Hipercupremia em trabalhadoras de fábrica de munição em uso de contraceptivo oral: série de casos

Hypercupremia in female munitions workers using taking oral contraceptives: a case series

Maurício Petroli¹, Assad Charbel Chequer Bon-Habib¹, Aline de Souza Espindola Santos¹, Carmen Ilde Rodrigues Fróes Asmus¹, Angélica dos Santos Vianna²

RESUMO | O cobre é um elemento traço essencial para a homeostase, sendo obtido principalmente por meio da dieta. Entre as outras formas possíveis de sua incorporação, encontramos a exposição ocupacional e acidental. A elevação dos níveis plasmáticos de cobre no organismo (hipercupremia) pode ser observada nessas situações, assim como em tabagistas, usuárias de contraceptivos hormonais orais e em outras condições clínicas. Esta série de casos descreve a hipercupremia observada em trabalhadoras expostas ao cobre enquanto em uso de contraceptivos hormonais orais, a sua persistência mesmo após o afastamento do trabalho e a posterior normalização dos níveis séricos após a troca do método contraceptivo. Os resultados deste estudo reforçam a necessidade de se incluir o uso de contraceptivos hormonais orais no diagnóstico de hipercupremia em trabalhadoras expostas ocupacionalmente ao cobre, ainda que assintomáticas.

Palavras-chave | cobre; anticoncepcionais; exposição ocupacional.

ABSTRACT | Copper is an essential trace element for homeostasis and is mostly obtained through the diet. Copper can also enter the body through occupational and accidental exposure, resulting in the elevation of serum copper levels (hypercupremia). Other factors associated with hypercupremia include smoking, use of oral contraceptives, and several clinical conditions. This case series describes the presence of hypercupremia in workers exposed to copper while also taking oral contraceptives. Serum copper levels of the sample remained high, even after participants spent time away from work, normalizing only after a change in contraceptive methods. The present results underscore the importance of considering oral contraceptives as a possible cause of hypercupremia in women with occupational exposure to copper, regardless of symptomatic status.

Keywords | copper; contraceptives; occupational exposure.
INTRODUÇÃO

O cobre é um metal amplamente distribuído no meio ambiente, sendo considerado um elemento traço essencial e o terceiro mais abundante do organismo, atrás apenas do zinco e ferro. Encontra-se principalmente ligado à ceruloplasmina e, em menor grau, à albumina, podendo circular livremente no sangue. Apresenta inúmeras propriedades importantes para o organismo, como o combate ao estresse oxidativo (constituente de enzimas antioxidantes) e a síntese de hemoglobina (mobilização de ferro), de tecido conectivo (formação de colágeno e de elastina) e dos hormônios adrenalina e tireoidiano, além de ser cofator de diversas metaloenzimas relacionadas ao metabolismo de carboidratos e lipídios1,2.

O consumo médio diário de cobre em adultos é de cerca de 1 mg (0,9 a 2,2 mg), sendo a dieta a fonte principal1,3. A quantidade total de cobre estimada no organismo humano varia entre 50 e 120 mg, com as concentrações mais elevadas na bile, no fígado, no cérebro, no coração e nos rins1. A elevação desses níveis, conhecida como hipercupremia, pode ocorrer em determinadas condições clínicas como doença de Menkes, tireotoxicose e doença de Wilson4. Em mulheres grávidas saudáveis, os níveis de cobre sérico aumentam, mas essa variação observada tem sido considerada normal5. Alguns hábitos de vida, como tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, estão associados com alterações nos níveis de cobre6.

A toxicidade aguda ou crônica relacionada ao excesso de cobre pode estar associada a certas ocupações nas atividades de mineração, fundição de metais, soldagem, pintura e agricultura1. Em outros casos, os efeitos tóxicos podem ser de origem intencional, como nos casos de envenenamento à base de sais de cobre, ou acidental, por meio da ingestão de alimentos ou bebida cozida ou armazenada em recipientes de cobre, água distribuída em encanações antigas de cobre e uso de dispositivo intrauterino (DIU) ou anticoncepcional hormonal oral (ACHO)7.

A toxicidade aguda ou crônica relacionada ao excesso de cobre pode estar associada a certas ocupações nas atividades de mineração, fundição de metais, soldagem, pintura e agricultura1. Em outros casos, os efeitos tóxicos podem ser de origem intencional, como nos casos de envenenamento à base de sais de cobre, ou acidental, por meio da ingestão de alimento ou bebida cozida ou armazenada em recipientes de cobre, água distribuída em encanações antigas de cobre e uso de dispositivo intrauterino (DIU) ou anticoncepcional hormonal oral (ACHO)7.

A investigação do nexo causal para a hipercupremia deve incluir a possibilidade de ingesta acidental, exposição ocupacional ou ambiental ao metal, além de uma pesquisa direcionada para doença de Wilson. Contudo, caso a paciente faça uso de ACHO, esse dado deve ser valorizado, pois essa situação traz à tona a importância da associação entre ACHO e hipercupremia na prática clínica. Assim, este estudo relatou a evolução de quatro pacientes com exposição ambiental e ocupacional ao cobre, em que a conduta preconizada permitiu identificar o ACHO como provável causa de hipercupremia.

RELATOS DOS CASOS

O estudo contou com quatro pacientes mulheres, residentes e procedentes do Rio de Janeiro, em idade reprodutiva (47, 38, 34 e 21 anos, respectivamente denominadas como P1, P2, P3 e P4), previamente hígidas, trabalhadoras de fábrica de munições ligada à indústria naval (mediana de tempo de trabalho em anos: 5,5). Elas tinham como função o controle de qualidade das munições produzidas na empresa por meio de inspeção dos produtos e realização de testes, inclusive com explosão dos dispositivos a fim de avaliar a sua integridade. Essas trabalhadoras tinham jornada de trabalho de 8 horas/dia, 5 dias da semana. Os riscos ambientais presentes no local de trabalho incluíam principalmente o físico, oriundo do ruído, e o químico, pela presença de chumbo, cobre, latão, pôlvora negra, tetracloroetileno e tolueno. Todas utilizavam equipamento de proteção individual (luva, máscara e protetor auricular), bem como faziam acompanhamento periódico de saúde semestralmente com a realização de exame físico, audiometria, hemograma, função hepática, dosagem de chumbo e cobre no sangue e dosagem de ácido metil hipúrico e ácido tricloroacético na urina, ambos metabólitos do tetracloroetileno e tolueno.

Em uma dessas avaliações, foi constatada a elevação dos níveis séricos de cobre em todas as pacientes, sendo que os demais exames estavam dentro da normalidade. Elas foram afastadas inicialmente do ambiente de trabalho por 15 dias e, como não ocorreu a resolução do quadro, foram encaminhadas para avaliação especializada no Ambulatório de Toxicologia Clínica Ambiental e Ocupacional do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Na admissão, três pacientes encontravam-se assintomáticas (P1, P2 e P3) e uma (P4) relatava queixas como cefaleia, cansaço e dores generalizadas, sobretudo nas articulações dos tornozelos. Na história clínica, não havia correlação entre os locais de moradia nem dados de história patológica pregressa ou familiar que evidenciassem algum fator comum entre elas. Nenhuma das pacientes estava grávida e desconheciam patologias prévias. Uma (P1) relatava ser tabagista. Negavam etilismo. Todas faziam...
uso de contraceptivo hormonal oral à base de estrogênio e negavam a utilização de outras medicações.

As pacientes encontravam-se em bom estado geral, e os exames físicos realizados foram normais em três pacientes (P1, P2 e P3). A paciente que relatava queixas (P4) apresentava-se hipocorada 1/4+ e com artrite em tornozelos. Todas tinham resultados elevados de cobre no sangue (método de colorimetria) após 15 dias de afastamento, realizados pelo mesmo laboratório (P1: 324 mcg/dL; P2: 275,1 mcg/dL; P3: 240,1 mcg/dL; P4: 271 mcg/dL; valor de referência: 80-155 mcg/dL). Na cronologia de acompanhamento clínico dos níveis séricos de cobre, esse foi considerado o exame inicial T1. Os demais exames laboratoriais realizados (perfil bioquímico básico e hemograma) estavam dentro da normalidade.

A conduta foi a recomendação de manutenção do afastamento do trabalho por mais 1 mês, e novos exames laboratoriais foram solicitados para avaliar a função do fígado e dos rins, que são sítios alvos do efeito tóxico do cobre. Os resultados encontravam-se dentro da normalidade. Especificamente para a P4, foi realizada a investigação laboratorial para doenças do colágeno, assim como para hiperuricemia. Ambas foram negativas.

Outra medida adotada foi requerer à empresa empregadora que encaminhasse um laudo de avaliação ambiental, a fim de averiguar os níveis de cobre presentes no ambiente de trabalho. Contudo, nenhum documento foi disponibilizado.

No seguimento trimestral das pacientes (T2), houve manutenção dos níveis elevados de cobre sérico, apesar da continuação do afastamento do trabalho (P1: 232 mcg/dL; P2: 232,4 mcg/dL; P3: 252,2 mcg/dL; P4: 271 mcg/dL). Uma vez que a investigação clínica descartou prováveis causas de hiperocupremia, a hipótese diagnóstica principal levantada foi o uso de ACHO, tendo em vista que as quatro pacientes faziam uso desse método. Dessa forma, solicitou-se aos ginecologistas das pacientes que substituíssem o método contraceptivo.

Três pacientes (P1, P2 e P3) realizaram a troca do modo contraceptivo e, 2 meses (T3) após, apresentaram queda importante com normalização dos níveis séricos de cobre (P1: 142 mcg/dL; P2: 122 mcg/dL; P3: 140,2 mcg/dL). Com esses resultados, houve a liberação médica para retorno às atividades laborais. Duas retornaram ao trabalho realocadas em outro setor livre de exposição e uma voltou ao setor de origem. Elas mantiveram o acompanhamento no ambulatório, e os resultados das avaliações clinicolaboratoriais semestrais (T4) revelaram que os níveis de cobre séricos continuam dentro da normalidade desde então (P1: 125 mcg/dL; P2: 135 mcg/dL; P3: 115,6 mcg/dL).

Uma das pacientes (P4), contudo, optou pela não substituição do ACHO e manteve queixa articular e hiperocupremia sustentada, embora em nível 16% menor [271 mcg/dL (T1) para 227 mcg/dL (T3)]. Foi encaminhada para avaliação no Serviço de Reumatologia e, embora não tenha sido recomendado o seu retorno ao trabalho, o mesmo ocorreu à revelia. A paciente (P4) não seguiu o acompanhamento.

A variação nos níveis séricos de cobre das pacientes durante o acompanhamento (T1, T2, T3 e T4) é mostrada na Figura 1.

**DISCUSSÃO**

Todas as pacientes incluídas no estudo estavam expostas ao cobre, tanto no meio de trabalho como por meio da utilização de ACHO à base de estrogênio (exposição ambiental). No meio ocupacional, a exposição...
ocorreu devido à manipulação das munições, que são produzidas a partir de chumbo, ligas de cobre/estanho e ligas de latão (cobre e zinco). O trabalho manual e a testagem dos dispositivos pelas trabalhadoras permitiram o contato do metal com o organismo pelas vias respiratória e digestiva. A exposição ocupacional ao cobre tem sido associada a efeitos tóxicos, e seu nível sérico tem sido considerado um potencial biomarcador de efeito em detrimento do seu uso como biomarcador da exposição devido às diferenças toxicocinéticas interindividuais. Em contrapartida, o uso de ACHO tem sido associado ao aumento dos níveis séricos de cobre, e a suspensão dessa medicação leva à normalização dos níveis séricos desse metal. 

A hipótese diagnóstica principal formulada foi de hipercupremia associada à exposição ocupacional. É importante ressaltar que, embora essas pacientes fizessem exame periódico semestral, o qual incluía a dosagem sérica de cobre, a legislação brasileira (Norma Regulamentadora NR-07) não estabelece o intervalo do monitoramento biológico nem a matriz analisada ou valores de referência. Na literatura científica usa a dosagem de cobre no sangue e na urina de 24 horas para investigação, com os valores de normalidade de 80 a 150 mcg/dL e 15 a 60 mcg/24 h, respectivamente.

Na primeira avaliação dos exames, a não redução dos níveis séricos foi atribuída ao tempo de afastamento do trabalho, que poderia ter sido insuficiente, visto que a meia-vida sérica desse metal varia entre 13-33 dias. Entretanto, essa hipótese não foi exitosa, pois, apesar de 3 meses de afastamento, os níveis de cobre continuaram elevados, com o menor dos resultados estando 49% acima do valor de referência. Na literatura científica o cobre tem sido associado ao aumento dos níveis séricos de cobre, fato que não ocorreu com a paciente que declinou essa orientação médica. Tal cenário veio a corroborar a hipótese causal de hipercupremia bem estabelecida na literatura, o uso de ACHO. A partir da troca do método contraceptivo em três pacientes, observou-se a normalização dos níveis séricos de cobre, fato que não ocorreu com a paciente que declinou essa orientação médica. Tal cenário veio a corroborar a hipótese causal do uso de ACHO e hipercupremia. Na literatura científica, foram identificados apenas dois relatos de caso descrevendo situações similares à nossa pesquisa. O primeiro, na Espanha, descreve o caso de duas jovens pacientes com hipercupremia cujos níveis séricos normalizaram após a suspensão do uso de ACHO. O segundo, nos Estados Unidos, descreve o caso de duas pacientes com anéis pigmentares na córnea e hipercupremia associada ao uso de ACHO. A suspensão do ACHO, além de normalizar os níveis séricos de cobre, também reduziu os anéis pigmentares em ambas as pacientes.

Embara não esteja claramente estabelecido na literatura o tempo necessário para a normalização da hipercupremia após a suspensão do uso de ACHO, alguns autores sugerem uma redução e normalização a partir de 3 a 4 semanas. No entanto, no segundo estudo anteriormente citado, esse período foi de em 60 dias. Vale ressaltar que a paciente que não trocou o esquema contraceptivo, embora tenha permanecido com níveis elevados de cobre, muito acima dos valores de referência, apresentou uma redução de 16%, o que poderia ser explicado pelo afastamento do trabalho.

A hipercupremia induzida pelo uso de ACHO parece estar relacionada à elevação da ceruloplasmina sérica, principal transportadora do cobre no organismo, como consequência da ação do estrogênio em padrão independentemente da dose. Os ACHO alteram o equilíbrio das concentrações plasmáticas de zinco e cobre, promovendo estresse oxidativo e induzindo a elevação da ceruloplasmina. Nesta série de casos, não foram avaliados os níveis de ceruloplasmina e zinco séricos das pacientes. O tipo de progestógeno presente no ACHO provavelmente tem um efeito modulador no metabolismo do cobre, com maiores níveis séricos entre aquelas que usam ACHO contendo progestogênio com ação antiandrogênica. Em média, esse grupo de medicação leva a um aumento de 57 mcg/dL (intervalo de confiança de 95%: 49-66 mcg/dL) e geralmente os níveis de hipercupremia não ultrapassam 200 mcg/dL.

Os níveis elevados de cobre podem levar a quadros clínicos variados, desde pacientes assintomáticos, oligossintomáticos de caráter inespecífico até danos hepáticos (icterícia), renais (hematúria, anúria) e neurológico (coma). É descrito na literatura que concentrações séricas de cobre acima de 300 mcg/dL estão associadas a sintomas gastrointestinais, enquanto concentrações acima de 500 mcg/dL levam à intoxicação grave ou até mesmo ao óbito. Este estudo, três pacientes permaneceram assintomáticas e uma apresentou sintomatologia inespecífica associada a queixas articulares, cuja investigação inicial afastou a possibilidade de doença reumatóide, especificamente artrite reumatoide. É interessante ressaltar que o cobre tem sido investigado como fator de risco para essa patologia. Por outro lado, estudos vêm apontando que níveis elevados desse metal representariam um marcador de atividade clínica dessa doença.
Esta série de casos indica que a elevação do nível de cobre sérico pode apresentar um diagnóstico diferencial complexo, que exige amplo conhecimento das causas pelo profissional. A orientação da investigação deve levar em conta a história clínica, especialmente a história ocupacional, e o relato de uso de ACHO no caso de mulheres em idade fértil. Por fim, embora na literatura a relação entre ACHO e hiperocupremia seja reconhecida, poucos estudos epidemiológicos têm se debruçado sobre o tema. Visto que o ACHO é um dos principais métodos contraceptivos, o conhecimento dessa relação pelo profissional de saúde pode subsidiar uma avaliação mais sustentada tanto no campo da clínica como da saúde ocupacional, especialmente em trabalhadoras expostas ao cobre, além de simplificar a investigação.

Este é o primeiro estudo de série de casos que aborda hiperocupremia em mulheres trabalhadoras expostas ao cobre e usuárias de ACHO no Brasil. Existem inúmeras causas de elevação dos níveis séricos desse metal, e o diagnóstico diferencial pode requerer a realização de exames complementares, alguns com elevado custo. Nesse cenário, o reconhecimento do uso de ACHO como causa pode simplificar a sua investigação. Dessa forma, recomendamos que a interpretação do monitoramento biológico de trabalhadoras expostas ao cobre leve necessariamente em consideração a utilização desse método contraceptivo.

**AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a Elisangela Almeida do Nascimento pela assessoria no processo investigativo.

**REFERÊNCIAS**

1. Dorsey A, Ingerman L. Center for Disease Control and Prevention. Toxicological profile for copper. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2004 [cited 2021 Feb 22]. Available from: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/7006
2. Burkhead JL, Lutsenko S. The role of copper as a modifier of lipid metabolism. In: Baez RV, editor. Lipid metabolism. London: IntechOpen Limited; 2013. p.39-60.
3. Pazirandeh S, Burns DL, Griffin JJ. Overview of dietary trace minerals. 2020 Jul 17 [cited 2021 Feb 22]. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham: UpToDate Inc.; 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dietary-trace-elements
4. Llanos RM, Mercer JFB. The molecular basis of copper homeostasis copper-related disorders. DNA Cell Biol. 2002;21(4):259-70.
5. Vukelić J, Kapamadžija A, Petrović B, Grujić Z, Novakov-Mikić A, Kopitović V, et al. Variations of serum copper values in pregnancy. Srp Arh Celok Lek. 2012;140(1-2):42-6.
6. Zhang HQ, Li N, Zhang Z, Gao S, Yin HY, Guo DM, et al. Serum zinc, copper, and zinc/copper in healthy residents of Jinan. Biol Trace Elem Res. 2009;131(1):25-32.
7. Babić Ž, Tariba B, Kovačić J, Pizent A, Varnai VM, Macan J. Relevance of serum copper elevation induced by oral contraceptives: a meta-analysis. Contraception. 2013;87(6):790-800.
8. Duarte A. Caracterização elementar de resíduos de disparo de armas de fogo gerados por munição de fabricação brasileira [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
9. Rocha ED. Análise de riscos toxicológicos e ambientais na exposição ocupacional aos resíduos de armas de fogo (GRS/firing ranges): uma proposta de normalização [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.
10. Saha A, Karnik A, Sathawana N, Kulkarni P, Singh V. Ceruloplasmin as a marker of occupational copper exposure. J Expo Sci Env Epid. 2008;18(3):332-7.
11. Araujo CM, Prieto CL, Izquierdo AČ, Oliván PB, Del Portillo CR. Hiperocupremia secundaria a anticonceptivos orais: a propósito de 2 casos. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64(9):509-11.
12. Garmizo G, Frauens BJ. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives. Optom Vis Sci. 2008;85(9):E802-7.
13. Iyengar V, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. Clin Chem. 1988;34(3):474-81.
14. Barceloux DG. Copper. J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(2):217-30.
15. Berg G, Kohlmeier L, Brenner H. Effect of oral contraceptive progestins on serum copper concentration. Eur J Clin Nutr. 1998;52(10):711-5.
16. Strecker D, Mierzdecki A, Radomska K. Copper levels in patients with rheumatoid arthritis. Ann Agric Environ Med 2013;20(2):312–6.
17. Chakraborthy M, Chutia H, Changkakati R. Serum copper as a marker of disease activity in rheumatoid arthritis. J Clin Diagn Res. 2015;9(12):BC09-11.