

Artigo de Revisão

HOMEOSTASE DE COBRE E ATIVIDADE FÍSICA

Josely Correa Koury¹, Carmen Marino Donangelo²

1 - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

2 - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

Resumo

O cobre é um metal de transição essencial para a manutenção de vários processos biológicos, alguns deles importantes para a atividade física, tais como: para o metabolismo energético, para a homeostase de ferro e para os mecanismos de proteção antioxidante. No entanto, o cobre também participa de reações oxidativas que promovem a liberação de radicais livres, podendo prejudicar a integridade e a função celular. A atividade física e a dieta são fatores que afetam a homeostase do cobre, podendo interferir na sua capacidade antioxidante. A atividade física intensa promove uma maior utilização de oxigênio, favorecendo a

liberação de radicais livres, com danos irreversíveis ao organismo, quando os mecanismos naturais de proteção, incluindo os dependentes de cobre, não são adequadamente estimulados. Uma dieta deficiente em cobre e/ou desequilibrada, tal como com o uso de suplementação nutricional descontrolada de ácido ascórbico e zinco, comum entre atletas, interfere na absorção e na utilização do cobre, prejudicando sua ação como antioxidante. Este trabalho de revisão teve como objetivo mostrar a importância biológica do cobre e da manutenção da sua homeostase na atividade física intensa.

Palavras-chave: Cobre, Atletas, Cuproenzimas, Metalotioneína, Superóxido Dismutase.

Revised Article

HOMEOSTASIS OF COPPER AND PHYSICAL ACTIVITY

Abstract

Copper is an essential metal for the maintenance of various biological processes; some of them are important to the physical activity: energetic metabolism, homeostasis of copper and the mechanisms of antioxidant protection. Yet, copper also participates in oxidative reactions that promote the liberation of free radicals, which may harm the integrity and cellular function. The physical activity and the diet are factors that affect the homeostasis

of copper, interfering in the antioxidant capacity. The intense physical activity fosters a bigger utilization of oxygen, favoring the liberation of free radicals, with irreversible damages to the organism, when natural mechanisms of protection, including the dependents on copper, are not adequately stimulated. A diet insufficient or unbalanced in copper, as using uncontrolled nutritional supplement of ascorbic acid and zinc, common among athletes, interferes in the assimilation and utilization of copper, harming its antioxidant action. This review focused on showing the biological importance of copper and the maintenance of its homeostasis in the intense physical activity.

Key words: Copper, Athletes, Cuprous Enzymes, Metalotionein, Super Oxide Dismutasis

Recebido em 20.09.2006. Aceito em 14.11.2006.

INTRODUÇÃO

O cobre é um elemento traço essencial para inúmeras funções biológicas, desempenhando papel importante na atividade física, através da sua participação no metabolismo energético, na homeostase do ferro e em mecanismos de proteção antioxidante como componente de diversas enzimas (Speich et al., 2001). No entanto, o íon cobre livre, tanto em estado oxidado (Cu^{2+}), quanto em estado reduzido (Cu^{+1}), pode catalisar a formação de espécies reativas de oxigênio e atuar como pró-oxidante, condição favorecida na atividade física intensa. A ação pró-oxidante do cobre é controlada por rigorosos e complexos mecanismos que mantêm a sua homeostase no organismo (Gaetke e Chow, 2003). A adequação destes mecanismos é particularmente importante em indivíduos que praticam atividade física intensa e regular.

O consumo adequado de cobre é importante para assegurar o bom desempenho de atletas. Em geral, a ingestão de cobre de atletas de diferentes modalidades supera as recomendações dietéticas (Lukaski et al., 1990; Singh e Evans, 1993; Lukaski et al., 1996; Koury et al., 2004). No entanto, outros nutrientes, tais como ácido ascórbico, ferro e zinco, quando consumidos em excesso, podem causar efeitos adversos sobre a homeostase de cobre e, possivelmente, prejudicar a manutenção de sua função antioxidante (Harris, 1992). O uso de suplementos nutricionais que não contemplam adequadamente o fornecimento de cobre é bastante comum entre atletas, podendo prejudicar a função essencial do cobre durante a atividade física.

Este trabalho de revisão tem por objetivo destacar a importância biológica do cobre e da manutenção da sua homeostase, no controle do estresse oxidativo, associado ao exercício físico intenso.

DISCUSSÃO

Funções biológicas do cobre

O cobre participa de diversas funções no organismo, sendo essencial nos sistemas imune, nervoso e cardiovascular, bem como na manutenção da saúde óssea. O cobre é componente de um grande número de proteínas e enzimas que desempenham funções

biológicas fundamentais às células e que contribuem para a manutenção de sua homeostase (Gaetke e Chow, 2003; Harris, 1992).

Algumas das principais enzimas e proteínas cobre-dependentes são apresentadas na TABELA 1. A enzima mitocondrial citocromo c oxidase é importante para a produção celular de energia, uma vez que está envolvida na cadeia de transporte de elétrons, onde reduz o oxigênio à água com formação de ATP. As ferroxidases, como a ceruloplasmina (ferroxidase I) e a ferroxidase II, são enzimas cobre-dependentes que participam da manutenção da homeostase de ferro no organismo. A ceruloplasmina possui, ainda, função de varredor de radicais livres e participa da oxidação de amins aromáticas e fenóis. A enzima lisil oxidase desempenha função crucial na formação, manutenção e estabilização do tecido conjuntivo. A dopamina- β -monooxigenase participa da produção de catecolaminas, catalisando a conversão da dopamina à noraepinefrina. A enzima cobre-zinco superóxido dismutase é encontrada no citoplasma das células e no meio extracelular, estando envolvida na dismutação do radical livre ânion superóxido a peróxido de hidrogênio e água. A metalotioneína é uma proteína rica em resíduos de cisteína capaz de ligar zinco, cádmio e cobre, sendo importante na manutenção de níveis adequados destes metais dentro das células. A metalotioneína reduz a toxicidade do cobre, limitando a sua participação em reações que favorecem a liberação de espécies reativas de oxigênio (Failla et al., 2001; Tapieiro et al., 2003).

Tal como o ferro, o cobre é um metal essencial aos seres vivos, mas, também, potencialmente tóxico às células pela facilidade de sofrer mudanças do estado de oxidação na forma de íon livre. Portanto, para que as cobre-proteínas desempenhem suas funções essenciais de forma satisfatória, tais como as antioxidantes, o íon cobre precisa estar adequadamente compartimentalizado e presente em concentrações intra e extracelulares adequadas. Tanto a deficiência, quanto o excesso deste mineral podem trazer prejuízos à integridade celular (Failla et al., 2001).

A manutenção da homeostase de cobre no organismo exige mecanismos bastante complexos de absorção, transporte, captação, distribuição e detoxificação celular, alguns deles dependentes de outros nutrientes.

TABELA 1
EXEMPLOS DE ENZIMAS E OUTRAS
PROTEÍNAS COBRE-DEPENDENTES.

PROTEÍNA	FUNÇÕES BIOLÓGICAS
Citocromo c oxidase	Transporte de elétrons na mitocôndria.
Ceruloplasmina (ferroxidase I)	Transporte de cobre no plasma, ferroxidase, quelante de íons superóxido gerados na circulação.
Lisil oxidase	Formação de ligações cruzadas no colágeno e elastina.
Dopamina β -hidroxilase	Catalisa a conversão da dopamina à noradrenalina.
Cobre-zinco superóxido dismutase	Detoxificação do íon superóxido.
Tirosinase	Síntese de melanina.
Metalotioneína	Importante na manutenção de concentrações adequadas de cobre intracelular, evitando a toxicidade.
Fatores V e VIII da coagulação sanguínea	Participa da coagulação sanguínea.
Hefestina	Promove o efluxo de ferro dos enterócitos.

Adaptado de Failla et al. (2001) e Tapieiro et al. (2003).

Homeostase do cobre

O cobre ingerido é absorvido na primeira porção do intestino delgado, através de mecanismos não completamente conhecidos. Sabe-se que a captação pelo epitélio intestinal é facilitada por transportadores específicos e não específicos, localizados na membrana em borda estriada (Wapnir, 1998). A absorção é, provavelmente, controlada pela quantidade total de cobre dietético ingerido (Turnlund, 1998). O mecanismo de transporte é ativo saturável quando há baixa concentração intraluminal de cobre, devido à reduzida ingestão. Já a difusão passiva é o principal mecanismo de absorção quando a ingestão de cobre dietético é elevada. A eficiência de absorção de cobre é de, geralmente, 20 a 50%, sendo controlada pela necessidade de cobre do organismo e regulada pela metalotioneína das células intestinais (Tapieiro et al., 2003).

O cobre absorvido pelas células da mucosa intestinal é transportado na circulação, ligado, primariamente, à albumina, transcureína e ligantes de baixo peso molecular como alguns aminoácidos - histidina, metionona e cisteína (Jacob et al., 1987).

A maior parte do cobre absorvido é mobilizada para o fígado e incorporado à ceruloplasmina, uma pequena parte é transportada para o rim. Ainda não está estabelecida a forma de captação do cobre no rim. Provavelmente, ocorre a filtração pelo glomérulo e reabsorção pelos túbulos renais (Danks, 1988). Quando a ingestão é elevada, o cobre hepático pode ser incorporado à metalotioneína, proteína considerada um agente importante de detoxificação em humanos e ratos (Hammer, 1986; Suzuki et al., 2002).

As células hepáticas possuem um sistema bem integrado no controle da adequação da quantidade de cobre intracelular (Gaetke e Chow, 2003). O cobre, primeiramente, é transportado para dentro das células ligado a uma ou mais proteínas transmembrana (CTR1). No citoplasma, o cobre liga-se a um grupo de proteínas receptoras (metalochaperones) que direcionam e transferem o cobre para as estruturas celulares contendo as diversas apo-cuproproteínas, substâncias sem a incorporação do cobre.

Os cobre-chaperones são designados como: CCS (direciona o cobre para o citoplasma para a síntese de cobre-zinco superóxido dismutase), Atox1 (direciona o cobre para as ATPases 7A e 7B, que servem como mediadoras no transporte de cobre dependente de energia, para o lúmen do complexo de Golgi, para futura síntese de ceruloplasmina e lisil oxidase) e COX17 (direciona o cobre para as mitocôndrias para síntese de citocromo c oxidase). Os chaperones auxiliam na proteção intracelular contra o poder de óxido-redução do cobre (Gaetke e Chow, 2003).

Quando o cobre intracelular está elevado, as ATPases que translocam cobre são redistribuídas para dentro de vesículas citoplasmáticas. Estas vesículas contêm o *pool* de cobre intracelular destinado ao efluxo, através de mecanismo de exocitose, contribuindo, portanto, para evitar o acúmulo de cobre intracelular em níveis tóxicos. Outro mecanismo (secundário) de controle da toxicidade do cobre intracelular é através de metalotioneínas, que são proteínas ricas em cisteína com afinidade por íons de metais pesados e por íons cobre e zinco (Gaetke e Chow, 2003). Cada molécula de metalotioneína é capaz de ligar até 12 átomos de cobre, zinco e cádmio. Seu papel parece ser de armazenamento ou de seqüestro do excesso de íons metálicos, evitando a intoxicação.

Este papel torna-se importante quando o processo de efluxo celular de cobre está comprometido, seja por alterações na ATP7A ou ATP7B, ou quando há exposição aguda a elevadas concentrações de cobre (Bremner, 1987).

O mecanismo primário que regula a homeostase do cobre no organismo é a sua excreção, evitando que o cobre seja acumulado e seu excesso leve à toxicidade. A principal via de excreção de cobre é através da bile, originada de fragmentos de ceruloplasmina proveniente do catabolismo hepático (Tapieiro et al., 2003). O cobre é excretado principalmente pelas fezes ($0,5 - 2,5 \text{ mg.dia}^{-1}$) e, em pequenas quantidades, pelo suor ($20 - 100 \mu\text{g.L}^{-1}$) e pela urina ($5 - 50 \mu\text{g.dia}^{-1}$) (Johnson e Kays, 1990). A adequação destes mecanismos favorece o caráter antioxidante do cobre, enquanto que a inadequação propicia seu caráter pró-oxidante.

Cobre como antioxidante

O cobre participa das enzimas superóxido dismutase e ceruloplasmina que possuem características antioxidantes, protegendo diferentes estruturas celulares da ação de espécies reativas de oxigênio.

Superóxido dismutase

A redução do oxigênio por um elétron produz o ânion superóxido, radical livre potencialmente lesivo às células, processo favorecido nas mitocôndrias. Apesar da citocromo c oxidase proteger desta redução, a liberação de pequena quantidade do ânion superóxido é inevitável e a função da superóxido dismutase é reduzir a ação lesiva do ânion superóxido, catalisando sua conversão a espécies menos reativas (Radak, 2000).

O radical íon superóxido não atravessa as membranas biológicas, havendo necessidade da presença da enzima superóxido dismutase em distintos compartimentos celulares (mitocôndria e citosol) e no espaço extracelular (Fridovich, 1995). A enzima superóxido dismutase possui três isoformas, sendo duas intracelulares (manganês-dependente, mitocôndrias e cobre-zinco-dependente, citoplasma), além da cobre-zinco extracelular. A cobre-zinco superóxido dismutase é uma enzima muito

estável, tendo o cobre como cofator essencial para a atividade catalítica, enquanto que o zinco desempenha função estrutural (McCord e Fridovich, 1969).

O centro ativo da Cu-Zn superóxido dismutase é carregado positivamente e circundado por um anel de radicais com carga negativa. O ânion superóxido é atraído eletrostaticamente para o centro ativo e liga-se ao Cu^{+2} , promovendo a transferência de um elétron e formando Cu^+ e oxigênio, que é liberado. O segundo ânion superóxido penetra no centro ativo e liga-se ao Cu^+ , à arginina e ao íon hidrogênio, adquirindo um elétron. Com isso, é formado o peróxido de hidrogênio e o Cu^{+2} é recuperado. A enzima catalase, ferro-dependente, atua sobre o peróxido de hidrogênio produzido, impedindo que o mesmo sofra ação de íons livres de metais como ferro e cobre (Stryer, 1996).

Tecidos como fígado, rim, cérebro, glândula adrenal, muscular esquelético e coração, dentre outros, possuem elevada atividade da Cu-Zn superóxido dismutase (Radak, 2000). No tecido muscular, diferenças na atividade desta enzima entre os tipos de fibras musculares são pequenas, embora alguns autores tenham encontrado, em ratos, maior atividade desta enzima nas fibras musculares de contração rápida (tipo IIb) (Jonhson, 2002).

Os eritrócitos, por estarem constantemente expostos ao oxigênio, requerem mecanismos de defesa antioxidante muito ativos para prevenir ou reduzir lesões oxidativas. A Cu-Zn superóxido dismutase eritrocítica protege estas células de radicais lesivos. Na deficiência de cobre, em estudos com ratos, tem sido observado aumento da lesão oxidativa em eritrócitos e alteração nas proteínas da membrana celular em função da reduzida atividade da superóxido dismutase (Sukalski et al., 1997).

Entre os fatores identificados como estimulantes da atividade da Cu-Zn superóxido dismutase destaca-se a adequação da ingestão dietética do cobre e o exercício físico (Jonhson, 2002). A atividade física regular eleva esta atividade enzimática, sendo maior nas modalidades aeróbias do que nas anaeróbias (Tuya et al., 1996), podendo ser, também, influenciada pela intensidade de treinamento físico (Marzatico et al., 1997).

Ceruloplasmina

A ceruloplasmina é uma glicoproteína presente no plasma, caracterizada pela presença de seis átomos de cobre incorporados durante sua biossíntese hepática. Em humanos, possui ação de ferroxidase, pois é capaz de oxidar o íon ferroso em íon férrico (Hellman e Gitlin, 2002). Alguns autores têm demonstrado em animais (porcos e cachorros) que, subsequente à oxidação catalisada pela ceruloplasmina, o íon férrico é incorporado à apotransferrina, tornando a ceruloplasmina uma enzima importante na homeostase do ferro (Hellman e Gitlin, 2002).

A concentração de cobre extracelular exerce efeito direto sobre a qualidade de síntese e secreção de ceruloplasmina. Mesmo quando ocorre reduzida incorporação de cobre durante a síntese, como no caso de deficiência de cobre, há liberação de um produto instável (apoceruloplasmina) desprovido da atividade de ferroxidase (Hellman e Gitlin, 2002). Portanto, o fornecimento adequado de cobre é importante para manter a síntese de ceruloplasmina funcionalmente adequada.

A função antioxidante da ceruloplasmina consiste não apenas em sua capacidade de manter os íons cobre e ferro ligados a suas proteínas específicas, evitando que os mesmos participem da reação de Fenton, mas, também, no seu efeito varredor sobre os ânions superóxido e outras espécies reativas de oxigênio. A ceruloplasmina inibe a oxidação de lipídeos e fosfolipídeos, protegendo estruturas protéicas e DNA de lesões (Gutteridge, 1985) e, ainda, é considerada como proteína de fase aguda, uma vez que em condições especiais, tais como trauma, infecções e processos inflamatórios, há elevação de sua concentração plasmática, reduzindo as conseqüências lesivas associadas a essas condições (Hellman e Gitlin, 2002).

Durante o exercício físico intenso há liberação de espécies reativas de oxigênio e estímulo ao processo inflamatório através da liberação de citocinas (Fox et al., 1995), podendo resultar em elevação da concentração de ceruloplasmina (Meyer et al., 2001), já que tanto a síntese quanto a liberação de ceruloplasmina no plasma são estimuladas pelas interleucinas 1 e 6 (Anuradha e Balakrishnam, 1998). No entanto, é possível que o aumento de ceruloplasmina em resposta às interleucinas no

exercício físico esteja, também, associado ao seu papel como antioxidante (Linder e Hazegh-Azam, 1996).

Cobre como pró-oxidante

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a participação do cobre na lesão celular. O íon cobre livre participa da formação de radicais livres tanto na forma cúprica quanto na forma cuprosa (Gaetke e Chow, 2003). Na presença de íons superóxido ou de agentes redutores, como o ácido ascórbico e glutathione, o íon cúprico (Cu^{+2}) pode ser reduzido à cuproso (Cu^+), sendo capaz de catalisar a formação de radicais hidroxila a partir do peróxido de hidrogênio, via reação de Fenton (Jonhson, 2002). A hidroxila é o radical livre mais lesivo às células, podendo causar danos em praticamente todas as moléculas biológicas através da peroxidação de lipídeos das membranas celulares e da oxidação de estruturas protéicas e do DNA (Gaetke e Chow, 2003).

A origem do íon cobre livre pode ser através da ação direta do peróxido de hidrogênio sobre a ceruloplasmina (Halliwell e Gutteridge, 1989). O peróxido de hidrogênio é capaz de fragmentar a estrutura da ceruloplasmina, com conseqüente liberação do íon cobre que poderá participar das reações químicas que liberam a hidroxila. Além disso, a redução da atividade de ferroxidase da ceruloplasmina, associada à perda do cobre ligado, favorece a participação do íon ferroso livre na reação de Fenton, aumentando ainda mais a formação do radical hidroxila (Halliwell e Gutteridge, 1989).

Em condições normais, o peróxido de hidrogênio, resultante da ação citoplasmática e extracelular da superóxido dismutase sobre o ânion superóxido, não se acumula, em virtude da ação da enzima catalase. No entanto, durante a atividade física intensa, há maior liberação de peróxido de hidrogênio, associada à ação da xantina oxidase, à cadeia de transporte de elétrons e à maior atividade da superóxido dismutase devido à elevação na produção mitocondrial de ânion superóxido (Choi et al., 2000). Portanto, a atividade física intensa favorece a produção de peróxido de hidrogênio e sua conseqüente ação sobre a ceruloplasmina, condições que propiciam a ação pró-oxidante do cobre.

Adaptação da homeostase de cobre à atividade física

A concentração plasmática de cobre, em atletas, pode se apresentar elevada (Tuya et al., 1996) ou inalterada (Koury et al., 2004; Koury et al., 2005). Tuya et al. (1996), ao compararem atletas de modalidades basicamente aeróbias e anaeróbias, observaram que os atletas de modalidades anaeróbias possuíam maior concentração de cobre plasmático. As diferentes concentrações plasmáticas de cobre encontradas podem ser parcialmente explicadas pelo tipo de treinamento imposto a cada modalidade esportiva estudada. O treinamento físico crônico, aparentemente, estimula mecanismos de defesa antioxidante, mobilizando o cobre plasmático para síntese de ceruloplasmina e superóxido dismutase (Lukaski, 1996).

Tal como ocorre com o cobre plasmático, alterações na concentração da ceruloplasmina associadas à atividade física intensa são contraditórias. Anuradha e Balakrishnam (1998) encontraram aumento significativo da ceruloplasmina em corredores de longa distância, imediatamente após esforço físico intenso (corrida de 10.000m), justificando esta elevação pela propriedade antiinflamatória e antioxidante. Koury et al. (2004) encontraram concentração mais elevada de ceruloplasmina plasmática em corredores fundistas, quando comparados a triatletas, a corredores velocistas e a nadadores, avaliados após 24 horas de repouso. Outros autores não têm observado resultados semelhantes (Lukaski et al., 1990).

Devido ao aumento na liberação de radicais livres, associado ao exercício intenso, a atividade enzimática da Cu-Zn superóxido dismutase eritrocítica e a ceruloplasmina plasmática tendem a aumentar durante e após a atividade física (Lukaski et al., 1990; Marzatico et al., 1997; Meyer et al., 2001). No entanto, nem todos os autores encontraram resultados semelhantes. Tauler et al. (1999), após competição de duatlon, observaram redução na atividade da Cu-Zn superóxido dismutase eritrocítica. As discrepâncias observadas podem ser justificadas pelos diferentes ensaios empregados para determinar a atividade da superóxido dismutase. Além disso, há variações na intensidade e na frequência dos treinamentos usados, o que pode gerar vários níveis de estresse (Radak, 2000; Koury et al., 2004).

A homeostase do cobre em atletas, tal como em sedentários, é também mantida através de mecanismos de excreção. No entanto, a avaliação desses mecanismos é complicada, uma vez que a excreção pelo suor é de difícil quantificação. As técnicas de coleta do suor, após o exercício intenso, são de complicado controle, além das diferenças encontradas na concentração de cobre de acordo com o sítio de coleta. Aruoma et al. (1998), estudando a excreção de cobre em homens adultos, após trinta minutos de bicicleta ergométrica, encontraram maior concentração deste mineral no suor coletado no abdômen do que o coletado no braço, no peito e nas costas.

Alguns autores acreditam que a magnitude da perda de cobre, através do suor, em atletas, não conduza à deficiência de cobre, porém pode reduzir a atividade da Cu-Zn superóxido dismutase (Lukaski et al., 1990; Aruoma et al., 1998; Fogelholm, 1999). Ainda não está claro o significado da maior concentração de íons cobre e ferro em suor de atletas, embora Gutteridge et al. (1985) tenham sugerido que esta desempenhe um efeito protetor através do controle da flora bacteriana da pele. Outro possível papel protetor é a redução da concentração dos íons ferro e cobre livres no plasma, limitando a extensão da formação de hidroxilas por ação destes metais de transição.

Influência da dieta sobre a homeostase de cobre

O cobre é encontrado em vários tipos de alimentos, sendo que sua concentração pode variar de acordo com o solo de cultivo, o tipo de fertilizante e o grau de processamento do alimento. Em alimentos brasileiros, tais como frutas, vegetais, tubérculos e carnes, o teor de cobre varia de 0,02 a 0,41 mg.100g⁻¹ de alimento (Ferreira et al., 2005).

Diversos estudos têm demonstrado que a absorção, a retenção e a excreção de cobre respondem a flutuações do cobre dietético (Gaetke e Chow, 2003). A ingestão de 0,8mg.d⁻¹ promoveu um maior grau de absorção (56%) do que 7,5 mg.d⁻¹ (12%) (Turnlund, 1998). Esta adaptação, tanto na eficiência de absorção quanto na retenção do cobre, garante níveis normais de cobre plasmático e atividade das cuproenzimas em um amplo intervalo de ingestão

dietética (Gaetke e Chow, 2003). No entanto, os mecanismos adaptativos para manter um estado nutricional adequado em cobre deixam de ser efetivos quando a ingestão habitual de cobre é menor do que $0,7 \text{ mg.d}^{-1}$ (Gaetke e Chow, 2003).

As atuais recomendações nutricionais são de $900 \text{ } \mu\text{g.d}^{-1}$ para homens e mulheres adultos e a dose máxima tolerável de $10.000 \text{ } \mu\text{g.d}^{-1}$ (*Food and Nutrition Board*, 2002). Estas recomendações dietéticas foram baseadas em diversos estudos em humanos, em estados de depleção e de suplementação, utilizando como critério uma combinação de indicadores bioquímicos, incluindo cobre e ceruloplasmina plasmáticos, atividade de superóxido dismutase em eritrócitos e concentração de cobre em plaquetas.

A ingestão de cobre por atletas de diferentes modalidades, geralmente, supera ou atende às recomendações dietéticas (Lukaski et al., 1996; Koury et al., 2004). Não há estudos que evidenciem níveis tóxicos de consumo de cobre em atletas, mas é importante lembrar que esta possibilidade se torna real quando há uso indiscriminado de suplementos nutricionais.

A biodisponibilidade do cobre ingerido pode ser alterada pela composição da dieta em circunstâncias especiais. Redução na biodisponibilidade do cobre tem sido observada, geralmente, em indivíduos que fazem uso de dietas restritivas ou de elevados níveis de suplementação de nutrientes específicos, tais como ácido ascórbico, ferro e zinco. Os efeitos prejudiciais destes nutrientes sobre o estado nutricional de cobre são intensificados quando baixas quantidades de cobre são também consumidas (Turnlund, 1998; Failla et al., 2001).

O ácido ascórbico apresenta interação com cobre no local de sua absorção, promovendo a redução do íon cúprico a cuproso, o que reduz a biodisponibilidade do cobre (Van Campen e Gross, 1968). Um estudo realizado com homens jovens que consumiam 605 mg.dia^{-1} de ácido ascórbico mostrou redução em 21% na concentração de ceruloplasmina plasmática (Jacob et al., 1987).

A ingestão dietética de ácido ascórbico por atletas é, geralmente, muito superior (cerca de 100 vezes ou mais) às recomendações nutricionais para esta vitamina (Worme et al., 1990; Williams, 1984). A influência do elevado consumo de ácido ascórbico sobre o estado nutricional em cobre, de atletas, não

tem sido ainda relatada na literatura, apesar da sua importância.

A relação entre os minerais cobre e ferro é de difícil avaliação, uma vez que os mecanismos que descrevem suas interações são muito complexos. O ferro depende do cobre para sua absorção e transporte, já que o cobre é cofator das enzimas hefestina e ceruloplasmina (Tapieiro et al., 2003). A hefestina é uma enzima transmembrânica com cerca de 134kDa, primariamente localizada nas vesículas trans-Golgi. Sua função é oxidar o ferro para que possa se ligar à apotransferrina e ser liberado no sangue, através de exocitose (Tapieiro et al., 2003). A ceruloplasmina (ferroxidase I) permite a ligação do ferro à transferrina, para seu transporte até os locais de armazenamento e tecidos hematopoéticos (Hellman e Glitin, 2002). Logo, uma redução na biodisponibilidade de cobre pode afetar o estado nutricional de ferro. No entanto, elevada ingestão de ferro, na forma de sais de ferro inorgânico, pode, também, comprometer o estado nutricional de cobre por competição entre os dois minerais pelo sítio absorptivo (Turnlund, 1998).

A elevada ingestão de zinco induz à síntese de metalotioneína intestinal, favorecendo a retenção do cobre no enterócito pela maior afinidade da metalotioneína pelo cobre, o que limita sua transferência para o plasma (Dibley, 2001). Tem sido demonstrado que a ingestão de 50 mg.d^{-1} de zinco, sem concomitante suplementação de cobre, reduz a atividade de superóxido dismutase em eritrócitos (Yadrick et al., 1989). Outros estudos têm, também, demonstrado efeito prejudicial do uso de suplementação de zinco (50 a 200 mg.d^{-1}) sobre indicadores bioquímicos de cobre (*Food and Nutrition Board*, 2002).

A ingestão de zinco por atletas é geralmente superior às recomendações (Lukaski et al., 1990; Worme et al., 1990; Koury et al., 2004). Dependendo da magnitude da ingestão de zinco, poderá haver comprometimento na biodisponibilidade de cobre. Festa et al. (1985) demonstraram que a ingestão adicional de 10 mg.d^{-1} de zinco foram suficientes para aumentar a excreção e para reduzir a retenção de cobre.

Atualmente, o consumo de suplemento nutricional rico em zinco é bastante difundido entre atletas, com indicação de ingestão diária acima de 40 mg.d^{-1} , dose

máxima tolerável (*Food and Nutrition Board*, 2002). Apesar do uso de doses elevadas de suplementos nutricionais, ainda não há evidências científicas que comprovem a melhora do desempenho físico em função do uso de suplementação excessiva (Powers et al., 2004).

CONCLUSÃO

O cobre é um nutriente essencial durante a atividade física. Tanto o excesso quanto a deficiência de cobre podem causar danos a várias estruturas celulares, prejudicando o desempenho físico e a saúde do atleta. O uso de suplementos nutricionais de forma descontrolada, contendo ácido ascórbico, ferro

e zinco, tal como é feito com frequência por atletas, pode prejudicar a manutenção da homeostase de cobre. O fornecimento de quantidades adequadas de cobre e de outros nutrientes que alteram sua biodisponibilidade é importante para manter o equilíbrio entre as ações pró e antioxidantes do cobre, principalmente em atletas, devido ao elevado risco de estresse oxidativo.

Endereço para correspondência:

Josely Correa Koury
Rua São Francisco Xavier, 524 - 12º andar, sala 12.006
Maracanã - Rio de Janeiro - Brasil
CEP: 20559-900
e-mail: jckoury@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANURADHA CV, BALAKRISHNAM SD. Increased lipoprotein susceptibility to oxidation following long distance running in trained subjects. *Clin Chim ACTA* 1998;271:97-103.
- ARUOMA OI, REILL T, MACHAREN D, HALLIWELL B. Iron, copper and zinc concentration in human sweat and plasma, the effect of exercise. *Clin Chim ACTA* 1998; 177:81-8.
- BREMNER I. Involvement of metallothionein in the hepatic metabolism of copper. *J Nutr* 1987;117:19-29.
- CHOI SY, KWON HY, KWON OB, EUM WS, KANG JH. Fragmentation of human ceruloplasmin induced by hydrogen peroxide. *Biochimie* 2000;82:175-80.
- DANKS DM. Copper deficiency in humans. *Annu Rev Nutr* 1988;8:235-57.
- DIBLEY MJ. Zinc. In: BOWMAN BA, RUSSEL RM. Present knowledge in nutrition. Washington, DC: ILSI, 2001:329-43.
- FAILLA ML, JONHSON MA, PROCHASKA JR. Copper. In: BOWMAN BA, RUSSEL RM. Present knowledge in nutrition. Washington, DC: ILSI, 2001:373-81.
- FESTA MD, ANDERSON HL, DOWDY RP, ELLERSIECK MR. Effect of zinc intake on copper excretion and retention in men. *Am J Clin Nutr* 1985;41:285-92.
- FERREIRA KS, GOMES JC, CHAVES JBP. Copper content of commonly consumed foods in Brazil. *Food Chem* 2005;92:29-32.
- FOGELHOLM M. Micronutrients: interaction between physical activity, intakes and requirements. *Public Health Nutrition* 1999;2:349-56.

FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary reference intakes for vitamin A; vitamin K; arsenic; boron; chromium; copper; iodine; iron; manganese; molybdenum; nickel; silicon; vanadium and zinc. Washington, DC: National Academic Press, 2002.

FOX PL, MUKHOPADHYAY C, EHRENVALD E. Structure oxidativity and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Science*.1995;56:1749-58.

FRIDOVICH I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 1995;64:97-112.

GAETKE LM, CHOW CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology* 2003; 189:147-63.

GUTTERIDGE JMC. Inhibition of the Fenton reaction by the protein caeruloplasmin and other copper complexes. Assessment of ferroxidase and radical scavenging activities. *Chem Biol Interactions* 1985;56:113-20.

HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. Free radical in biology and medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1989:214.

HAMMER DH. Metallothionein. *Ann Rev Bioch* 1986;55:913-51.

HARRIS ED. Copper as a cofator and regulator of Cu, Zn sueroxide dismutase. *J Nutr* 1992;122:636S-640S.

HELLMAN NE, GITLIN JD. Ceruloplasmin metabolism and function. *Ann Rev Nutr* 2002;22:439-58.

JACOB R, SKALA J, OMAYE S, TURNLUND J. Effect of varying ascorbic acid intakes on cooper absorption and ceruloplasmin levels of young men. *J Nutr* 1987;117: 2109-15.

JOHNSON MA, KAYS SE. Cooper: its' role in human nutrition. *Nutrition Today*. 1990;25:6-14.

JONHSON P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Bioch Physiol part C* 2002;133:493-505.

KOURY JC, OLIVEIRA CF, PORTELLA ES, OLIVEIRA JUNIOR AV, DONANGELO CM. Effect of the period of resting in elite judo athletes: hematological indices and copper/zinc-dependent antioxidant capacity. *Biol Trace Elem Res* 2005; 107:201-11.

KOURY JC, OLIVEIRA JUNIOR AV, PORTELLA ES, OLIVEIRA CF, LOPES GC, DONANGELO C M. Zinc and copper biochemical indices of antioxidant status in elite athletes of different modalities. *Int J Sport Nut Exer Metabol* 2004;14:364-78.

LINDER MC, HAZEGH-AZAM M. Cooper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996;63:797S-811S.

LUKASKI HC, SIDERE WA, HOVERSON BS, GALLAGHER SK. Iron, cooper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance. *Int J Sports Med* 1996;17:535-40.

LUKASKI HC, HOVERSON BS, GALLAGHER SK, BOLONCHUK WW. Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *Am J Clin Nut* 1990;51: 1093-9.

- MARZATICO F, PANSARASA O, BERTORELLI L, SOMENZINI L, DELLA VALLE G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 1997;37:235-9.
- McCORD JM, FRIDOVICH I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969;244:6049-55.
- MEYER T, GABRIEL HHW, RATZ M, MULLER HJ, KINDERMANN W. Anaerobic exercise induces moderate acute response. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:549-55.
- POWERS SK, DERUSSEAU KC, QUINDRY J, HAMILTON KL. Dietary antioxidants and exercise. *J Sports Sci* 2004;22:81-94.
- RÁDAK Z. Free radicals in exercise and aging. Zsolt Rádak (Ed.). Champaign, IL: Human Kinetics, 2000; 264.
- SINGH A, EVANS P. Dietary intake and biochemical profiles of nutritional status of ultramarathoners. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:328-34.
- SPEICH M, PINEAU A, BALLEREAU F. Minerals trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clin Chim ACTA* 2001; 12:1-11.
- STRYER L. Bioquímica. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 1996;456.
- SUKALSKI K, LABERGE TP, JOHNSON WT. Vivo oxidative modification of erythrocyte membrane proteins in copper deficiency. *Free Rad Biol Med* 1997;22:835-42.
- SUZUKI KT, SOMEYA A, KOMADA Y, OGRA Y. Roles of metallothionein in copper hemostasis: responses to Cu-deficient diets in mice. *J Inorg Bioch.* 2002;88:173-82.
- TAPIEIRO H, TOWNSEND DM, TEW KD. Trace elements in human physiology and pathology. *Cooper. Biomedicine & Pharmacotherapy* 2003;57:386-98.
- TAULER P, GIMENO I, AGUILÓ A, GUIX MP, PONS A. Regulation of erythrocyte antioxidant enzymes during competition and short-term recovery. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 1999;438:782-7.
- TURNLUND JR. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998;67: 960-4.
- TUYA IR, GIL PE, MARIÑO MM, CARRA RM, MISIEGO AS. Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace elements. *Eur J Appl Physiol* 1996;73:299-303.
- VAN CAMPEN DR, GROSS E. Influence of acid ascorbic on the absorption of copper by rats. *J Nutr* 1968;95:617-22.
- WAPNIR RA. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1054S- 1060S.
- WILLIAMS MH. Vitamins and minerals supplements to athletes: do they help? *Clin Sports Med* 1984;3:623-71.
- WORME JD, DOUBT TJ, SINGH A, RYAN CJ, MOSES FM, DEUSTER PA. Dietary patterns, gastrointestinal complaints and nutrition knowledge of recreational triathletes. *Am J Clin Nutr* 1990;51:690-7.
- YADRICK MK, KENNEY MA, WINTERFELDT EA. Iron and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989;49: 145-50.