

## EFICÁCIA DO COBRE NA CONTRACEPÇÃO E OUTROS USOS CLÍNICOS

Talita de Alencar Araújo (1), Paula Gabriela Silva Sousa (2), Carlos Eduardo Rodrigues Aguiar (3), Fernando de Sousa Oliveira (4).

<sup>1</sup> *Discente do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, [talita\\_alencar100@hotmail.com](mailto:talita_alencar100@hotmail.com)*

<sup>2</sup> *Discente do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, [paulagabrielasousa@hotmail.com](mailto:paulagabrielasousa@hotmail.com)*

<sup>3</sup> *Discente do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, [educarlos214@gmail.com](mailto:educarlos214@gmail.com)*

<sup>4</sup> *Docente do Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, [fernandoufcg@hotmail.com](mailto:fernandoufcg@hotmail.com)*

**Resumo:** O cobre vem sendo utilizado na tentativa de tornar a vida do homem mais saudável, já que em sua forma iônica participa de muitos processos biológicos. Dessa forma, o cobre é um dos metais mais estudados e que pode ser administrado na forma de complexos organometálicos. Sua associação ao DIU favoreceu a formação de um método contraceptivo bastante eficaz. O presente artigo teve como objetivo avaliar as evidências literárias sobre o uso do cobre associado aos dispositivos intrauterinos na contracepção, além de identificar outros usos clínicos. Foi elaborada uma revisão de literaruta do tipo integrativa, utilizando documentos publicados no período de 2007 à 2018, seguindo-se critérios de inclusão e exclusão. As pesquisas foram feitas via *internet* em diferentes bases de dados, resultando da combinação de termos relacionados ao tema. Os resultados e discussões permitiram avaliar que uma quantidade mínima de cobre é suficiente para proporcionar um efeito anticoncepcional elevado. Mediante tais afirmações, o DIU-Cu é indicado para mulheres que desejam contracepção temporária e reversível. Os efeitos colaterais surgem como uma resposta fisiológica à presença do dispositivo. Além disso, o cobre pode ser usado para outros fins como na associação com anti-inflamatórios não-esteroidais e no tratamento do câncer. Diante disso, pode-se perceber a eficácia do cobre na contracepção e sua importância nos diferentes usos clínicos.

**Palavras-chave:** Cobre, efeitos, contracepção.

### 1. Introdução

Desde a antiguidade vem se descobrindo a importância dos metais e estes estão sendo cada vez mais utilizados para tornar a vida do homem mais saudável. Na civilização egípcia, o cobre era utilizado para esterilizar a água e, alguns séculos depois, descobriu-se que o zinco era útil para curar ferimentos (MARTINS, 2013). Há

alguns metais que são considerados essenciais devido a sua relação nas atividades orgânicas, entretanto, quando em excesso, esses podem causar danos aos ecossistemas aquáticos e terrestres (PEZOLATO, 2008). Os íons metálicos como o cobre, exercem um papel fundamental nos processos biológicos, possuindo ação enzimática, no crescimento e funcionamento das células, no metabolismo, na homeostasia, dentre outras ações (SZYMANSKI et al., 2012).

A química bioinorgânica, ramo da bioquímica que estuda o papel dos metais nas funções biológicas, tem garantido amplas contribuições às ciências biomédicas e à saúde humana. Os avanços nessa área são de fundamental importância, pois envolvem a formulação de moléculas terapêuticas utilizadas tanto como agentes de diagnóstico, quanto como agentes terapêuticos na fabricação de novos fármacos (PAIXÃO, 2013).

O cobre é um metal de transição pertencente à família I B da tabela periódica, representado pelo símbolo Cu, encontrado vastamente na natureza no seu estado fundamental, podendo também ser encontrado em vários compostos orgânicos e sais minerais, possui o número atômico 29 e a sua massa é 63,5  $\mu$ . Para indivíduos adultos saudáveis e não expostos diretamente ao cobre, a principal forma de adquiri-lo é por via oral. Sua concentração no organismo depende tanto dos hábitos alimentares quanto do consumo deste na água (PEZOLATO, 2008).

Com o avanço das ciências médicas, o cobre ganhou atenção devido as suas diversas funções desempenhadas, podendo agir como anti-inflamatório, anti-helmíntico, agente imunomodulador, além de apresentar atividade antibacteriana, antifúngica e ser utilizado em próteses ortopédicas, diminuindo as chances de ocorrer infecção, dentre outras funções (SZYMANSKI et al., 2012). Assim, o cobre é um dos metais mais estudados, o menos tóxico e mais eficaz. No meio intrauterino é liberado na forma iônica em microgramas ao dia, podendo atuar como contraceptivo bastante eficaz e seguro. A partir da sua associação ao dispositivo intrauterino (DIU), passou a ser utilizado por milhões de mulheres em todo o mundo, por possibilitar a contracepção com poucas falhas e menos efeitos adversos (CARVALHO et al., 2009).

Deste modo, o presente artigo tem como objetivo avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso do cobre associado aos dispositivos intrauterinos na contracepção, visando uma alternativa para o uso de métodos contraceptivos não-hormonais, além de classificar outros

usos clínicos, no intuito de difundir o conhecimento sobre o cobre e melhorar as aplicações farmacológicas deste na sociedade.

## **2. Metodologia**

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura do tipo integrativa, para entender de forma mais clara o mecanismo de ação do cobre atuando como contraceptivo, associado aos dispositivos intrauterinos. Levou-se em consideração as indicações, contraindicações, formas de uso e efeitos indesejáveis. Além disso, outros usos clínicos também foram abordados na pesquisa.

O estudo foi realizado com base em pesquisas via *internet* incluindo artigos originais e de revisão, monografias, dissertações, teses e livros escritos nas línguas inglesa e portuguesa, retirados das seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Periódico CAPES e outros.

As fontes utilizadas foram publicadas no período de 2007 à 2018 e resultaram das combinações entre os seguintes termos de pesquisa: 1) cobre; 2) efeitos; 3) aplicações; 4) usos clínicos; 5) DIU de cobre; 6) contracepção. A seleção bibliográfica foi feita a partir da abordagem temática que cada documento apresentava, utilizando-se critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: ano de publicação dentro do período estipulado, língua, rigor científico, informações básicas sobre o cobre, propriedades farmacológicas na contracepção e em outros usos clínicos, além de informações sobre os efeitos indesejáveis. Já para os critérios de exclusão, levou-se em consideração documentos que não atendiam ao objetivo do trabalho e que estavam fora do período determinado.

Com isso, foram pesquisados um total de 43 documentos, os quais foram avaliados levando-se em consideração os critérios já citados, e a partir destes foi feita uma seleção, na qual se enquadraram 19 documentos.

## **3. Resultados e discussão**

### **3.1 Usos do cobre na contracepção**

O cobre é um microelemento importante que pode ser administrado na forma de complexos organometálicos a fim de liberar

(83) 3322.3222

[contato@conbracis.com.br](mailto:contato@conbracis.com.br)

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

seletivamente íons de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) para tecidos doentes ou para modificar a farmacocinética e/ou farmacodinâmica de ligandos. Quantidades moderadas desses íons podem gerar uma degradação biológica no organismo e seus compostos podem levar ao acúmulo e efeitos tóxicos (SZYMANSKI et al., 2012).

Uma quantidade mínima de cobre é suficiente para proporcionar um efeito anticoncepcional elevado. Dessa forma, a associação do cobre aos dispositivos intrauterinos (DIU-Cu) é bastante utilizada devido às vantagens contraceptivas reversíveis de ação prolongada. Através da corrosão do cobre presente no dispositivo, são liberados íons  $\text{Cu}^{2+}$  que causam uma redução ou perda instantânea na motilidade dos espermatozoides (ZHANG et al., 2015). Segundo Jiménez (2007), esse fato aumentou a vida útil do dispositivo, reduziu os efeitos colaterais, tornando-o altamente eficaz. A autora ainda ressalta que o DIU-Cu tem a mesma eficácia em prevenir as gestações quando comparado ao DIU de plástico, as vantagens estão na redução do sangramento e da dismenorreia.

Os estudos de Zhang et al., (2015) mostram que o cobre pode ser facilmente oxidado e liberar íons cúpricos para alcançar o efeito contraceptivo. Os autores descrevem que o DIU-Cu exibe um padrão bifásico de liberação: a liberação nos primeiros meses ocorre através de uma ruptura, em seguida, uma liberação lenta e estável, como resultado da obstrução de produtos de corrosão depositados na superfície de cobre.

Li e colaboradores (2008), afirmam que a utilidade do cobre tem melhorado significativamente, já que o metal é utilizado na forma iônica em vez de aplicado na forma metálica convencional, uma vez que outros compostos elementares como fósforo (P), cloro (Cl) e cálcio (Ca) têm a capacidade de danificar o metal empregado no dispositivo uterino. Além disso, o cobre metálico apresenta um terço da sua quantidade na forma insolúvel, o que dificultaria o processo de contracepção.

Finotti (2015) afirma que o cobre é responsável pelo aumento da produção de prostaglandinas e pela inibição de enzimas endometriais. O cobre provoca modificações de forma que previne a fertilização, pois os íons liberados afetam diretamente a motilidade espermática, reduzindo a capacidade de penetração no muco cervical. Dessa forma, a presença de um corpo estranho associado ao cobre na cavidade endometrial causa mudanças bioquímicas e morfológicas no endométrio, além de promover uma resposta inflamatória com acréscimo de citocinas citotóxicas. Vale ressaltar que este mecanismo tem efeito apenas espermicida, pois não afeta o processo de ovulação.

Freitas et al., (2011), por sua vez, relatam que a ação contraceptiva depende de um conjunto variado de alterações espermáticas, ovulares, cervicais, endometriais e tubárias que dificultam a fertilização. Os autores asseguram que o DIU-Cu usado por um período de 10 anos tem sua efetividade comparada com a da esterilização tubária, por isso vem sendo amplamente utilizado, principalmente, em mulheres jovens, como alternativa à esterilização.

Uma concentração de aproximadamente  $1,6 \times 10^{-3}$  mol/L de  $\text{Cu}^{2+}$  causaria uma perda instantânea na motilidade dos espermatozoides humanos. Isso confirma o fato de que pequenas quantidades de cobre promovem uma boa eficácia. Porém, os dispositivos liberam uma quantidade de íons maior do que a necessária, o que resulta nos efeitos indesejáveis citotóxicos e genotóxicos (ZHANG et al., 2015).

O conteúdo e tamanho das partículas de cobre influenciam significativamente nas propriedades mecânicas do DIU-Cu. A influência do teor de partículas de cobre nas propriedades mecânicas do composto estão relacionados à dispersão das partículas. Quanto menor o teor de partículas de cobre, melhor a dispersão das mesmas na matriz. Com aumento do teor de partículas, a energia de superfície seria muito alta para manter uma única dispersão e as partículas de cobre seriam aglomeradas (TANG et al., 2011). Essas afirmativas estão de acordo com os relatos de Zhang et al., (2015), pelo fato de que o aumento da área de superfície do cobre nem sempre significa uma maior eficácia.

De acordo com Carvalho e colaboradores (2009), o uso do cobre no útero é seguro e vem sendo avaliado há quatro décadas. Nesse estudo, os autores fizeram uma associação do cobre com o fármaco quinacrina, amplamente utilizada como anti-helmíntico, cuja combinação favorece a esterilização, além de apresentar menor custo e menos riscos do que procedimentos cirúrgicos. A disponibilização do cobre possibilitou um método de contracepção definitiva com menor risco de falhas e eventos adversos.

Com base nos relatos sobre as propriedades do cobre, Tiradentes e colaboradores (2015) comprovaram que a associação do metal com o DIU favoreceu um método de contracepção eficaz. No entanto, apesar da eficácia sua utilização é baixa na maioria dos países em comparação aos contraceptivos orais (COs). A partir dos estudos de caso, os autores observaram que mulheres que escolheram o DIU apresentaram menores chances de reportar uma gravidez não planejada em comparação a mulheres que escolheram COs. Segundo os dados apresentados no presente estudo, a maior porcentagem de falha do DIU pode ser explicada devido a falhas de inserção, expulsão ou remoção do dispositivo antes do término previsto.

Segundo a literatura descrita por Vieira et al., (2007), existe um dispositivo intrauterino com

levonorgestrel (LNG), o que o diferencia dos dispositivos clássicos. O LNG é um progestogênio sintético de 2ª geração, mais potente que a progesterona, que atua a nível endometrial na redução da dor pélvica, resultante do processo de endometriose, além de apresentar efeito antiproliferativo, pois causa uma redução do endométrio (CARVALHO, 2018). Este tipo de dispositivo possui um mecanismo duplo por meio da atrofia endometrial que impede a implantação, já que a ação é essencialmente local, dado que a porcentagem de LNG não inibe a ovulação, e através da reação inflamatória que altera o muco cervical e impede a fertilização. Os autores ainda descrevem a hipótese de o levonorgestrel ser capaz de alterar a capacidade de capacitação dos espermatozoides (VIEIRA et al., 2007).

Mediante tais afirmações o DIU-Cu é indicado para mulheres que desejam contracepção temporária e reversível. As lactantes são excelentes candidatas ao uso do DIU-Cu, pois não causam interferência na qualidade e quantidade do leite materno. É uma excelente opção na fase da pré-menopausa, sobretudo em mulheres que têm contra-indicações à terapia hormonal contraceptiva, como as tabagistas, obesas, hipertensas e diabéticas (GIORDANO; GIORDANO; PANISSET, 2015).

Os mesmos autores ainda relatam que são poucas as contra-indicações, devendo ser evitado o uso do DIU-Cu nos seguintes casos: útero bicornado, septado ou intensa estenose cervical; miomas uterinos submucosos com relevante distorção da cavidade endometrial, pela dificuldade na inserção e maior risco de expulsão; processos inflamatórios pélvicos agudos (endometrite, cervicite mucopurulenta, tuberculose pélvica); mulheres com história de doença inflamatória pélvica ou com distúrbios da coagulação, pelo provável aumento do fluxo menstrual (GIORDANO; GIORDANO; PANISSET, 2015).

Segundo Ranieri e Silva (2011), a instalação do DIU, tanto de cobre como sem cobre, deve ser feita de preferência durante o período menstrual, já que as condições cervicais estão propícias e a possibilidade de gravidez é menor. Freitas et al., (2011) afirmam que é mais comum entre jovens nulíparas e nas inserções pós-parto. A autora ainda relata que o DIU deve ser inserido por profissional médico experiente, no consultório ou hospital, sob sedação.

### **3.2 Efeitos colaterais**

Segundo Finotti (2015), os efeitos colaterais surgem como uma resposta fisiológica à presença do dispositivo. Os sintomas mais comuns nos primeiros meses são sangramento irregular ou um aumento na quantidade de sangramento menstrual. As usuárias do DIU-Cu têm uma média de 13 dias de sangramento no primeiro mês, logo após ocorre uma redução para seis dias após 12

meses da inserção. Após 5 anos de uso a porcentagem de descontinuidade é de até 6%, devido ao surgimento de dor ou dismenorreia.

Zhang et al., (2015) atribuem os efeitos colaterais principalmente à liberação rápida dos íons  $\text{Cu}^{2+}$  durante o primeiro mês, por isso os efeitos são de curto prazo. Além disso, os efeitos surgem de outras variáveis como habilidades técnicas, idade das mulheres e forma do DIU-Cu.

### **3.3 Outros usos clínicos**

Segundo Martins (2013), os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são os mais utilizados como agentes terapêuticos, porém, apesar da sua eficácia nos processos inflamatórios, causam alguns efeitos colaterais. Portanto, foram desenvolvidos metalofármacos complexando AINEs à íons metálicos como o cobre, visando uma alternativa para diminuir os efeitos colaterais provocados pelos AINEs convencionais. A associação desse íon metálico em específico foi devido ao seu grande poder anti-inflamatório. De acordo com Szymanski e colaboradores (2012), esse efeito anti-inflamatório do Cu pode estar ligado à modulação da síntese de prostaglandinas. Já a diminuição dos efeitos colaterais, está no fato de que os complexos AINEs e cobre, apresentam menor efeito ulcerogênico, isso ocorre, provavelmente, devido à eliminação de radicais livres.

Os íons de cobre podem ser utilizados em implantes ortopédicos, associados a metais e ligas, com a finalidade de reduzir o risco de infecção após cirurgias com próteses. Além disso, o cobre pode ser um grande aliado na prevenção do câncer, agindo como imunomodulador, sendo capaz de induzir a apoptose celular (SZYMANSKI et al., 2012). De acordo com estudos de Ribeiro (2014), em certas concentrações fisiológicas o cobre pode ser tóxico para alguns tipos de fungos em condições anaeróbicas ácidas, possuindo assim ação antifúngica.

Tisato e colaboradores (2009) descreveram uma terapia a base de quelantes de cobre que possui valor terapêutico no tratamento de vários tipos de cânceres. A mistura desses quelantes têm eficácia em inibir a proteassoma e induzir a apoptose em células cancerígenas. Esses novos anticancerígenos, os metalofármacos, são mais específicos e possuem menos efeitos colaterais tóxicos. Gupte e Mumper (2009) por sua vez, relatam que níveis elevados de cobre aumentam o estresse oxidativo nas células cancerígenas que ficam incapazes de manter os mecanismos de adaptação e realizar a multiplicação celular. Dessa forma, pode ser uma perspectiva para o tratamento seletivo do câncer.

#### 4. Conclusões

Viu-se que o cobre é de fundamental importância ao organismo quando em quantidades adequadas, pois participam de processos bioquímicos no corpo humano. Porém, o seu excesso pode causar danos ao ser humano e aos ecossistemas. Os íons de cobre quando complexados com algumas substâncias podem trazer diversos benefícios, como no caso da diminuição dos efeitos colaterais causados por alguns fármacos, além de ser comprovada sua eficácia como um excelente contraceptivo não hormonal. O uso desse metal em diferentes situações é antigo, entretanto o estudo e a comprovação da sua eficácia ainda são recentes, assim, muitos estudos devem ser realizados para que se descubram mais efeitos benéficos, além de outras aplicações clínicas, sobretudo relacionados à contracepção, já que muitos anticoncepcionais têm causado danos ao organismo.

#### 5. Referências bibliográficas

CARVALHO, F. R.; OLIVEIRA, A. H.; FERREIRA, C. R. C.; MAGALHÃES, D. R. B.; FERREIRA, R. A. N. Desenvolvimento de metodologia para fabricação de pastilhas de cobre para utilização em esterilização feminina não cirúrgica com quinacrina. **Reprodução & Climatério**, v. 24, n. 2, 2009.

CARVALHO, N. M. *Satisfação e padrões de sangramento das usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel como contraceptivo e comparação com o implante contraceptivo liberador de etonogestrel em mulheres com dor pélvica associada à endometriose*. 2018. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Ginecológica) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas – SP, 2018.

FREITAS, F.; MENKE, C. H.; RIVOIRE, W. A.; PASSOS, E. P. **Rotinas em ginecologia**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

FINOTTI, M. Manual de anticoncepção. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.



GIORDANO, M. V.; GIORDANO, L. A.; PANISSET, K. S. Dispositivo intrauterino de cobre. **FEMINA**, v. 43, n. 1, 2015.

GUPTE, A.; MUMPER, R. J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. **Science Direct**, 2009.

JIMENÉZ, M. F. *Efeito do dispositivo intrauterino com levonorgestrel e com cobre na vascularização sub-endometrial e no fluxo das artérias uterinas*. 2007. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

LI, J.; SUO, J.; HUANG, X.; YE, C.; WU, X. Comparison of the Release Behaviors of Cupric Ions From Metallic Copper and a Novel Composite in Simulated Body Fluid. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, 2007.

MARTINS, D. J. *Síntese e caracterização de complexos de cobre e zinco com anti-inflamatório não esteroides e estudo da interação com o biopolímero quitosana*. 2013. 183p. Tese (doutorado) Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

PAIXÃO, J. C. R. *Considerações sobre o papel da Química Bioinorgânica na Saúde Trabalho*. 2013. 76p. Tese (Mestrado em ciências farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

PELOZATO, M. *Valores de referência de cádmio, cobre, manganês e zinco para solos de Santa Catarina*. 2008. 70 p. Dissertação (Mestrado) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages – SC, 2008.

RANIERI, C. M.; SILVA, R. F. *Atenção farmacêutica no uso de métodos contraceptivos*. Monografia (Especialização em Farmacologia) - Centro Universitário Filadélfia, Londrina, 2011.

RIBEIRO, N. S. *Avaliação da expressão do transportador de cobre CTR1 em macrófagos infectados com leveduras patogênicas*. Trabalho de conclusão de curso (Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre - RS, 2014

SZYMANSKI, P.; FRACZEK, T.; MARKOWICZ, M.; MIKICIUK-OLASIK, E. Development of copper based drugs, radiopharmaceuticals and medical materials. **Biomaterials**, v. 25, 2012.

TANG, Y.; XIA, X.; WANG, Y.; XIE, C. Study on the mechanical properties of Cu/LDPE composite IUDs. **Contraception: Elsevier**, 2011.

TIRADENTES, D. S.; CURTO, H. N.; SOUZA, M. O.; BRAGA, I. P. C. M.; ATAÍDE, R. B.; SOUZA, J. H. K.; AMORIM, I. F. G. Abordagens acerca do dispositivo intrauterino como método contraceptivo de emergência. **Revista Planetário**, v. 9, n. 1, 2015.

TISATO, F.; MARZANO C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in Diseases and Treatments and Copper-Based Anticancer Strategies. **Wiley InterScience**, 2009.

VIEIRA, B. P.; BESSA, M. S, FURTADO, M. J.; COSTA, A. R. O que há de novo em contracepção hormonal não oral? **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, 2007.

ZHANG, S.; LI, Y.; YU, P.; CHEN, T.; ZHOU, W.; ZHANG W.; LIU, J. In vitro release of cupric ion from intrauterine devices: influence of frame, shape, copper surface area and indomethacin. **Biomedical Microdevices**, v. 17, n. 19, 2015.