboratoriais nas desordens do metabolismo do cobre (1).

Tabela 1: Desordens do metabolismo do Cobre (1)

	Deficiência nutricional	Intoxicação aguda por cobre	Intoxicação crônica por cobre	Doença de Wilson	Síndrome de Menkes	Outras condições*
Cobre sérico	↓	↑ ou ↑↑	↑	N ou ↓	↓	↑ ou ↑↑
Ceruloplasmina	↓	N	↑	↓**	↓	↑ ou ↑↑
Cobre urinário	↓	↑	↑	↑ ou ↑↑	↑	N
Cobre hepático	↓	N	↑ ou ↑↑	↑↑	↓	N

* Tabagismo, inflamações, gravidez, estrógenos.

** pode ser normal em < 20 anos.

5. Avaliação laboratorial

5.1. Cobre sérico

O cobre sérico é utilizado juntamente com o cobre urinário e a ceruloplasmina no diagnóstico da Doença de Wilson, na monitorização de pacientes em nutrição parenteral total ou enteral, no diagnóstico diferencial da cirrose biliar primária, da colangite esclerosante primária e na avaliação da deficiência ou intoxicação por cobre (1).

- ❑ Cobre sérico alto e ceruloplasmina alta são encontrados na intoxicação por cobre, cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária (1,9).
- ❑ Cobre sérico baixo é encontrado na Doença de Wilson, desnutrição, Doença de Menkes e uso de altas doses de vitaminas contendo zinco (1,5,9).

Uma vez que a ceruloplasmina é um reagente de fase aguda, condições inflamatórias acarretam em seu aumento, que também se refletem na elevação do cobre sérico. Uso de estrógenos também eleva a ceruloplasmina e o cobre sérico, como observado em pacientes em uso de anticoncepcionais orais e grávidas. O cobre sérico se eleva durante o uso de ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína. Pode ser baixo nas situações de hipoproteinemia (síndrome nefrótica, má-absorção, desnutrição). Terapia com corticosteróide pode diminuir o cobre sérico (1,9,10). No mínimo em duas ocasiões, as variações da ceruloplasmina não são paralelas às do cobre sérico (1):

- 1) na intoxicação aguda por cobre pode não ter havido tempo suficiente para aumento da síntese de ceruloplasmina, havendo cobre livre, ligado à albumina e total aumentados, com ceruloplasmina ainda normal;
- 2) Na Doença de Wilson, em que encontramos níveis de ceruloplasmina usualmente baixos, podemos encontrar cobre sérico normal ou baixo.

Observa-se que os níveis séricos de cobre apresentam picos pela manhã e que os valores de referência variam de acordo com idade, sexo e raça. Indivíduos da raça negra podem apresentar níveis séricos 8% a 12% maiores do que a referência (11). Deve-se usar tubo desmineralizado e luvas sem talco. Manipulação cuidadosa das amostras é

necessária para que se evite elevações espúrias, resultantes de contaminação ambiental (1).

5.2. Cobre urinário

Aumentos do cobre urinário são encontrados na Doença de Wilson, Síndrome de Menkes, cirrose biliar primária e na intoxicação por cobre. O teste também é utilizado para se avaliar a eficácia da terapia de quelação na doença de Wilson, onde se espera excreção elevada do cobre (4,12). Uso de aminoácidos endovenosos (solução de nutrição parenteral), captopril e outras medicações podem quelar o cobre, aumentando sua excreção urinária (1). Pacientes com síndrome nefrótica apresentam cobre urinário aumentado (9). Elevação do Cobre urinário após sobrecarga com penicilamina foi proposto como método diagnóstico da Doença de Wilson (13). São considerados valores normais aqueles entre 15 e 60 mcg/24h ou entre 12 a 80 mcg/l para urina recente (1,14).

5.3. Ceruloplasmina

Por se comportar como um reagente de fase aguda, como acima descrito (vide cobre sérico), deve-se ter cautela na interpretação do seu resultado. De forma ideal, deve ser determinada em mais de uma amostra, em momentos diferentes. Níveis em neonatos são mais baixos que em adultos, se equiparando a esses aos 3 a 6 meses de idade. Valores abaixo de 10 mg/dl são evidência fortemente sugestiva da Doença de Wilson. Também encontra-se diminuída na Síndrome de Menkes, deficiência nutricional, síndrome nefrótica e má-absorção. Deve-se lembrar que 28% dos pacientes com Doença de Wilson apresentam ceruloplasmina normal (7).

O Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini dispõe:

Cobre: soro

Método: Absorção Atômica.

Valores de referência:

até 6 meses:	20 a 70 mcg/dl.
6 meses a 6 anos:	90 a 190 mcg/dl.
6 anos a 12 anos:	80 a 160 mcg/dl.
homem:	70 a 140 mcg/dl.
homem > 60 anos:	85 a 170 mcg/dl.
mulher:	80 a 155 mcg/dl.
mulher > 60 anos:	85 a 190 mcg/dl.
grávidas:	118 a 302 mcg/dl.

Cobre: urina recente

Método: Absorção Atômica (forno de grafite).

Valores de referência: 12 a 80 mcg/l.

Cobre: urina de 24 horas

Método: Absorção Atômica (forno de grafite).

Valores de referência: 15 a 60 mcg/24h.

Ceruloplasmina: soro

Método: imunoturbidimetria.

Valores de referência: 21 a 53 mcg/dl.

6. Referências

1. Jacobs DS, DeMott WR, Oxley DK. Copper. In: Laboratory Test Handbook. 5th. 2001; 816-8.
2. Mason JB. Consequences of altered micronutrient status. In: Goldman Lee, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21 ed. 2000: 1171-8.
3. Barceloux DG. Copper. J Toxicol Clin Toxicol. 1999; 37: 217-30.
4. Milne DB. Trace elements. In: Burtis Ca, Aswood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3ed. 1999: 1041-45.
5. Milne DB. Assessment of Copper Nutritional status. Clin Chem. 1994; 40: 1479-84.
6. Kimiko AY, Hirayama K. Metal toxicology. In: Derelanko MJ, Hollinger MA. Handbook of Toxicology. 2ed. 1995: 924.
7. Maher J. Inherited, infiltrative, and metabolic disorders involving the liver. In: Goldman Lee, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21 ed. 2000: 801.
8. Goetz CG, Pappert EJ. Wilson Disease. In: Goetz CG, Pappert EJ. Textbook of Clinical Neurology. 1 ed. 1999: 673-4.
9. Leavelle DE, Interpretative Data for Diagnostic laboratory tests. Mayo Medical Laboratories Interpretative Handbook. 2001: 453.
10. D'Haese P, Couttneye M-M, Lamberts LV, et al. Aluminum, Iron, lead, cadmiun, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. Clin Chem. 1999; 45: 1548-56.
11. Tietz NW. Copper. In: Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. 3 th. 1991:168-171.
12. Ishak KG. Inherited metabolic diseases of the liver. Clin Liver Dis. 2002; 6: 455-79.
13. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, et al. Value of urinary copper excrfetin after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson Disease. Hepatology. 1992; 15: 609-15.
14. Iyengar V, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. Clin Chen. 1988; 34: 474-81.

Assessoria Científica
' & \$ \$ '