

EFEITOS DE ESTEROIDES ANOVULATÓRIOS SOBRE NÍVEIS SÉRICOS DE ZINCO E COBRE

*José Garrofe Dorea,¹ Elenice Ferraz² e
Eduardo Flavio Oliveira Queiroz¹*

Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília
Brasília, DF, Brasil

RESUMO

Níveis séricos médios de zinco (1.14 µg/ml) e cobre (2.35 µg/ml), em 24 mulheres em uso de anovulatórios orais, foram comparados com níveis séricos médios de zinco (1.29 µg/ml) e cobre (1.98 µg/ml) de 20 mulheres da mesma faixa etária que serviram como controles.

Os valores encontrados no grupo em uso de anovulatórios foram significativamente mais baixos para o zinco e significativamente mais elevados para o cobre, quando comparados com os valores observados no grupo controle.

Não houve correlação significativa entre zinco e cobre séricos no grupo controle ($r = 0.04$) e tampouco no grupo em uso de anovulatórios ($r = 0.36$).

Manuscrito modificado recebido: 23-10-81.

- 1 Professor Colaborador, Laboratório de Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.
- 2 Professor Adjunto, Departamento de Medicina Geral e Comunitária, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

INTRODUÇÃO

O uso de esteróides para fins anticoncepcionais é sem dúvida o mais difundido meio do controle da natalidade. A composição do que se convencionou chamar da "pílula" é de uma substância estrógena e outra progestágena em quantidades variáveis. A ação destes hormônios em alguns constituintes séricos já é conhecida há algum tempo (1, 2).

O interesse do ponto de vista nutricional existe pelas possíveis conseqüências que o uso prolongado pode trazer sobre o metabolismo de certos nutrientes. Entre os elementos de interesse nutricional, cobre, zinco e ferro têm sido os mais explorados e muitos estudos relatam alterações metabólicas destes elementos sob o uso da "pílula" (3).

Como o uso da "pílula" é bastante difundido e seu emprego via de regra é prolongado, necessário se torna avaliar algumas de suas conseqüências metabólicas em mulheres brasileiras.

O presente estudo foi tomado com o objetivo de numa amostra de mulheres adultas obter os seguintes dados: a) conhecer os níveis séricos de zinco e cobre; b) verificar as alterações reportadas quanto ao uso de esteróides anticoncepcionais e c) estabelecer uma possível relação entre os dois elementos no soro.

PACIENTES E METODOS

As mulheres que participaram deste estudo foram pacientes do ambulatório de prevenção do câncer da Clínica de Ginecologia da UISS da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. De maneira alternada pacientes sadias usando ou não anticoncepcionais orais foram tomadas para o estudo. Foram considerados pacientes de idêntico grupo social e faixa etária. Para o grupo estudo considerou-se somente as pacientes que faziam uso da "pílula" por um período mínimo de um mês. Constatou-se que a grande maioria estava em uso por mais de seis meses. Um questionário onde foram anotados renda familiar, paridade, tempo de uso e tipo de anticoncepcional foi usado. O tipo de anticoncepcional bem como suas dosagens hormonais encontra-se apresentado na Tabela I.

O sangue foi colhido por venipuntura em seringas descartáveis, no período compreendido entre 13 e 15 hr. O soro após coagulação do sangue foi separado por centrifugação sendo que amostras

TABELA 1

HORMONIOS, DOSAGENS E NOME COMERCIAL DOS
ANTICONCEPCIONAIS

Agente estrógeno	Dosagem mg	Agente progestágeno	Dosagem mg	Nome comercial
Etinilestradiol	0.050	Linestrol	0.500	Anfertil
Etinilestradiol	0.050	Norgestrol	0.500	Primovlar
Etinilestradiol	0.050	Norgestrol	0.250	Neovlar
Etinilestradiol	0.050	Norgestrol	0.250	Evanor
Etinilestradiol	0.050	Norgestrol	0.150	Nordette
Etinilestradiol	0.030	Norgestrol	0.150	Microvlar
Mestranol	0.100	Linestrol	1.000	Anaciclina
Mestranol	0.075	Linestrol	2.500	Noraciclina
Mestranol	0.050	Noretindrona	1.000	Novulon

com hemólise foram descartadas. Do soro coletado, uma amostra em duplicata de 0.5 ml foi precipitada por 2.0 ml de ácido tricloroacético (5^o/o P/V) e centrifugada (2,000 rpm) por 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para tubo de vidro e guardado sob refrigeração até análise. A determinação de zinco e cobre foi feita por espectrofotometria de absorção atômica (Perkin Elmer mod 603) conforme instruções do fabricante.

Toda vidraria utilizada na manipulação das amostras foi lavada em detergentes comerciais de laboratório, enxaguada em HCl (3N) e reenxaguada consecutivamente em soluções de EDTA (0.1^o/o P/V). Toda água utilizada foi previamente destilada e deionizada.

Tratamento estatístico dos dados foi feito por comparação de médias (teste "t" de Student) e correlação quando apropriada de acordo com Zar (4).

RESULTADOS

Os resultados sobre níveis de zinco e cobre em mulheres sob o uso de esteróides anticoncepcionais estão apresentados na

Tabela 2. As mulheres sob o uso de "pílula" mostraram valores significativamente mais baixos de zinco sérico enquanto valores significativamente mais altos para cobre foram observados. No grupo controle níveis médios de zinco e cobre foram respectivamente de 1.29 $\mu\text{g/ml}$ e 1.98 $\mu\text{g/ml}$ enquanto que o grupo estudo apresentou valores médios de 1.14 $\mu\text{g/ml}$ para zinco e 2.35 $\mu\text{g/ml}$ para cobre. Não houve correlação significativa (Figuras 1 e 2) entre os níveis séricos de zinco e cobre, nos grupos estudo ($r = 0.36$) e controle ($r = 0.04$).

TABELA 2

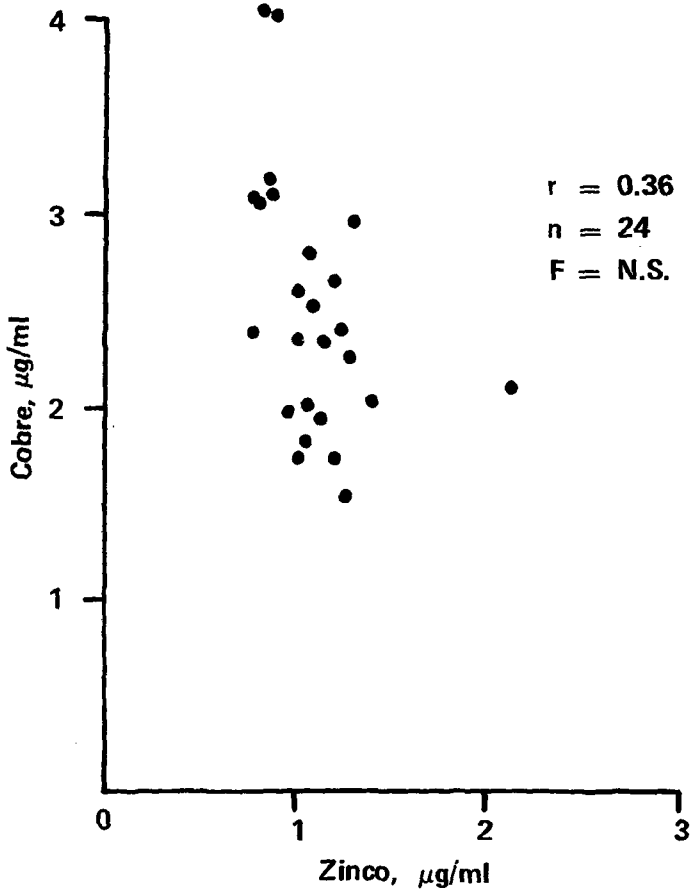
EFEITO DE ESTEROIDES ANTICONCEPCIONAIS SOBRE NÍVEIS SÉRICOS DE ZINCO E COBRE EM MULHERES

Grupos	n	Zinco	Cobre
		$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g/ml}$
		Média \pm D.P.	
Anticoncepcionais	(24)	1.14 \pm 0.25	2.35 \pm 0.60
Controle	(20)	1.29 \pm 0.14	1.98 \pm 0.39
		t P < 0.05	P < 0.025

DISCUSSÃO

Os resultados aqui obtidos com respeito aos níveis séricos de zinco e cobre estão dentro dos limites relatados em outros estudos (5) usando idêntica metodologia analítica. Contudo, em nenhum destes estudos é feita menção quanto à coleta de sangue, se em jejum ou não, fato este que poderia ser fonte de alguma discrepância (6). Os resultados de valores de zinco em plasma de outros estudos (7) mostram valores comparáveis aos aqui obtidos em soro. Ainda de acordo com Foley *et al.* (6), zinco no plasma pode ter proporções até 16% abaixo dos valores no soro. Isto pode explicar a diferença existente entre zinco sérico e plasmático encontrado nos diversos estudos (5, 7-11).

Como se verifica na Tabela 1 o tipo de "pílula" utilizada foi



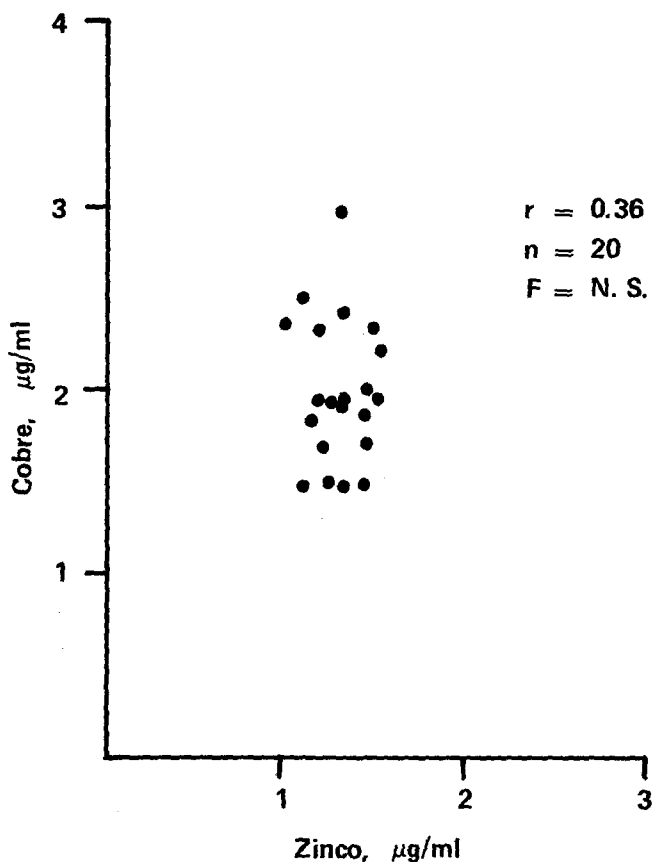


FIGURA 2

Correlação entre níveis séricos de zinco e cobre em mulheres sem uso de esteroides anticoncepcionais

autores como sendo devido ao fato daquele composto ser metabolizado para etinilestradiol no tecido humano.

Com relação à natureza dos efeitos de estrógenos sobre o cobre e zinco, qual seja, hipozincemia e hipercupremia, nossos resultados estão de acordo com a literatura corrente (5, 8, 11). Embora existam observações em que não se verificaram alterações dos níveis de zinco (10), os efeitos sobre o cobre são reportados por todos.

Dos estudos sobre os efeitos da "pílula" levando-se em conta resultados semelhantes aos aqui apresentados, foram oferecidas poucas explicações e muito menos significação fisiológica destes achados. A literatura consultada indica que a natureza da elevação do cobre tem influencia hormonal, ou seja aumento da síntese de ceruloplasmina (1). Para o zinco um possível antagonismo com o cobre (12) não se justifica quando se considera o soro sanguíneo. Tanto neste estudo como no de Shearer *et al.* (13) em mulheres grávidas onde também se observa hipozincemia e hipercupremia não foram verificados correlação significativa entre o zinco e cobre. A explicação que melhor se conforma com todos os resultados parece ser a de Hess, King e Margen (14), que sugerem na natureza anabólica dos estrógenos a capacidade de provocar a retenção do zinco nos tecidos, uma vez que este elemento é necessário para síntese protéica. Neste mesmo estudo, investigando os efeitos da "pílula" sobre o metabolismo do zinco numa dieta controlada e com níveis de zinco marginalmente supridos foi observado não haver diferenças em absorção ou perdas de qualquer natureza, muito embora os baixos níveis séricos de zinco se apresentassem ainda mais baixos para o grupo tomando "pílula". Estudos experimentais em ratos administrados com agentes estrógenos (15) indicam que o fígado é o principal órgão a reter o zinco entre diversos órgãos examinados. Para o cobre no entanto o efeito de agentes estrógenos tem sido de aumentar as perdas de cobre na urina (16).

Se as explicações forem buscadas através das proteínas séricas responsáveis pelo transporte destes elementos os estudos até agora realizados também não são elucidativos. Enquanto para o cobre a ceruloplasmina constitui-se a principal forma de transporte (17), para o zinco tanto a albumina como a alfa-2-macroglobulina constituem-se as principais carregadoras (18). No estudo de Carruthers, Hobbs e Warren (17) em verdade há uma grande elevação de ceruloplasmina (200^o/o) induzida por estrógenos numa magnitude comparável à elevação do cobre. Já para o zinco levando em consideração somente a variação da quantidade da proteína sérica de transporte há uma diminuição de albumina ao mesmo tempo em que há uma elevação de alfa-2-macroglobulina. Se o mecanismo de ocorrência de zinco no soro fôsse o mesmo do cobre as alterações provocadas pelos níveis de albumina e alfa-2-macroglobulina (1) se anulariam. Tal não se verifica e como ainda não foram reportadas diferenças de perdas a indicação seria em direção à retenção de zinco nos tecidos (14). Tal especulação encontra reforço nos resultados de Deeming e Weber (5), que investigando elementos tra-

ços em função de idade, sexo e drogas anticoncepcionais encontrou uma relação inversa entre cabelo e soro para os elementos zinco e cobre. Em tal estudos os anticoncepcionais baixaram o zinco sérico e elevaram o cobre no soro enquanto que nas amostras de cabelos os resultados foram o inverso. Houve um aumento de concentração de zinco e uma diminuição de concentração de cobre. O prolongado uso da "pílula" pode trazer depleção das reservas orgânicas de zinco e cobre. O cabelo como um tecido capaz de reter elementos como o zinco e o cobre é frequentemente utilizado como indicador de reservas orgânicas destes elementos (19).

A concentração de nutrientes em fluidos biológicos é a maneira mais utilizada de se avaliar bioquimicamente deficiências nutricionais. Das formas utilizadas para se avaliar o estado nutricional do zinco, a sua concentração no plasma ou soro ainda que indicada com precauções (20, 21), é de validade contestada (19, 22). Baseando-se em tais evidências reportadas, as especulações aqui oferecidas questionam os resultados de zinco sérico como indicativo do estado nutricional, pelo menos para mulheres e principalmente para aquelas sob uso da "pílula" ou durante a gravidez.

CONCLUSÃO

O uso de esteróides ou análogos anticoncepcionais (estrógenos) causa uma baixa no zinco sérico enquanto aumenta o cobre sérico. Estes fenômenos embora ocorram simultaneamente são controlados independentemente por efeitos hormonais e não por antagonismo. Face aos achados deste e outros estudos é pertinente concluir que os níveis de zinco e cobre séricos de mulheres grávidas ou em uso de esteróides anticoncepcionais não devem ser considerados sem o devido controle como indicativos do estado nutricional e que a sua significação fisiológica deve ser buscada. De maior consequência ainda seriam as implicações do uso prolongado de estrógenos sobre o metabolismo destes elementos, principalmente sobre as possibilidades de diminuição das reservas orgânicas de cobre.

SUMMARY

EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON SERUM ZINC AND
COPPER LEVELS

Mean serum zinc (1.14 $\mu\text{g/ml}$) and copper (2.35 $\mu\text{g/ml}$) in 24 women taking oral contraceptive agents were compared against mean serum zinc (1.29 $\mu\text{g/ml}$) and copper (1.98 $\mu\text{g/ml}$) of 20 women of the same age range who served as controls. Serum zinc was significantly lower while serum copper was significantly higher for women taking the oral contraceptive agents. There was no significant correlation between the serum zinc and copper levels either in the control group ($r = 0.04$) or in the group taking the contraceptives ($r = 0.36$).

BIBLIOGRAFIA

1. Laurell, C. B., S. Kullander & J. Thorell. Effect of administration of a combined estrogen-progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **21**: 337-343, 1968.
2. Weindling, H. & J. B. Henry. Laboratory test results altered by "the pill". *J.A.M.A.*, **229**(13): 1762-1768, 1974.
3. Margen, S. & J. C. King. Effect of oral contraceptive on the metabolism of some trace minerals. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**: 392-402, 1975.
4. Zar, J. H. *A Biostatistics Analysis*. Englewood Cliffs, N. J., Prentice-Hall, Inc., 1974.
5. Deeming, S. B. & C. B. Weber. Hair analysis of trace minerals in human subjects as influenced by age, sex and contraceptive drugs. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 1175-1180, 1978.
6. Foley, B. S., A. Johnson, B. Hackley, J. C. Smith & J. A. Halsted. Zinc content of human platelets. *Proc. Soc. Exptl Biol. Med.*, **128**: 265-269, 1968.
7. Halsted, J. A., B. M. Hackley & J. C. Smith. Plasma zinc and copper in pregnancy and after oral contraceptive. *Lancet*, **2**(1): 278, 1968.
8. Aitken, J. M., R. Lindsay & D. M. Hart. Plasma zinc in pre-and post-menopausal women: its relationship to aestrogen therapy. *Clinical Science*, **44**: 91-94, 1973.
9. Briggs, M. H., M. Briggs & J. Austin. Effects of steroid pharmaceuticals on plasma zinc. *Nature*, **232**: 480-481, 1971.
10. Hambidge, K. M. & W. Droegmuller. Changes in plasma and hair concentrations of zinc, copper, chromium, and manganese during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, **44**: 666-672, 1974.

11. Schenker, J. F., S. Hellerstein, E. Jungreis & W. Z. Polishuk. Serum copper and zinc in patients taking oral contraceptives. **Fertility and Sterility**, **22**: 229-234, 1971.
12. Underwood, E. J. **Trace Elements in Human and Animal Nutrition**. New York, Academic Press, 1971, p. 56-108.
13. Shearer, T. R., E. W. Lis, K. S. Johnson, J. R. Johnson & G. H. Prescott. Copper and zinc in the amniotic fluid and serum from high risk pregnant woman. **Proc. Soc. Exptl Biol. Med.**, **161**: 382-385, 1979.
14. Hess, F. M., J. C. King & S. Margen. Zinc excretion in young women on low zinc intakes and oral contraceptives. **J. Nutr.**, **107**: 1610-1620, 1977.
15. McBean, L.D., J.C. Smith & J.A. Halsted. Effect of oral contraceptive hormones on zinc metabolism in the rat. **Proc. Soc. Exptl Biol. Med.**, **137**: 543-547, 1971.
16. Mason, K. E. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. **J. Nutr.**, **109**: 1979-2066, 1979.
17. Carruthers, M. E., C. B. Hobbs & R. L. Warren. Raised serum copper and ceruloplasmin levels in subjects taking oral contraceptives. **J. Clin. Pathol.**, **19**: 398-500, 1966.
18. Giroux, E. L., M. Durieux & P. S. Schechter. A study of zinc distribution in human serum. **Bioinorg. Chem.**, **5**: 211-218, 1979.
19. Solomons, N. W. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. **Am. J. Clin. Nutr.**, **32**: 856-871, 1979.
20. Prasad, A. Clinical, biochemical, and pharmacological role of zinc. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, **20**: 393-426, 1979.
21. Burch, R. E., H. K. J. Hahn & J. F. Sullivan. Newer aspects of the roles of zinc, manganese, and copper in human nutrition. **Clinical Chemistry**, **21**: 501-520, 1975.
22. Sauberlich, H. E., R. P. Dowdy & J. H. Skala. **Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status**. Cleveland, Ohio, CRC Press, Inc., 1974, p. 108.