REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO

Efeitos tóxicos cardiovasculares do cobre

Karolini Zuqui Nunes[1]; Mirian Fioresi[2]

[1]Mestre e Doutoranda em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES.

[2]Doutora em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF-UFES; Professora do Departamento de Enfermagem, UFES, Brasil.

Recebido em 2 de setembro de 2016

Artigo aprovado em 3 de outubro de2016

Palavras-Chaves

Cobre;
Toxicidade;
Sistema cardiovascular.

Resumo

Objetivo: Descrever os principais efeitos cardiovasculares desenvolvidos pelo cobre. **Método**: Trata-se de uma revisão narrativa de literatura. **Resultados:** O cobre pode atuar como cofator de algumas enzimas que atuam no sistema cardiovascular, tendo importante papel no desenvolvimento da aterogênese, no controle angiogênico e no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. **Conclusão:** Tanto a deficiência quanto a contaminação com o cobre podem levar a alterações no sistema cardiovascular. É incontestável a necessidade de outras pesquisas que possam esclarecer os efeitos e os mecanismos envolvidos com as alterações promovidas pelo cobre no coração e nos vasos sanguíneos. No entanto, é fundamental que sejam estabelecidos valores seguros de ingestão diária recomendada e concentrações sanguíneas deste metal.

*Autor para correspondência:

karol-zuqui@hotmail.com

Introdução

O cobre (Cu) é um elemento essencial sendo necessário para manutenção e funcionamento dos organismos vivos.[1] É o terceiro metal mais abundante no corpo[2] e desempenha um papel importante no metabolismo humano, principalmente, atuando como um cofator para a atividade de várias enzimas.[3] Entre estas enzimas, podemos destacar a citocromo C oxidase, necessária para o metabolismo aeróbico; lisil-oxidase, que participa na síntese do colágeno e da elastina; dopamina ß-hidroxilase, que desempenha um papel importante na conversão de dopamina em noradrenalina; e a superóxido dismutase, uma enzima antioxidante que atua na conversão do radical superóxido em peróxido de hidrogénio.[4]

A homeostase de cobre é essencial para o funcionamento enzimático e bom funcionamento do corpo. A deficiência do metal pode levar à diminuição da atividade de várias enzimas, resultando principalmente no desenvolvimento de desequilíbrio oxidativo,[5] alterações neurológicas,[6] hepáticas e cardiovasculares.[7-9] Além disso, embora seja um micronutriente essencial para o homem, o Cu é tóxico em níveis elevados. Uma sobrecarga desse metal ativa facilmente as reações de Fenton, resultando em dano oxidativo e morte celular. A toxicidade de Cu como um resultado do excesso dietético geralmente não é considerada uma das mais importantes fontes de exposição ao metal, provavelmente como resultado de mecanismos de controle de absorção e excreção de Cu.[10]

No entanto, quando a homeostase do cobre é interrompida, condições patológicas podem ser desenvolvidas. Além das alterações metabólicas, a toxicidade do Cu pode resultar da exposição a excesso de Cu causada por acidente, pela contaminação do meio ambiente, por uso de agentes bactericidas por fungicidas à base de cobre em agricultura e pela emissão de indústria de fundição de cobre.[10,11] Em geral, a deficiência ou toxicidade ao cobre, provenientes de distúrbios metabólicos ou exposição ao metal podem resultar em sérios danos para o corpo humano. Considerando que a perda da homeostase do cobre oferece riscos para a saúde humana, esta revisão busca descrever a exposição humana a este metal e seus principais efeitos no sistema cardiovascular.

- Metabolismo do cobre

A absorção do cobre ocorre principalmente na parte proximal do intestino delgado, onde é transportada para o fígado através da veia porta. Vários parâmetros afetam a taxa de absorção de Cu dietético, incluindo sexo, idade, tipo de alimento e quantidade de Cu da dieta. Foi demonstrado que a absorção do cobre é maior em mulheres e crianças e que não há diferenças entre adultos jovens e pessoas mais idosas.[12] Após a absorção intestinal, 25% do cobre permanecem na circulação ligados à albumina, enquanto o restante é absorvido pelo fígado. Após a absorção no fígado, cerca de 80% do cobre se destinam à circulação sanguínea ligados à ceruloplasmina, enquanto o restante é re-excretado para o sistema gastrointestinal.[13] A meia-vida do cobre em um indivíduo saudável é de aproximadamente 26 dias[14] e a maior parte da excreção se dá pela via biliar. Não há nenhuma evidência de que a excreção urinária desempenhe um papel de controle da homeostasia do Cu em resposta a alterações na ingestão do metal.[10]

Em condições fisiológicas normais, nas quais a concentração de cobre no corpo é normal, a ATP7A é a enzima responsável por absorver o cobre no intestino e transportá-lo para as enzimas dependentes do metal. No entanto, quando reservas totais de cobre intracelular aumentam, ATP7A se desloca para a membrana celular para promover o efluxo do cobre.[15]

Já na membrana plasmática e em vesículas intracelulares o transportador CTR1 desempenha um papel fundamental na captação de cobre. Esse transportador atua de forma a controlar a absorção de cobre através das membranas plasmáticas celulares, ao passo que elevações de cobre extracelular induzem endocitose de CTR1 para vesículas enquanto que uma diminuição de cobre extracelular restaura os níveis CTR1 na membrana plasmática.[16] Após a entrada de cobre na célula, ele se liga a chaperonas citosólicas que, em seguida, transferem o cobre para destinos celulares específicos.[17]

A homeostase de cobre é essencial para o funcionamento do organismo. Alterações no metabolismo do cobre são características de algumas doenças genéticas como: a Doença de Menkes e a Doença de Wilson. A Doença de Menkes é caracterizada pela deficiência de cobre. A principal característica da Doença de Menkes é a baixa atividade da enzima dependente de cobre (ATPA7). Já a Doença de Wilson é caracterizada pela toxicidade do cobre que normalmente afeta os sistemas hepático e nervoso severamente.[18] Na Doença de Wilson, ocorre um comprometimento da excreção biliar de cobre que conduz a uma acumulação do metal no fígado. Quando a capacidade de armazenamento hepática é excedida, a morte celular começa com liberação de cobre no plasma, resultando na hemólise e deposição de cobre nos tecidos extra-hepáticos.[19]

- Exposição humana ao cobre

Na natureza, a emissão de cobre acontece a partir de fontes naturais como poeiras transportadas pelo vento, vulcões, incêndios florestais e através da liberação das minas de cobre. Cu é um dos metais mais importantes para a aplicação comercial e industrial. É utilizado como liga metálica para fabricação de máquinas, em construções, nas indústrias de transportes e armas militares.[20,21] Além disso, ele é um importante componente do ouro branco e outras ligas usadas para bijuterias, produtos odontológicos e cosméticos. Pode também ser empregado como aditivo em tintas, plásticos, lubrificantes e revestimentos metálicos. Na África, é tradicionalmente utilizado em práticas medicinais.[22] Devido à sua elevada demanda comercial e industrial, os produtos à base de cobre são produzidos em grande escala e acredita-se que haverá uma expansão dessa produção nos próximos anos.[23]

Além da utilização do cobre nos setores industriais citados acima, ele também é extensamente utilizado em produtos bactericidas e fungicidas em muitas lavouras agrícolas, o que consequentemente leva à contaminação dos solos e dos alimentos que são produzidos.[24,25] Além disso, o cobre também pode estar presente na água potável e sua concentração pode variar dependendo dos sistemas de encanamentos domésticos e da composição das águas subterrâneas. Um aumento da acidez da água pode provocar corrosão em encanações de cobre e aumentar a concentração do metal na água.[26]

A concentração de Cu em alimentos varia de acordo com as condições locais. A maioria das dietas contêm o suficiente Cu (1-5 mg) para evitar uma deficiência e não o suficiente para causar toxicidade. Há pouca informação disponível sobre a ingestão de Cu e adequação em populações com dietas específicas, como os vegetarianos e veganos. No entanto, foi demonstrado que o consumo diário de Cu é 27% mais elevado em mulheres vegetarianas do que em mulheres omnívoras.[10]

- Ingestão diária recomendada e concentração sanguínea segura

Embora o cobre seja reconhecido como um elemento essencial para o funcionamento do organismo, as incertezas permanecem sobre referência dos valores de ingestão

diária para os seres humanos. A Ingestão Diária Recomendada nos Estados Unidos e no Canadá é de 0,9 mg/dia, com um nível de ingestão tolerável de 10 mg/dia para adultos de 19 anos ou mais.[27]

Foi demonstrado que a ingestão diária de cobre pode interferir no balanço hídrico corporal. Doses de ingestão diárias abaixo de 0,8 mg/dia podem levar a perdas líquidas, enquanto doses acima de 2,4 mg/dia podem levar a retenção hídrica.[10]

A concentração habitual de cobre no plasma humano é entre 0,3-2,1 μg/mL para a ingestão de 1,4 a 2,0 mg de cobre/dia.[28] Estudos populacionais demonstraram concentrações de cobre em indivíduos saudáveis de aproximadamente 1μg/mL.[29,30] Estudo realizado com a população brasileira demonstrou concentração de cobre no soro de 0,8 μg/mL em homens e 1,4 μg/mL em mulheres.[30] Essa diferença entre os sexos é esperada, uma vez que é bem conhecido que as mulheres, especialmente aqueles na faixa etária dos 20-60 anos, aumentaram a absorção do cobre. Estrógenos também influenciam diretamente no metabolismo do cobre, contribuindo para o aumento dos níveis plasmáticos deste metal. Os efeitos dos estrógenos sobre os níveis de cobre também são mais evidentes em mulheres grávidas, pois eles tendem a apresentar concentrações ainda mais elevadas.[31]

- Efeitos da intoxicação e deficiência no organismo humano

Como mencionado, o cobre é um metal essencial, sendo importante a sua ingestão nos alimentos. Porém além da exposição relacionada à ingestão alimentar, a população ainda é exposta ao metal devido à sua ocorrência no ambiente e sua utilização industrial. As concentrações de cobre no organismo são rigidamente controladas em condições fisiológicas, de modo que seu excesso ou seu déficit são prejudiciais para o organismo. Em condições inflamatórias, os níveis séricos de cobre são aumentados e desencadeiam respostas de estresse oxidativo que ativam respostas inflamatórias. Curiosamente, alterações no metabolismo do cobre, estresse oxidativo e inflamação são comumente presentes em várias doenças crônicas.[32]

A inalação é uma das vias mais importantes de intoxicação ao cobre. Portanto, a toxicidade em tecido pulmonar é de grande preocupação. Estudos *in vitro* indicaram que o Cu pode induzir citotoxicidade, estresse oxidativo e toxicidade genética em cultura de células pulmonares humanas. Alguns estudos têm mostrado que a instilação intratraqueal de Cu induz estresse oxidativo, inflamação e lesões neoplásicas em ratos.[23]

Além das manifestações pulmonares, a toxicidade crônica ao cobre tem sido conhecida por causar hepatotoxicidade e cirrose hepática. Como observado na doença de Wilson e em certas condições de intoxicação ao metal, o aumento da concentração de cobre tem contribuído para o desenvolvimento da doença Alzheimer.[33]

Também tem sido levantada a hipótese de que a acumulação de cobre possa estar relacionada ao declínio cognitivo e alterações na produção de fatores humorais e celulares do sistema imunitário.[10] Animais com deficiência de Cu apresentam redução das populações de neutrófilos e células T, diminuição da atividade dos fagócitos e linfócitos B.[10] A produção de anticorpos pelas células T de esplenócitos também é reduzida. Nos seres humanos, a relação entre a ingestão de Cu e a função imunológica é limitadamente documentada.[10]

Além das alterações nos sistemas descritos, a intoxicação e a deficiência de cobre também são capazes de desencadear alterações cardiovasculares. Estudos experimentais e epidemiológicos têm demonstrado relação entre a exposição ao metal e o surgimento de algumas doenças do sistema cardiovascular. Algumas dessas

relações e seus mecanismos serão descritos a seguir.

- Efeitos no sistema cardiovascular

Vários estudos têm demonstrado que concentrações elevadas de cobre estão associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.[34-37] Dentre essas doenças, a doença aterosclerótica representa uma das causas mais importantes de mortalidade no mundo,[38] sendo caracterizada por inflamação vascular persistente,[39] oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e formação de radicais livres. Nesse contexto, o cobre (Cu) é um micronutriente essencial para o funcionamento das enzimas que catalisam as reações de oxidação de LDL e têm sido implicados na aterogênese através de mecanismos que envolvem as vias de sinalização de ativação de NF-kB.[38,40] Tem sido demonstrado que a concentração sérica de Cu é mais elevada em pacientes com aterosclerose, e aumenta com a gravidade da doença.[38] Além disso, foi demonstrado que a quelação de cobre em ratos apoE- inibe eficazmente o desenvolvimento da lesão aterosclerótica e melhora a inflamação no sistema cardiovascular.[40]

Ainda em relação ao desenvolvimento de reações inflamatórias no organismo e ao controle do tônus vascular,[41] o cobre parece desempenhar um papel importante no controle da atividade das enzimas óxido nítrico sintase (NOS) e guanilatociclase (GC).[41] O cobre aumenta a taxa de conversão de L-arginina para L-citrulina, dependendo da presença do cálcio extracelular. A concentração de cálcio extracelular é um pré-requisito para a ativação da eNOS por agonistas. Desse modo, o Cu pode afetar a mobilização intracelular de Ca e alterar o funcionamento da eNOS.[42]

Além de regular o funcionamento da eNOS, o Cu é essencial para o funcionamento de outra enzima importante para o controle do tônus vascular, a superóxido dismutase Cu/Zn (SOD).[43] Ele regula a atividade desta enzima, de modo a controlar a vasoconstrição causada por radicais livres de oxigénio. Já que o cobre é um cofator para o funcionamento da SOD, concentrações aumentadas do metal poderiam aumentar a atividade enzimática, enquanto concentrações diminuídas poderiam levar à diminuição da atividade da SOD e consequente aumento na produção de ânios superóxido. Foi demonstrado em estudos experimentais que o cobre poderia impedir o desenvolvimento de vasoespasmo periférico[44] e que a incubação com concentrações sub-micromolares de Cu prejudicam o vasorelaxamento endotélio-dependente provavelmente por causa da geração intracelular de O2.[45]

O cobre é caracterizado como um cofator obrigatório em todas as cascatas de sinalização angiogênicas, tanto que uma deficiência do metal faz com que a neovascularização diminua. Além disso, o progresso de várias patologias angiogênicas (por exemplo, diabetes, hipertrofia cardíaca e isquemia) pode ser rastreado por medição dos níveis de cobre no soro, que são cada vez mais considerados como um marcador de prognóstico útil.[46] O Cobre estimula fatores envolvidos na formação dos vasos e maturação, tal como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), sendo necessário para a ativação do fator-1 induzido por hipóxia (HIF-1), um importante fator de transcrição que regula a expressão de VEGF. O papel essencial do cobre na produção de VEGF o torna-se importante, por exemplo, na terapia anti-angiogênese, tais como a aplicação de agentes quelantes de cobre em terapia de cancro. No entanto, a supressão da angiogênese está envolvida na progressão da hipertrofia cardíaca, tanto é que a suplementação de cobre melhora as condições de doença cardíaca hipertróficas.[47]

Além de participar do controle do funcionamento vascular, o cobre também é essencial para o funcionamento cardíaco. Tem sido demonstrado que a suplementação de Cu restaura a hipertrofia

cardíaca crônica induzida por sobrecarga de pressão. A sobrecarga de pressão gerada por constrição da aorta ascendente provoca uma diminuição nos níveis de Cu no coração juntamente com o desenvolvimento da cardiomiopatia hipertrófica.[48] A sobrecarga provoca um acúmulo de homocisteína no coração, o qual é acompanhado pela depleção de cobre através da formação de complexos de cobre-homocisteína e a excreção dos complexos. A suplementação de cobre recupera a atividade do citocromo c oxidase e promove a angiogênese do miocárdio, juntamente com a regressão da hipertrofia cardíaca e a recuperação da função contrátil.[49] Conforme mencionado anteriormente, o Cu aumenta os níveis de VEGF e promove a angiogênese em corações hipertróficos, melhorando os parâmetros da atividade cardíaca.[48]

No entanto, algumas vezes observa-se que, sob condições isquêmicas crônicas, a densidade capilar é diminuída no coração.[50,51] Estudos epidemiológicos demonstraram uma relação entre a deficiência de cobre e doença cardíaca isquêmica. As razões para esta observação não são claras, porém pesquisas têm sugerido que um dos efeitos produzidos por isquemia é a perda de cobre no coração.[52] A suplementação de cobre pode estimular a atividade de transcrição do HIF-1 (Fator Induzido por Hipóxia) e restaurar a capacidade angiogênica, levando ao aumento da densidade capilar no coração.[53] Além do desenvolvimento da hipertrofia cardíaca,[48] a deficiência de cobre leva a alterações cardíacas mitocondriais, estruturais e alterações na fosforilação oxidativa.[54,55] Em situações de alterações no metabolismo do cobre, como da doença de Wilson, arritmias cardíacas, disfunções diastólicas, cardiomiopatias e morte cardíaca súbita são complicações raras, mas podem ser vistas principalmente em crianças, devido à acumulação de cobre no tecido cardíaco.[56]

Conclusão

Tanto a deficiência quanto a contaminação com o cobre podem levar a alterações no sistema cardiovascular. Há evidencias suficientes de que o cobre pode atuar como cofator de algumas enzimas do organismo humano e dessa forma pode modificar o funcionamento celular em vários sistemas, tendo importante papel no desenvolvimento da aterogênese, no controle angiogênico e no desenvolvimento de hipertrofia cardíaca. É incontestável a necessidade de outras pesquisas que possam esclarecer os efeitos e os mecanismos envolvidos com as alterações promovidas pelo cobre no sistema cardiovascular. No entanto, é fundamental que sejam estabelecidos valores seguros de ingestão diária recomendada e concentrações sanguíneas deste metal.

Referências

1.Yunus EU, Mustafa S, Mustafa T, Baki H. Determination of lead, copper and iron in cosmetics, water, soil and food using polyhydroxybutyrate-B-polydimethyl siloxane preconcentration and flame atomic absorption spectroscopy. Anal Lett. 2015;48:1163-79.

2. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, et al. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. Am J ClinPathol2015;123:125-31.

3. Harris ED. Copper homeostasis: the role of cellular transporters. Nutr Rev. 2001;59: 281-5.

4. Osredkar J, Sustar N. Copper and Zinc, Biological Role and Significance of Copper/Zinc Imbalance. J Clinic Toxicol. 2011. S3:001.

5. Młyniec K, Gaweł M, Doboszewska U, Starowicz G, Pytka K, Davies CL, et al. Essential elements in depression and

anxiety. Part II Pharmacol Rep. 2015;67(2):187-194.

6. Shimizu N. Copper metabolism and genetic disorders. Nihon Rinsho. 2016 Jul;74(7):1151-5.

7. Tasić NM, Tasić D, Otašević P, Veselinović M, Jakovljević V, Djurić D, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis. Vojnosanit Pregl. 2015;72(9):801-6.

8. Gaetke LM, Chow-Johnson HS, Chow CK. Copper: Toxicological relevance and mechanisms Department. Arch Toxicol.2014;88 (11):1929-1938.

9. Bagheri B, Akbari N, Tabiban S, Habibi V, Mokhberi V. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. Niger Med J. 2015;56(1):39-42.

10. Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneauc J, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. J Trace Elem Med Biol.2016;35:107–15.

11. Mortimer M, Kasemets K, Kahru A. Toxicity of ZnO and CuOnanoparticlesto ciliated protozoa Tetrahymenathermophila. Toxicology. 2010;269, 182–9.

12. Olivares M, Lonnerdal B, Abrams SA, Pizarro F, Uauy R. Age and copper intake do not affect copper absorption, measured with the use of 65Cu as a tracer, in young infants, Am. J. Clin. Nutr.2001;76(3):641–5.

13. Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, et al., Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans, Am J Clin. Nutr.2005; 81(4):807–813.

14. Bentur Y, Koren G, McGuigan M. An unusual skin exposure to copper: Clinical and pharmacokinetic evalution. ClinToxicol. 1988;26:371-80.

15. Monty JF, Llanos RM, Mercer JF, Kramer DR. Copper exposure induces trafficking of the menkes protein in intestinal epithelium of ATP7A transgenic mice. J Nutr. 2005;135 (12):2762–6.

16. Molloy SA, Kaplan JH. Copper-dependent recycling of hCTR1, the human high affinity copper transporter. J Biol Chem. 2009;284(43):29704-13.

17. Leary SC, Winge DR, Cobine PA. “ Pulling the plug’’ on cellular copper: the role of mitochondria in copper export. Biochim Biophys Acta. 2009;1793(1):146-53.

18. Kodama H1, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Drug Metab. 2012 Mar;13(3):237-50.

19. Aoki T1. [Genetic disorders of copper transport--diagnosis and new treatment for the patients of Wilson's disease]. No To Hattatsu. 2005 Mar;37(2):99-109.

20. Barceloux DG. Zinc.J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(2): 279-92.

21. Winge DR, Mehra RK.Host defenses against copper toxicity. Int Rev Exp Pathol. 1990;31:47–83.

22. Street RA, KaberaGM, Connolly C. Copper sulphate use in South African traditional medicine. Environ Geochem Health. 2016 Apr 8.

23. Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA, Alrokayan SA. Nanomedicine (Lond). Assessment of the lung toxicity of copper oxide nanoparticles: current status. 2015;10(15):2365-77.

24. Chaignon V, Sanchez-Neira I, Herrmann P, Jaillard B, Hinsinger P. Copper bioavailability and extractability as related to chemical properties of contaminated soils from a vine-growing área. Environ. Pollut. 2003;123 (2):229–38.

25. Ginocchio R, Rodriguez PH, Badilla-Ohlbaum R, Allen HE, Lagos GE. Effect of soil copper content and pH on copper uptake of selected vegetables grown under

controlled conditions. Environ. Toxicol.Chem. 2002;21(8):1736–44.

26. Zietz BP, de Vergara JD, Dunkelberg H. Copper concentrations in tap water and possible effects on infant's health—results of a study in Lower Saxony, Germany. Environ. Res. 2003;92(2):129–38.

27. Trumbo P,Yates AA, Schlicker S, and Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc. 2001;101:294–301.

28. Arnal N, de Alaniz MJ, Marra CA. Involvement of Copper Overload in Human Diseases, in: M.S. Giménez (Ed.), Research Signpost/Transworld Research Network, Kerala, India. 2010;1:1-28.

29. Zhang L, Lu L, PanY, Ding C, Xu D, Huang C, Pan X, Zheng W . Environmental Research. 2015;140:10–17.

30. Rocha GH, Steinbach C, Munhoz JR, Madia MA, Faria JK, Hoeltgebaum D,et al. Trace metal levels in serum and urine of a population in southern Brazil. J Trace Elem Med Biol.2016;35:61–5.

31. Klinc M, Coskun A, Bilge F, Imrek S, Atli Y, Serum reference levels ofselenium, zinc and copper in healthy pregnant women at a prenatal screeningprogram in southeastern Mediterranean region of Turkey, J. Trace Elem. Med.Biol. 2010;24:152–6.

32. Pereira TC, Campos MM, Bogo MR. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. J ApplToxicol. 2016 Jul;36(7):876-85.

33. Pal A, Prasad R.An overview of various mammalian models to study chronic copper intoxication associated Alzheimer's disease like pathology. Biometals. 2015 Feb;28(1):1-9.

34. Ghayour-Mobarhan M, Taylor A, New SA, Lamb DJ, Ferns GA. Determinants of serum copper, zinc and selenium in healthy subjects. Ann ClinBiochem. 2005;42:364-75.

35. Leone N, Courbon D, Ducimetiere P, Zureik M. Zinc, copper, and magnesium and risks for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality. Epidemiology. 2006;17:308-14.

36. Bo S, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanesio N, Caropreso A et al. Associations of dietary and serum copper with inflammation, oxidative stress, and metabolic variables in adults. J Nutr. 2008;138:305-10.

37. Tsuboi A, Terazawa M, Kazumi T,Fukuo K. Serum copper, zinc and risk factors for cardiovascular disease in community-living Japanese elderly women. Asia Pac J ClinNutr. 2014;23(2):239-45.

38. Bagheri B, Akbari N, Tabiban S, Habibi V, Mokhberi V. Serum level of copper in patients with coronary artery disease. Niger Med J. 2015;56(1):39-42.

39. Lusis AJ. Atherosclerosis.Nature. 2000 Sep 14;407(6801):233-41.

40. Wei H, Zhang WJ, Mcmillen TS, Leboeuf RC, Frei B. Copper Chelation by Tetrathiomolybdate Inhibits Vascular Inflammation and Atherosclerotic Lesion Development in Apolipoprotein E-deficient Mice. Atherosclerosis. 2012 Aug;223(2): 306–13.

41. Plane F, Wigmore S, Angelini GD, Jeremy JY. Effect of copper on nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in the rat isolated aorta Br J Pharmacol.1997;121(2):345-50.

42. Demura Y, Ameshima S, Ishizaki T, Okamura S, Miyamori I, Matsukawa S. The activation of eNOS by copper ion (Cu2+) in human pulmonary arterial endothelial cells. Free Radic Biol Med. 1998; 25(3):314–20.

43. Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide

dismutase in diabetic nephropathy. N Am J Med Sci. 2015 Feb;7(2):41-6.

44. Gumus E, Adilay U, Gunaldi O, Bayindir C, Kazanci B,Guclu B. The effect of copper on vasospastic femoral artery in rats. Turk Neurosurg. 2014;24(1):25-9.

45. Chiarugi A, Pitari GM, Costa R, Ferrante M, Villari L, Amico-Roxas M, et al. Effect of prolonged incubation with copper on endothelium- dependent relaxation in rat isolated aorta. Br J Pharmacol. 2002;136:1185-93.

46. Urso E, Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview on the Role of Vascular Copper Transport Systems. J Vasc Res. 2015;52(3):172-96.

47. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito RL, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. J. Clin. Invest. 2005;115(8):2108–18.

48. Jiang Y, Reynolds C, Xiao C, Feng W, Zhou Z, Rodriguez W, et al. Dietary copper supplementation reverses hypertrophic cardiomyopathy induced by chronic pressure overload in mice. J Exp Med. 2007 March 19;204(3): 657-66.

49. Zheng L, Han P, Liu J, Li R, Yin W, Wang T, et al. Role of copper in regression of cardiac hypertrophy. Pharmacol Ther. 2015 Apr;148:66-84.

50. Hinkel R, TrenkwalderT, Kupatt C. Gene therapy for ischemic heart disease. Expert Opin Biol Ther. 2011;11:723–737.

51. Frangogiannis NG, Entman ML. Chemokines in myocardial ischemia. Trends Cardiovasc Med. 2005;15:163–169.

52. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci US. 1993;90:1102–6.

53. He W, James Kang Y.Ischemia-induced copper loss and suppression of angiogenesis in the pathogenesis of myocardial infarction. CardiovascToxicol. 2013 Mar;13(1):1-8.

54. GoodmanJR, Warshaw JB, Dallman PR. Cardiac hypertrophy in rats with iron and copper deficiency: quantitative contribution of mitochondrial enlargement. Pediatr Res.1970; 4:244–56.

55. Kopp SJ, Klevay LM, Feliksik JM.Physiological and metabolic characterization of a cardiomyopathy induced by chronic copper deficiency.Am J Physiol. 1983;245:H855–866.

56. Karakurt C, Çelik S, Selimoğlu A, Varol I, Karabiber H, Yoloğlu S.Strain and strain rate echocardiography in children with Wilson's disease. Cardiovasc J Afr. 2016 May 13;271-8.

Como citar este artigo:

Nunes KZ, Fioresi M. Efeitos tóxicos cardiovasculares do cobre. Salus J Health Sci. [periódico na internet] 2016;2(3):30-8.

Disponível: http://www.salusjournal.org