

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

LÍVIA FERNANDA FONSÊCA DOS SANTOS

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE COBRE:
uma revisão integrativa

JOÃO PESSOA
2024

Lívia Fernanda Fonsêca dos Santos

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE COBRE:
uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Luís Fábio Barbosa Botelho

JOÃO PESSOA

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S237a Santos, Lívia Fernanda Fonsêca dos.
Anemia por deficiência de cobre: uma revisão
integrativa / Lívia Fernanda Fonsêca dos Santos. - João
Pessoa, 2024.
30 f. : il.

Orientação: Luís Fábio Barbosa Botelho.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Anemia. 2. Cobre. 3. Cirurgia bariátrica. I.
Botelho, Luís Fábio Barbosa. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.155.194(043.2)

LÍVIA FERNANDA FONSÊCA DOS SANTOS

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE COBRE:

uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal da Paraíba.

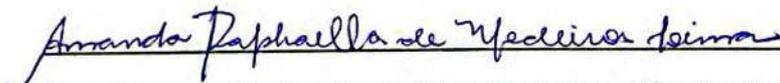
Orientador: Prof. Dr. Luís Fábio Barbosa Botelho

Aprovado em: 09/10/24

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Luís Fábio Barbosa Botelho (orientador) - Universidade Federal da Paraíba



Dra. Amanda Raphaella de Medeiros Lima - Hospital Universitário Lauro Wanderley



Dra. Gabriela Matos Falcão Targueta - Hospital Universitário Lauro Wanderley

JOÃO PESSOA

2024

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter sido o meu sustento, refúgio e fortaleza para superar as adversidades ao longo dessa jornada

Aos meus pais, Luciene e Josinaldo, por todo o apoio e amor incondicional, sempre me encorajando a seguir em frente

À minha avó, Severina, e as minhas tias, Fabiana e Fátima, pelo incentivo e confiança que me foi depositada

À minha irmã, Luana, por todo carinho e cuidado, que foram fundamentais durante todo esse percurso

Ao meu namorado, Victor, pelo apoio emocional nos momentos mais desafiadores e por sempre reafirmar minha capacidade

Aos meus amigos, que compartilharam comigo momentos de dificuldade e celebração, tornando essa caminhada mais leve

Ao meu orientador, Fábio, pela paciência e ensinamentos ao longo da vida acadêmica

A cada professor que contribuiu com conhecimentos e experiências na minha formação

Aos membros da banca avaliadora, pela disposição em avaliar este trabalho

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que eu chegasse até aqui.

RESUMO

A anemia por deficiência de cobre é uma condição rara e frequentemente subdiagnosticada, caracterizada por alterações hematológicas como anemia macrocítica, neutropenia e trombocitopenia, além de manifestações neurológicas que podem incluir neuropatia periférica e mieloneuropatia. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da anemia causada pela deficiência de cobre, bem como identificar fatores de risco associados. Foram analisados estudos que apontam a importância do cobre no transporte de ferro, na síntese de hemoglobina e no metabolismo energético. A revisão também destacou interações adversas entre cobre e outros metais, como o zinco, que podem comprometer sua absorção, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos bariátricos e que utilizam suplementos minerais ou cremes dentários ricos em zinco em sua composição. Além disso, foi abordado o impacto da deficiência de cobre em grupos específicos, como gestantes, lactentes e pacientes com má absorção intestinal. O tratamento envolve a suplementação de cobre, que se mostrou eficaz na correção de alterações hematológicas, embora as manifestações neurológicas, uma vez instauradas, possam ser irreversíveis. Conclui-se que a conscientização e o diagnóstico precoce dessa condição são essenciais para evitar complicações graves, e sugere-se que futuras pesquisas foquem na interação entre minerais e nas complicações de longo prazo da deficiência de cobre.

Palavras-chave: anemia; cobre; cirurgia bariátrica.

ABSTRACT

Copper deficiency anemia is a rare and often underdiagnosed condition, characterized by hematological alterations such as macrocytic anemia, neutropenia, and thrombocytopenia, along with neurological manifestations that may include peripheral neuropathy and myeloneuropathy. This study aimed to conduct an integrative literature review on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of copper deficiency anemia, as well as to identify associated risk factors. The reviewed studies emphasize the importance of copper in iron transport, hemoglobin synthesis, and energy metabolism. The review also highlighted adverse interactions between copper and other metals, such as zinc, which can impair its absorption, particularly in bariatric patients and those using mineral supplements or zinc-rich denture adhesives. Additionally, the impact of copper deficiency on specific groups, such as pregnant women, infants, and patients with intestinal malabsorption, was discussed. Treatment typically involves copper supplementation, which has been effective in correcting hematological alterations, although neurological symptoms, once established, may be irreversible. It is concluded that awareness and early diagnosis of this condition are essential to prevent severe complications, and future research should focus on mineral interactions and the long-term complications of copper deficiency.

Keywords: anemia; copper deficiency; bariatric surgery.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	JUSTIFICATIVA	7
3	OBJETIVOS	8
3.1	OBJETIVO GERAL.....	8
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
4	REFERENCIAL TEÓRICO	8
4.1	ASPECTOS GERAIS DAS ANEMIAS.....	8
4.2	ASPECTOS GERAIS DO ELEMENTO COBRE.....	10
4.3	DEFICIÊNCIA DE COBRE.....	11
4.4	FISIOPATOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE COBRE.....	11
4.5	SINTOMATOLOGIA ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE COBRE.....	13
4.6	ASPECTOS CLÍNICOS ENVOLVIDOS NA ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE COBRE.....	13
5	METODOLOGIA	15
5.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	15
5.2	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....	15
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	15
5.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO.....	15
5.5	PROCEDIMENTO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	16
6	RESULTADOS	17
7	DISCUSSÃO	18
7.1	FUNÇÕES DO COBRE NO ORGANISMO HUMANO.....	18
7.2	INTERAÇÃO COM O ZINCO E OUTROS METAIS.....	19
7.3	PACIENTES BARIÁTRICOS.....	20
7.4	GESTANTES E LACTENTES.....	21
7.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	22
7.6	DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS E ACHADOS LABORATORIAIS.....	22
7.7	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	23
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de cobre é uma condição hematológica, que, embora seja pouco frequente, é de extrema importância para a saúde pública e para a prática clínica. Esta resulta da insuficiência na ingestão ou absorção de cobre, mineral essencial para a síntese adequada de hemoglobina, bem como para o funcionamento de enzimas envolvidas no metabolismo do ferro (Peña; Lee; Thiele, 1999).

Tal condição possui epidemiologia variável de acordo com sua causa, estando relacionada a fatores hereditários – como na Doença de Menkes – ou adquiridos – pacientes submetidos à gastrectomia, portadores da Doença de Crohn e sob ingestão excessiva de zinco (Myint *et al.*, 2018). Diante disso, a anemia por deficiência de cobre pode ter sérias repercussões na saúde e comprometer significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, levando a sintomas comuns às anemias, como a fadiga, fraqueza, palidez, ou se estendendo a alterações neurológicas em casos mais graves.

Apesar de sua importância clínica, ainda existem lacunas significativas no conhecimento científico desta, o que dificulta o manejo clínico e o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.

Sendo assim, é necessário investigar a anemia por deficiência de cobre em sua totalidade, abordando aspectos relacionados à sua fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico, tratamento e impactos no bem-estar dos pacientes, a fim de aprimorar a prática clínica e as políticas de saúde relacionadas.

2 JUSTIFICATIVA

A anemia por deficiência de cobre é uma condição clínica complexa, pouco investigada e subnotificada, caracterizada pela diminuição dos níveis de hemoglobina devido à insuficiente ingestão ou absorção de cobre. Neste trabalho, serão exploradas as razões pelas quais a pesquisa sobre esta temática é de extrema importância para o meio científico e acadêmico, delineando impactos significativos para a compreensão da sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. A Classificação Internacional de Doenças (CID), fundamenta a deficiência de cobre

como subitem de outras deficiências nutricionais, sendo categorizada pela CID 10 - E61.0, enquadrando-se no rol de doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (Organização Mundial da Saúde, 2019). A falta de compreensão dessa condição pode levar a diagnósticos incorretos ou atrasados, resultando em tratamentos ineficazes e complicações evitáveis para os pacientes. Por isso, pesquisas na área têm o potencial de melhorar os padrões de prática clínica, capacitando os profissionais de saúde a reconhecer e tratar adequadamente essa condição.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão de literatura sobre as implicações da anemia por deficiência de cobre em humanos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a etiologia e os mecanismos envolvidos na patogênese da anemia por deficiência de cobre
- Apontar as funções do elemento cobre no organismo humano e os impactos referentes a sua má absorção
- Analisar os principais sinais e sintomas clínicos da anemia por deficiência de cobre, bem como o seu diagnóstico e tratamento
- Compreender os aspectos clínicos e laboratoriais envolvidos na anemia por deficiência de cobre

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 ASPECTOS GERAIS DAS ANEMIAS

A anemia constitui uma síndrome clínica e um quadro laboratorial que se caracteriza pela redução do hematócrito, da concentração de hemácias por unidade de volume e da concentração de hemoglobina no sangue (Zago; Falcão; Pasquini; 2013). Em geral, tais indicadores podem estar associados a diversas causas, dentre

elas, pela deficiência nutricional ou absorção inadequada de ferro, vitaminas e minerais, condições ginecológicas e obstétricas, distúrbios hereditários dos glóbulos vermelhos, ou em casos de infecções agudas ou crônicas que resultem em um processo inflamatório e na perda de sangue (Organização Mundial da Saúde, 2023). Em tal condição, a capacidade de transporte do oxigênio pode se encontrar insuficiente para atender às demandas fisiológicas do organismo, estando diretamente ligadas a idade, sexo, local de residência (altitude acima do nível do mar), hábitos tabágicos e estado de gravidez (Organização Mundial da Saúde, 2011).

Com isso, caracteriza-se como portador de anemia os indivíduos cuja concentração de hemoglobina é inferior aos dados apresentados no quadro 1.

Quadro 1 – Níveis de hemoglobina associados à anemia, ao nível do mar

Indivíduo	Concentração de hemoglobina
homem adulto	< 13 g/dL
mulher adulta	< 12 g/dL
mulher grávida	< 11 g/dL
crianças entre 6 meses e 6 anos de idade	< 11 g/dL
crianças entre 6 e 14 anos de idade	< 12 g/dL

Fonte: Adaptado de Tratado de Hematologia (Zago; Falcão; Pasquini; 2013)

Os mecanismos que conduzem à anemia podem ser agrupados em três causas, sendo elas: perdas sanguíneas agudas – acidentes, cirurgias, hemorragias no tubo gastrointestinal e hemorragia genital –, déficit de produção dos eritrócitos – deficiência de nutrientes como ferro, folato e vitamina B12; aplasias globais mieloides, infiltração da medula óssea, anormalidades endócrinas – e diminuição da sobrevivência dos eritrócitos – hemólise causada por anticorpos, infecções, anormalidades na membrana eritrocitária, intoxicações. (Zago; Falcão; Pasquini, 2013).

As manifestações clínicas estão relacionadas com a diminuição da capacidade de transportar o oxigênio do sangue para os tecidos, bem como à alteração do volume sanguíneo total, que se associam com a capacidade compensatória dos sistemas pulmonar e cardiovascular (Andrade, 2021). Sendo assim, a intensidade da sintomatologia varia refletindo a hipóxia não corrigida dos

tecidos, causando cefaleia, vertigens, tonturas, lipotimia, zumbidos, fraqueza muscular, câibras, claudicação intermitente e angina; e a participação dos mecanismos compensatórios, como palidez cutaneomucosa (vasoconstrição periférica), taquicardia, aumento da diferencial de pressão, sopros no precórdio, sopro arterial ou venoso no pescoço, choque da ponta impulsivo, e dispneia de esforço (Zago; Falcão; Pasquini, 2013).

4.2 ASPECTOS GERAIS DO ELEMENTO COBRE

O cobre é um elemento essencial para o organismo, visto que desempenha várias funções fisiológicas primordiais para a homeostase do ferro, metabolismo energético e proteção antioxidante (Speich *et al.*, 2001). Este atua sobre as cuproenzimas (transportadores celulares), sendo, portanto, um cofator para diversas enzimas importantes para o bom funcionamento do organismo (Myint *et al.*, 2018), tais como a citocromo c oxidase (transporte de elétrons nas mitocôndrias), tirosinase (produção de melanina), ceruloplasmina (ferroxidase, transporte de cobre), Peptidilglicina monooxigenase (bioativação de hormônios peptídicos), lisil oxidase (reticulação de colágeno e elastina), angiogenina (formação de vasos sanguíneos), entre outras (Peña; Lee; Thiele, 1999).

Tal elemento, encontra-se disposto nos estados cuproso (Cu^+) e cúprico (Cu^{2+}), participando das reações de oxirredução através da doação e recebimento de elétrons, as quais podem contribuir para a geração de radicais livres e danos celulares (Gaetke; Chow, 2003). As principais fontes de cobre são advindas da dieta, dentre eles ostras, fígado, nozes, legumes, grãos integrais e frutas secas (Gaetke; Chow, 2003), sendo principalmente a forma de Cu^{2+} absorvida no intestino delgado, e pequenas quantidades no estômago (Turnlund *et al.*, 1997). O cobre absorvido pelo fígado pode ser armazenado dentro dos hepatócitos, excretado na bile ou secretado no plasma. O cobre retido pelos hepatócitos está principalmente ligado à metalotioneína ou sintetizado em cuproenzimas, principalmente à ceruloplasmina, em cerca de 60-90% do sangue, mas também pode ligar-se à albumina, transcupreína e histidina (Gaetke; Chow, 2003). Ainda, a metalotioneína pode ligar-se ao Cu iônico intracelular para prevenir a citotoxicidade e servir como antioxidante (Luza; Speisky, 1998).

Em indivíduos saudáveis, o cobre encontra-se ligado a grupos prostéticos ou fortemente ligado a proteínas de armazenamento e transporte, não estando disponível normalmente para reações de oxidação, podendo ocorrer intoxicação pelo seu excesso em casos de acidentes, risco ocupacional, contaminação ambiental ou distúrbios no seu metabolismo (Gaetke; Chow, 2003).

4.3 DEFICIÊNCIA DE COBRE

A epidemiologia da deficiência de cobre pode ser adquirida ou hereditária, sendo uma condição rara em pessoas saudáveis e mais comum em bebês prematuros, em recuperação de desnutrição grave e com diarreia persistente, além de casos de lactentes do sexo masculino com a Síndrome de Menkes – anomalia genética relacionada ao metabolismo do cobre (Johnson, 2023). Em adultos, esta pode ser causada em casos de distúrbios da má absorção, como a doença de Crohn, doença celíaca, fibrose cística e espru tropical, em pacientes que realizaram cirurgia bariátrica e pelo consumo excessivo de zinco (Johnson, 2023). Com isso, múltiplos fatores contribuem para a deficiência desse mineral, conforme mostra o quadro 2.

Quadro 2 – Causas da anemia por deficiência de cobre

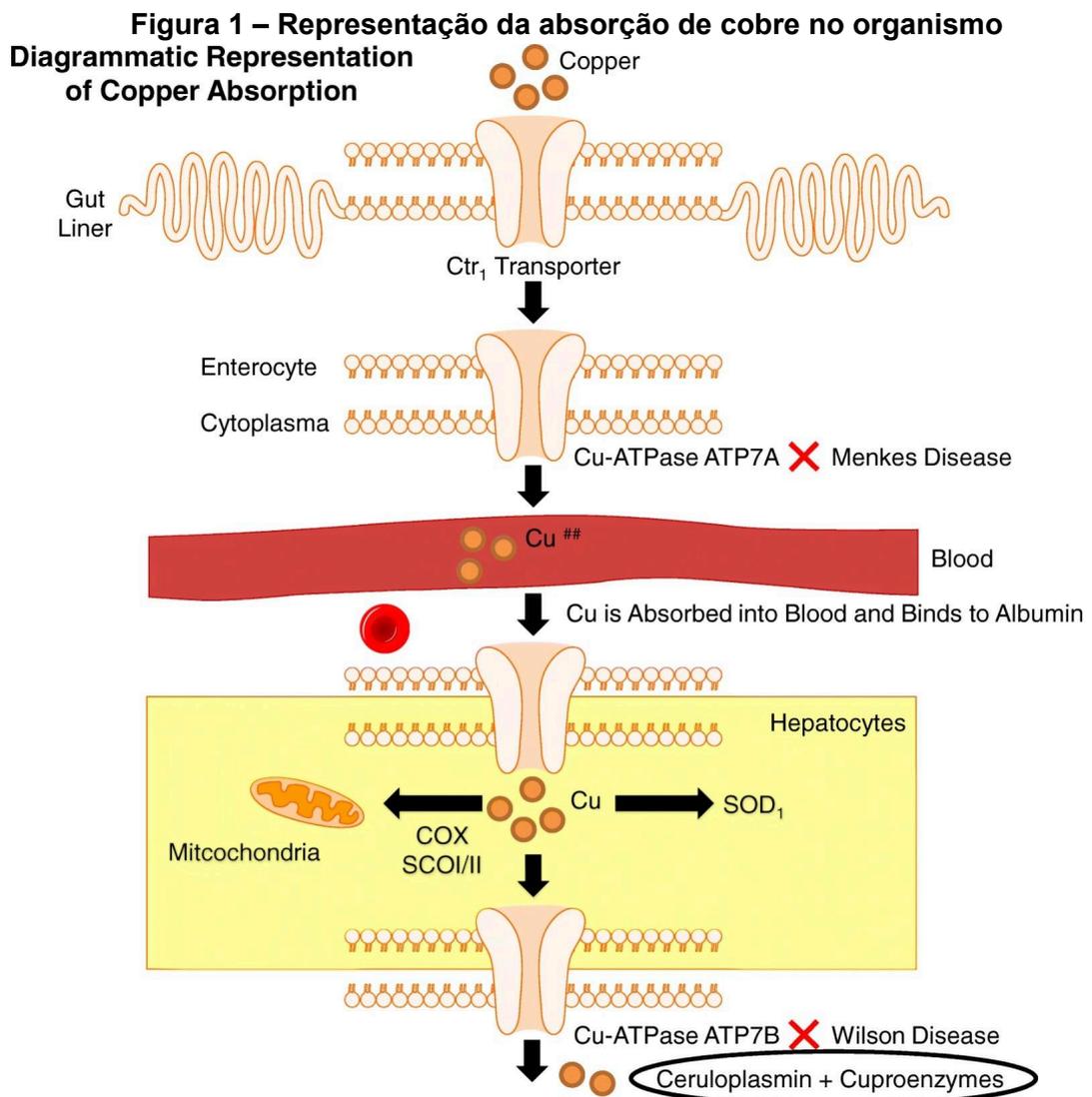
Causas	Doenças
hereditário	Doença de Menkes, hipoceruloplasminemia familiar
ingestão diminuída/inadequada	pacientes anoréxicos, desnutrição, Kwashiorkor, pobreza, vegetariano, hiperalimentação parenteral
aumento da demanda	mulheres grávidas, lactantes, bebês prematuros, bebês
aumentar a perda de cobre ou absorção inadequada	as condições de má absorção incluem doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, Doença de Crohn, espru celíaco, pós cirurgia bariátrica, gastrectomia, diarreia prolongada, enteropatia perdedora de proteínas, pura, tropical e não tropical
relacionados com a droga	ingestão excessiva de zinco (por exemplo, de próteses dentárias ou suplementação oral excessiva) ou suplementos de ferro
iatrogênico	nutrição parenteral ou enteral com suplementos inadequados de cobre

Fonte: adaptado de “Copper deficiency anemia: review article” (Myint *et al.*, 2018)

4.4 FISIOPATOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE COBRE

A absorção do cobre advindo da dieta ocorre nas células intestinais através do transportador Ctr1, localizado na membrana apical dessas células e na superfície de outros tecidos (Myint *et al.*, 2018). Com isso, o cobre é excretado para o sangue por transporte ativo através da Cu-ATPase, ATP7A. Sua absorção ocorre principalmente no estômago e intestino delgado (Turnlund *et al.*, 1997). O cobre

entra no jejuno com o auxílio da metalotioneína, e é nessa região do intestino delgado que se liga a albumina para, através da circulação portal, ser transportado para o fígado, onde irá se ligar aos receptores da ceruloplasmina e ser armazenado (Myint *et al.*, 2018), conforme mostrado na figura 1. O gene ATP7B facilita a excreção do cobre na bile, bem como a sua incorporação à ceruloplasmina, a qual tem a função de oxidar o ferro para que este possa ser transportado na circulação (Filho; Couto; Galizzi, 2006).



Mutações no gene ATP7A causam a Doença de Menkes, o que resulta no acúmulo de cobre dentro dos enterócitos, impedindo-o de alcançar a corrente sanguínea e outros sistemas, culminando na deficiência de cobre no tecido

conjuntivo (Myint *et al.*, 2018). Já mutações no gene ATP7B – localizado no cromossomo 13 –, causam a Doença de Wilson, doença autossômica recessiva que resulta na falha da excreção de cobre na bile, trazendo como consequência o acúmulo desse metal no interior do hepatócito, bem como falha em sua incorporação à ceruloplasmina (Filho; Couto; Galizzi, 2006). Desse modo, o acúmulo de cobre nos hepatócitos induz a geração de radicais livres, peroxidação lipídica e inibição da síntese proteica, e ao destruir essas células, esse metal passa a circular livremente na corrente sanguínea, podendo destruir eritrócitos e causar anemia hemolítica com deposição de cobre em outros órgãos, tais como cérebro, olhos, rins, coração, ossos e articulações (Filho; Couto; Galizzi, 2006).

4.5 SINTOMATOLOGIA ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE COBRE

Clinicamente, os sintomas neurológicos associados à deficiência de cobre se assemelham aos da deficiência de cobalamina. Estes incluem dificuldades ao caminhar, perda do equilíbrio, dormência, parestesia e fraqueza nas pernas, com redução da propriocepção e vibração, espasticidade, hipoestesia na porção distal das mãos e braços, hiperreflexia, hiporreflexia e respostas plantares variadas (Chami; Salão, 2022). Pode ser apresentado como uma mielopatia, tendo por manifestações ataxia sensorial secundária e desmielinização dos cordões posteriores da medula espinal (Peña *et al.*, 2023). Além disso, também manifesta-se com neuropatia periférica e neurite óptica (Naismith *et al.*, 2010; Pineles *et al.*, 2010), sendo também muito associada a problemas de má absorção e cirurgias do trato gastrointestinal (Gletsu-Miller *et al.*, 2011).

4.6 ASPECTOS CLÍNICOS ENVOLVIDOS NA ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE COBRE

A anemia por deficiência de cobre pode estar relacionada com a alta ingestão de zinco. Isso ocorre devido a um aumento da regulação da metalotioneína nos enterócitos, a qual possui alta afinidade com o cobre, reduzindo a liberação do cobre para o plasma e consequentemente aumentando a absorção de zinco (Myint *et al.*, 2018). Além disso, tal condição pode também estar associada ao uso de próteses adesivas dentárias que possuem zinco em sua composição, as quais, somadas à

suplementação de zinco em algumas condições podem levar a tal alteração hematológica (Myint *et al.*, 2018).

Quanto aos efeitos hematológicos, ocorrem distúrbios na hematopoiese que resultam em uma anemia hipocrômica e microcítica, e configuram um cenário de leucopenia, com neutropenia principalmente (Baierle *et al.*, 2010). Isso se dá pelo fato de que o cobre – cofator da ceruloplasmina –, quando em quantidades insuficientes, não permite o transporte de ferro do fígado para a medula óssea, prejudicando a eritropoese (Baierle *et al.*, 2010). Tal anemia pode também se assemelhar à Síndrome Mielodisplásica (SMD), a qual se configura como um conjunto de distúrbios que levam a medula óssea a não funcionar de forma devida, prejudicando a maturação das células sanguíneas, podendo ser de forma quantitativa, como também formando células anormais, sendo tais mudanças identificáveis ao hemograma (Campos, 2022). Em ambas as condições, os achados da medula óssea consistem na presença de sideroblastos em anel, brotamento nuclear e multilobulação de grande tamanho, sendo observado na anemia por deficiência de cobre a presença de vacúolos citoplasmáticos nos precursores eritroides e mieloides, componente essencial para diferenciação destas. A deficiência de cobre, pode, ainda, levar ao comprometimento das enzimas ferroxidase, resultando na redução da síntese de hemoglobina (Myint *et al.*, 2018).

O diagnóstico pode ser dificultado devido à comum deficiência concomitante de outras vitaminas e micronutrientes (Chami; Salão, 2022), sendo necessária a dosagem do cobre sérico e da ceruloplasmina (Jaiser; Winston, 2010), bem como a dosagem de cobre na urina de 24h (Myint *et al.*, 2018). Como formas de tratamento, é fundamental tratar a causa de base, como também a suplementação de cobre via oral ou por via intravenosa, para correção do déficit mais rapidamente (Johnson, 2023). A detecção somada a reposição desse mineral, de forma preliminar, podem dificultar um comprometimento neurológico mais significativo, contudo, a maioria dos pacientes apresenta sequelas (Chami; Salão, 2022).

5 METODOLOGIA

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, de natureza básica e do tipo exploratória, tendo como temática a anemia por deficiência de cobre.

5.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O levantamento dos dados foi realizado em ambiente eletrônico, nas principais bases de dados de pesquisas em saúde, sendo elas *United States National Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de junho a setembro de 2024.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os descritores empregados foram “*anaemia*” e “*copper*”, acompanhados do operador booleano “AND”. Como critérios de inclusão, utilizaram-se: A) artigos de revisão selecionados no PubMed, e de relatos de caso na BVS – visto que estão não possuía artigos de revisão em seus filtros – que contivessem tais descritores já no resumo/*abstract*; B) textos disponibilizados na íntegra e com acesso gratuito; C) publicações datadas entre os anos de 2013 e 2023; D) publicações nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos: A) artigos que não sejam de revisão ou relato de caso – como ensaios clínicos e metanálise –, e que não possuam os descritores no resumo/*abstract*; B) textos não disponíveis na íntegra e pagos; C) publicações fora dos anos de 2013 a 2023; D) publicações nos demais idiomas.

5.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO

A partir da busca relacionada à temática, foram encontrados 59 resultados. Destes, foram selecionados 12 artigos que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos, para assim compor a revisão.

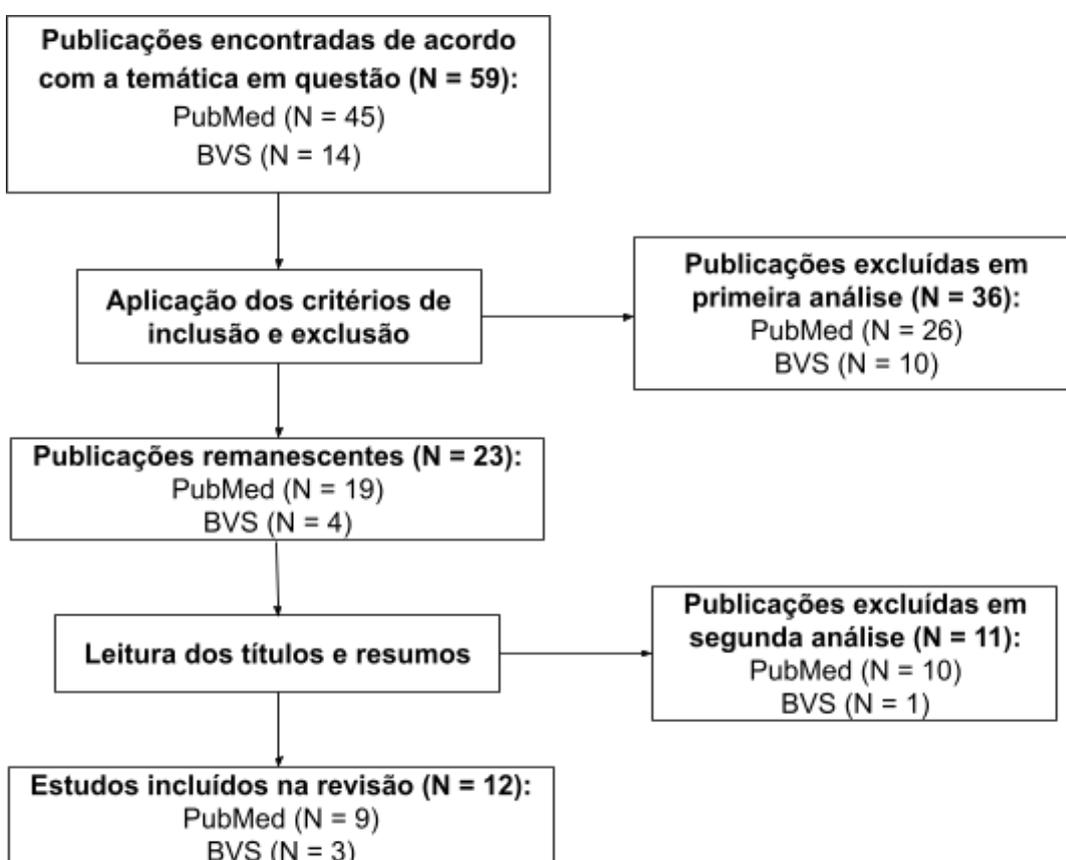
5.5 PROCEDIMENTO DE COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Para a execução da presente revisão integrativa, utilizou-se o modelo proposto por Ursi (2006), de forma adaptada, em que as seguintes etapas foram percorridas: estabelecimento da hipótese e objetivos da revisão integrativa; definição dos critérios de inclusão e exclusão; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados; apresentação da revisão.

A fim de guiar a revisão e facilitar a compreensão do tema trabalhado, fez-se necessária a elaboração de uma questão norteadora, a qual consistiu em “qual a relação do cobre com a anemia e suas implicações na saúde dos indivíduos?”.

Os estudos publicados encontrados foram lidos e posteriormente analisados, de maneira que suas principais informações foram apresentadas de acordo com o tema proposto para a elaboração da revisão integrativa, sendo eliminados todos os trabalhos que não se aplicaram aos filtros selecionados, conforme mostra a figura 2.

Figura 2 – Fluxograma do procedimento de coleta de dados



Fonte: o autor, 2024

6 RESULTADOS

A partir da busca nas bases de dados estabelecidas, obtiveram-se 59 estudos. Realizou-se, então, a leitura dos títulos e resumos, respeitando todos os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos e elegendo, assim, 12 estudos para uma análise mais detalhada, sendo destes 9 do *United States National Library of Medicine* (PubMed) e 3 da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Dessarte, a fim de uma melhor identificação de cada artigo selecionado, organizou-se a exposição destes em sequência alfanumérica, iniciando em A1 (referente ao artigo 1) até A12 (artigo 12), conforme observado no quadro 3.

Quadro 3 – Trabalhos selecionados para análise

CÓDIGO	TÍTULO	AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO	BASE DE DADOS
A1	"Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism"	Ruiz; Libedinsky; Elorza	2021	Revisão	PubMed
A2	"The Role of Fe, Zn, and Cu in Pregnancy"	Grzeszczak; Kwiatkowski; Kosik-Bogacka	2020	Revisão	PubMed
A3	"Mielopatía por déficit de cobre: serie de casos y revisión de la literatura"	Peña <i>et al.</i>	2023	Revisão	PubMed
A4	"Management of Copper Deficiency in Cholestatic Infants: Review of the Literature and a Case Series"	Blackmer; Bailey	2013	Revisão	PubMed
A5	"Micronutrient Deficiencies in Medical and Surgical Inpatients"	Berger; Pantet; Ben-Hamouda	2019	Revisão	PubMed
A6	"Benefits and risks of essential trace elements in chronic kidney disease: a narrative review"	Xie <i>et al.</i>	2022	Revisão	PubMed
A7	"Mineral Malnutrition Following Bariatric Surgery"	Gletsu-Miller; Wright	2013	Revisão	PubMed
A8	"The Unusual Nutritional and Toxin-related Underproduction Anemias: Approaching the Riddle Beyond Iron, Cobalamin, and Folate"	Rojas-Hernandez; Oo	2018	Revisão	PubMed
A9	"Hematological Disorders following Gastric Bypass Surgery: Emerging Concepts of the Interplay between Nutritional Deficiency and Inflammation"	Chen <i>et al.</i>	2013	Revisão	PubMed
A10	"Progressive myeloneuropathy with symptomatic anaemia"	Rohm; Acree; Lovett	2019	Relato de caso (estudo diagnóstico)	Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)
A11	"Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review"	Gabreyes <i>et al.</i>	2013	Relato de caso (estudo diagnóstico)	Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)
A12	"Iron Supplementation in Pregnancy and Breastfeeding and Iron, Copper and Zinc Status of Lactating Women From a Human Milk Bank"	Mello-Neto <i>et al.</i>	2013	Relato de caso (estudo de prevalência)	Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)

Fonte: o autor (2024)

Os trabalhos selecionados foram sumarizados e classificados de acordo com o tipo e o ano de publicação, sendo 75% artigos de revisão, na base de dados PubMed; 16,7% estudos diagnósticos e 8,3% estudos de prevalência, na base de dados BVS. Segundo o ano de publicação, obteve-se a seguinte distribuição: 2013 (5), 2018 (1), 2019 (2), 2020 (1), 2021 (1), 2022 (1) e 2023 (1). Quanto ao idioma, 11 artigos são originários do inglês, apenas 1 do espanhol e não houve resultados para o português.

7 DISCUSSÃO

7.1 FUNÇÕES DO COBRE NO ORGANISMO HUMANO

O cobre é um oligoelemento essencial, o qual desempenha papel significativo no metabolismo energético, proteção antioxidante, transporte do ferro (Ruiz; Libedinsky; Elorza, 2021), além de atuar na síntese de colágeno, mielina e melanina (Grzeszczak; Kwiatkowski; Kosik-Bogacka, 2020). Quando há distúrbios no seu metabolismo – sejam pelo seu excesso, como na Doença de Wilson, sejam pela seu déficit, como na doença de Menkes – pode haver associação com outras doenças, incluindo a formação de tumores e agressividade do câncer (Ruiz; Libedinsky; Elorza, 2021). Esse mineral encontra-se amplamente distribuído em alimentos, sendo adquirido de dietas que contêm fígado, ostras, cacau, frutos do mar, sementes e nozes (Grzeszczak; Kwiatkowski; Kosik-Bogacka, 2020; Xie *et al.*, 2022; Rohm; Acree; Lovett; 2019). Estudos apontam que sua Ingestão Diária Recomendada (IDR) pode variar entre 0,8-0,9 mg, para homens e mulheres, bem como de 1 mg para grávidas e 1,3 mg para lactantes, não sendo necessário ultrapassar 1,5 mg (Rohm; Acree; Lovett; 2019; Ruiz; Libedinsky; Elorza, 2021). Isso demonstra que o cenário da sua deficiência é raro e pode estar relacionado a outras doenças e condições adquiridas ou hereditárias. De acordo com Peña *et al.* (2023), tal situação se estabelece quando os níveis séricos de cobre são inferiores a 0,8 µg/dl, juntamente com valores abaixo de 20 mg/dl de ceruloplasmina.

Ruiz; Libedinsky; Elorza, (2021) descrevem que, após ser digerido no estômago e duodeno, a absorção do cobre ocorrerá nas células da mucosa intestinal, por meio da proteína transportadora de cobre (Ctr1), presente na membrana dos enterócitos e na superfície dos tecidos, o qual também é responsável pela sua liberação no plasma sanguíneo. Esse cobre pode ser entregue ao ligante de cobre de baixo peso molecular (CuL), e em seguida ser transferido para as mitocôndrias. O metabolismo mitocondrial tem relação direta com a diferenciação das células-tronco hematopoiéticas, visto que é onde ocorre a biossíntese do grupo heme.

Chen *et al.* (2013) sugere a relação da deficiência de cobre com a instauração da anemia. Isso se dá pelo fato de que o cobre atua como cofator de enzimas que estão associadas à eritropoiese, e que na situação em questão têm

sua funcionalidade prejudicada, sendo elas a ceruloplasmina, a hefaestina e o citocromo c oxidase (complexo IV). A ceruloplasmina é principal enzima transportadora de cobre no sangue, e atua como uma ferroxidase, oxidando o Fe^{2+} (ferroso) a Fe^{3+} (férico), única forma transportada pela transferrina. A hefaestina é homóloga à ceruloplasmina (Berger; Pantet; Ben-Hamouda, 2019), e encontra-se ligada à membrana do enterócito. O citocromo c oxidase atua reduzindo o Fe^{3+} a Fe^{2+} para que este seja incorporado ao grupo heme durante a formação da molécula de hemoglobina. Por conseguinte, níveis reduzidos de cobre comprometem o transporte e a atuação do ferro.

7.2 INTERAÇÃO COM O ZINCO E OUTROS METAIS

A análise dos trabalhos de Grzeszczak; Kwiatkowski; Kosik-Bogacka (2020), Xie *et al.* (2022) e Mello-Neto *et al.* (2013) revelou que, devido às propriedades físico-químicas análogas, os íons metálicos cobre, zinco e ferro podem interagir de maneira que interfiram na absorção um do outro. Isso se deve ao fato de que estes competem por sítios de ligação, tendo em vista que o zinco antagoniza a captação de cátions divalentes nos precursores eritróides, incluindo o ferro e o cobre. A alta ingestão de suplementos de zinco (Gletsu-Miller; Wright, 2013), bem como o uso de cremes adesivos dentários ricos deste metal em sua composição (Rojas-Hernandez; Oo, 2018; Rohm; Acree; Lovett, 2019; Gabreyes *et al.*, 2013), leva ao aumento da regulação positiva da metalotioneína nas células intestinais e conseqüentemente o acúmulo do cobre nos enterócitos devido a sua alta afinidade por tal proteína, impedindo esse mineral de alcançar a corrente sanguínea.

Em um estudo diagnóstico de autoria de Rohm; Acree; Lovett (2019), uma paciente de 47 anos apresentou alterações neurológicas que incluíram neuropatia periférica ascendente progressiva e ataxia da marcha, como também fadiga, palidez cutaneomucosa, dispneia e perda de peso despretensiosa. Os exames laboratoriais constataram anemia macrocítica e neutropenia, porém, os níveis séricos de vitamina B12 – frequentemente associada a distúrbios nervosos – encontravam-se normais, o que levou a um rastreamento mais profundo. A biópsia de medula óssea propôs uma possível deficiência de cobre – visto que foram encontradas vacuolizações citoplasmáticas nos precursores eritróides e mielóides e sideroblastos em anel, característicos da falta deste mineral –, e ao ser realizada a dosagem deste,

constatou-se que seus níveis séricos encontravam-se indetectáveis, enquanto que os níveis de zinco sérico encontravam-se elevados. Com isso, a paciente foi aconselhada a trocar o uso de creme adesivo dentário contendo zinco (Fixodent), para outro que não utilizasse tal metal em sua composição (Polygrip), e juntamente com a reposição de cobre, teve seus níveis séricos reestabelecidos e apresentou hemograma dentro dos parâmetros da normalidade, porém, suas alterações neurológicas não foram revertidas, apesar de estabilizadas.

7.3 PACIENTES BARIÁTRICOS

Peña *et al.* (2023) trazem a relação da hipocupremia com procedimentos invasivos que levam a má absorção intestinal, tais como derivação gástrica, gastrectomia, e cirurgias do trato gastrointestinal superior. Rojas-Hernandez; Oo (2018) completam que condições médicas como nutrição parenteral, intoxicação por zinco, cirurgia bariátrica e desnutrição também são fatores que levam a tal condição. Dessarte, Gletsu-Miller; Wright (2013) retratam as complicações da desnutrição mineral em pacientes bariátricos, que se justificam porque tais procedimentos modificam o fluxo dos alimentos a fim de reduzir o contato destes com as secreções envolvidas durante o processo digestivo – como os sais biliares e suco pancreático –, como também desviam regiões absorptivas do duodeno e jejuno. Dessa forma, a biodisponibilidade de micronutrientes – a exemplo do cobre – torna-se comprometida, já que estes necessitam da ação dos sucos gástrico e digestivo para sua absorção.

Rohm; Acree; Lovett (2019) também retratam que deficiências nutricionais são comuns em outras síndromes de má absorção – como a Doença Celíaca, Espru Tropical, Doença de Crohn e Doença Inflamatória Intestinal –, contudo, traz atenção para o déficit de cobre relatado em cerca de 12-30% de pacientes submetidos à cirurgia de Bypass Gástrico em Y de Roux (LRYGB) nos Estados Unidos da América (EUA). Gletsu-Miller; Wright (2013), ainda, descrevem que a LRYGB promove a redução do estômago de 20-30 ml, além de realizar uma anastomose com a região distal do jejuno, o que faz com que o conteúdo restante da bolsa gástrica – como ácido clorídrico e pepsina – seja reduzido, diminuindo a capacidade digestiva. Para pacientes submetidos ao LRYGB, ocorrem alterações hematológicas importantes

que culminam em anemia crônica, citopenias e mielodisplasia (Chen *et al.*, 2013).

7.4 GESTANTES E LACTENTES

De acordo com Grzeszczak; Kwiatkowski; Kosik-Bogacka (2020), é essencial manter níveis satisfatórios dos metais ferro, zinco e cobre no organismo de mulheres gestantes, a fim de reduzir riscos de anemia, hipertensão, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, dentre outras complicações pós-natais. Entretanto, Mello-Neto *et. al.* (2013) avaliaram a influência da suplementação de ferro nas concentrações de outros oligoelementos – sendo eles cobre e zinco – no sangue e leite materno de lactantes, e trouxe como resultado a redução da ceruloplasmina sérica e do cobre nas mulheres suplementadas, comparando-se com as não suplementadas, mas não demonstrou ter influenciado nos níveis desses elementos no leite materno, nem em crianças de 6 a 9 meses de idade. Esse cenário demonstra que, embora a reposição de ferro materna seja benéfica para prevenir a anemia durante a gravidez, esta pode ter efeito desfavorável durante a amamentação, visto que tal interação entre minerais reduz os seus níveis de cobre. A deficiência de cobre durante a gravidez, pode gerar estresse oxidativo e culminar na redução do crescimento do feto, bem como reduzir a síntese de proteínas como elastina e colágeno, resultando na perda da resistência da membrana fetal, o que pode levar a partos prematuros (Grzeszczak; Kwiatkowski; Kosik-Bogacka, 2020).

Conforme Blackmer; Bailey (2013), em um estudo acerca da hipocupremia em lactentes colestáticos, tal deficiência pode ser causada pela prematuridade – visto que a maior parte da reserva de cobre é acumulada no terceiro trimestre da gestação –, suprimento inadequado de cobre, desnutrição, má absorção e doenças diarreicas. Apesar de necessária em algumas condições, a nutrição parenteral (NP) em pacientes neonatais e pediátricos pode acarretar o surgimento de disfunções hepatobiliares – como a colestase –, levando à conduta de remoção ou redução da concentração de cobre da NP. Isso pode ser prejudicial ao desenvolvimento destes indivíduos, pois é possível que haja retardo no crescimento e baixo ganho de peso, além de redução da hematopoiese e alterações da medula óssea. Os três casos clínicos apresentados no artigo (bebês de 10, 12 e 8 semanas de idade) tiveram como fatores de risco para o déficit desse micronutriente a prematuridade, má absorção, nutrição parenteral prolongada e colestase, em que a redução dos

estoques e o aumento da demanda de cobre, somados à redução da absorção enteral e redução desse mineral na nutrição parenteral resultou em achados clínicos como anemia, neutropenia, trombocitopenia, osteopenia e anormalidades ósseas. Foi realizada a reposição de cobre via parenteral, enteral e oral – considerando critérios particulares de cada caso –, até que este atingisse níveis séricos dentro dos parâmetros da normalidade, assim como resolução clínica das questões observadas, dentro de um período de 1 a 3 meses.

7.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A deficiência de cobre pode causar manifestações neurológicas incluindo mielopatia ou mieloneuropatia, neuropatia periférica (Rojas-Hernandez; Oo, 2018) e neurite óptica (Peña *et al.* 2023), além de anormalidades esqueléticas, controle inadequado da pressão arterial, diminuição da imunidade, redução da pigmentação da pele e do cabelo (Xie *et al.*, 2022). Em indivíduos com insuficiência renal aguda, a terapia de substituição renal contínua (TSRC) pode levar a perdas de micronutrientes como o cobre, causando arritmias graves e dificuldade na cicatrização de feridas (Berger; Pantet; Ben-Hamouda, 2019). Em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, é comum que haja marcha instável, dormência e formigamento nas extremidades das mãos e dos pés, parestesias dolorosas, má cicatrização de feridas e paralisia, podendo ser irreversíveis, uma vez estabelecidas (Gletsu-Miller; Wright, 2023). Sintomas neurológicos assemelham-se aos da deficiência de vitamina B12 (Rojas-Hernandez; Oo, 2018; Rohm; Acree; Lovett; 2019), apontando a importância do diagnóstico diferencial para prevenir e tratar adequadamente, reduzindo possíveis danos mais graves.

7.6 DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS E ACHADOS LABORATORIAIS

Os achados de Peña *et al.* (2023), Rojas-Hernandez; Oo (2018) e Gabreyes *et al.* (2013) constataram que as alterações hematológicas causadas pelo déficit de cobre incluem anemia macrocítica ou normocítica, leucopenia, e em alguns casos, trombocitopenia (Peña *et al.*, 2023). Já de acordo com Xie *et al.* (2022), esta pode ser, ainda, microcítica. Para Rojas-Hernandez; Oo (2018), os neutrófilos podem estar reduzidos quanto ao número, lobulações e granulosidade, podendo apresentar

pseudo anormalidade de Pelger-Huet. Ademais, a biópsia de medula óssea pode demonstrar a presença de vacúolos nos precursores eritróides e mielóides, sideroblastos anelados (resultantes de uma incorporação anormal de ferro nos eritroblastos) – achados que corroboram com os de Rohm; Acree; Lovett (2019); Gabreyes *et al.* (2013) – e lobulação anormal com dissincronia nas células mielóides. De acordo com Ruiz; Libedinsky; Elorza (2021), além da neutropenia, pode haver o surgimento de mega-mitocôndrias nos precursores iniciais da medula óssea, bem como nos hepatócitos e miocárdio.

7.7 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Rojas-Hernandez; Oo (2018) afirmam que o diagnóstico consiste na dosagem dos níveis séricos de cobre, ceruloplasmina e zinco, visto que se relacionam. A suplementação de cobre via parenteral e enteral (Blackmer; Bailey, 2013), como também via oral (Gletsu-Miller; Wright, 2013; Rohm; Acree; Lovett, 2019, Peña *et al.*, 2023; Berger; Pantet; Ben-Hamouda, 2019) pareceu ser bem sucedida em diversos casos, corrigindo alterações hematológicas. Essa reposição (oral ou intravenosa) pode ser realizada sob as formas de gluconato de cobre, sulfato de cobre ou cloreto de cobre (Xie *et al.*, 2022). Caso haja anormalidades hematológicas persistentes após o tratamento, deve-se optar pela busca de um diagnóstico diferencial (Rojas-Hernandez; Oo, 2018). Rohm; Acree; Lovett (2019) afirmam, ainda, que em casos de mieloneuropatia e citopenias aparentes, deve-se fazer a avaliação tanto da dosagem de cobre, quanto da das vitaminas B12 e B9, além de investigar distúrbios linfoproliferativos, síndromes paraneoplásicas associadas à malignidade e infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). No caso de pacientes bariátricos, além dos achados de anemia, neutropenia e displasia da medula óssea, deve-se ter atenção àqueles que apresentam déficits neurológicos semelhantes à degeneração combinada subaguda da medula espinhal (causada pelo déficit de vitamina B12), visando evitar atrasos e erros no diagnóstico e tratamento (Chen *et al.*, 2013), além de prevenir maiores prejuízos neurológicos.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme discutido, a anemia por deficiência de cobre é uma condição clínica rara e pouco explorada em estudos, embora necessite de maior atenção no diagnóstico precoce devido ao seu potencial impacto hematológico e neurológico. Desse modo, essa revisão integrativa destacou a importância do cobre como um elemento essencial para várias funções biológicas, incluindo o metabolismo energético, o transporte de ferro, a síntese de hemoglobina e a manutenção da integridade dos tecidos conjuntivo e nervoso.

Os achados desta revisão demonstram que a deficiência de cobre pode estar relacionada a uma variedade de condições clínicas, incluindo distúrbios hematológicos como anemia, leucopenia e trombocitopenia, além de manifestações neurológicas que, em muitos casos, podem ser irreversíveis. O diagnóstico diferencial é fundamental, pois os sintomas da deficiência de cobre podem ser facilmente confundidos com outras deficiências nutricionais, como a da vitamina B12, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos bariátricos e aqueles com condições que afetam a ingestão intestinal.

A interação do cobre com outros metais, como o zinco e o ferro, foi outro aspecto relevante discutido, apontando a necessidade de cautela na suplementação de minerais, especialmente em gestantes, lactantes e pacientes bariátricos. Além disso, a revisão sugeriu que a deficiência de cobre pode ser mais prevalente do que inicialmente estimada em grupos específicos, como indivíduos submetidos a cirurgias gastrointestinais ou que fazem uso de cremes adesivos ricos em zinco em sua composição.

No campo terapêutico, a reposição de cobre, seja por via oral, seja por via parenteral, mostrou-se eficaz na maioria dos casos desenvolvidos, corrigindo as alterações hematológicas e, em alguns casos, estabilizando os sintomas neurológicos. No entanto, foi identificado que os danos neurológicos, uma vez estabelecidos, podem ser de difícil reversão, o que reforça a importância do diagnóstico precoce. Por isso, o presente estudo enfatiza a necessidade de maior conscientização entre os profissionais de saúde sobre tal condição, visto que, o reconhecimento precoce desta pode evitar complicações graves, como a mieloneuropatia e a falha na resposta ao tratamento com ferro em pacientes com

anemia. Além disso, os resultados sugerem a importância da monitorização dos níveis de cobre em pacientes de risco.

Diante das lacunas indicadas, sugere-se que pesquisas futuras foquem em estudos que abordem as consequências ao longo prazo da deficiência de cobre em grupos de risco, como pacientes bariátricos; investigações clínicas que avaliem a interação entre suplementos minerais (ferro, zinco e cobre) e suas implicações para a saúde em população específica, como gestantes e lactentes; pesquisas que explorem com mais detalhes o impacto da deficiência de cobre na hematopoiese e na função neurológica, a fim de melhorar o entendimento da fisiopatologia desta condição.

REFERÊNCIAS

ANAEMIA. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ANAEMIA>. Acesso em: 16 fev. 2024.

ANEMIAS e seus diagnósticos diferenciais | colunistas - sanar medicina. Disponível em:
<https://www.sanarmed.com/anemias-e-seus-diagnosticos-diferenciais-colunistas>. Acesso em: 16 fev. 2024.

BAIERLE, Marília et al. Possíveis efeitos do cobre sanguíneo sobre parâmetros hematológicos em idosas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 6, p. 463-470, dez. 2010. Disponível em:
<https://doi.org/10.1590/s1676-24442010000600006>. Acesso em: 16 fev. 2024.

BERGER, M. M. et al. Micronutrient Deficiencies in Medical and Surgical Inpatients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 7, p. 931, 28 jun. 2019. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261695/>. Acesso em 15 ago. 2024.

BLACKMER, A. B.; BAILEY, E. Management of Copper Deficiency in Cholestatic Infants. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 28, n. 1, p. 75–86, 15 out. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23069991/>. Acesso em 15 ago. 2024.

CHAMI, Hassan A.; HALL, Mary Ann Kirkconnell. Copper deficiency and polyneuropathy: a case report. **Cureus**, 22 ago. 2022. Disponível em:
<https://doi.org/10.7759/cureus.28261>. Acesso em: 22 abr. 2024.

CHEN, M. et al. Hematological Disorders following Gastric Bypass Surgery: Emerging Concepts of the Interplay between Nutritional Deficiency and Inflammation. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1–8, 2013. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23984326/>. Acesso em 15 ago. 2024.

GABREYES, ALEMAYEHU A et al. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. **Eur J Haematol**, p. 1–9, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23034053>. Acesso em: 15 ago. 2024.

GAETKE, L. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. **Toxicology**, v. 189, n. 1-2, p. 147-163, 15 jul. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00159-8](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00159-8). Acesso em: 16 fev. 2024.

GLETSU-MILLER, N. et al. Incidência e prevalência de deficiência de cobre após cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux. **Revista Internacional de Obesidade**, vol. 36, nº 3, p. 328-335, 30 ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.159>. Acesso em: 16 fev. 2024.

GLETSU-MILLER, N.; WRIGHT, B. N. Mineral Malnutrition Following Bariatric Surgery. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 5, p. 506–517, 1 set. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038242/>. Acesso em 15 ago. 2024.

GRZESZCZAK, K.; KWIATKOWSKI, S.; KOSIK-BOGACKA, D. The Role of Fe, Zn, and Cu in Pregnancy. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1176, 12 ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32806787/>. Acesso em 15 ago. 2024.

HAEMOGLOBIN concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>. Acesso em: 16 fev. 2024.

ICD-10 VERSION:2019. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Acesso em: 22 abr. 2024.

IVÁN PEÑA et al. Mielopatía por déficit de cobre: serie de casos y revisión de la literatura. **Biomedica**, v. 43, n. 2, p. 171–180, 30 jun. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37433165/>. Acesso em 15 ago. 2024.

JAISER, Stephan R.; WINSTON, Gavin P. Copper deficiency myelopathy. **Journal of Neurology**, v. 257, n. 6, p. 869-881, 16 mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5511-x>. Acesso em: 22 abr. 2024.

JOHNSON, Larry E. **Deficiência de cobre - distúrbios nutricionais - manual MSD versão saúde para a família**. 3 jul. 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/distúrbios-nutricionais/minerais/deficiênciad e-cobre>. Acesso em: 16 fev. 2024.

LUZA, S. C.; SPEISKY, H. C. Liver copper storage and transport during development: implications for cytotoxicity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, n. 5, p. 812S—820S, 1 maio 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.5.812>. Acesso em: 16 fev. 2024.

MELLO-NETO, J. et al. Iron supplementation in pregnancy and breastfeeding and iron, copper and zinc status of lactating women from a human milk bank. **J Trop Pediatr**, p. 140–4, 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23070740>. Acesso em: 15 ago. 2024.

MINISTÉRIO da saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 15 ago. 2024.

MYINT, Zin W. et al. Copper deficiency anemia: review article. **Annals of Hematology**, v. 97, n. 9, p. 1527-1534, 29 jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3407-5>. Acesso em: 16 fev. 2024.

NAISMITH, Robert T. e outros. Cegueira aguda e bilateral por neuropatia óptica associada à deficiência de cobre. **Arquivos de Neurologia**, vol. 66, nº 8, 1º de agosto. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archneuro.2009.70> . Acesso em: 16 fev. 2024.

PEÑA, Iván et al. Mielopatia por deficiência de cobre: série de casos e revisão da literatura. **Biomédica** , vol. 43, no 2, p. 171-180, 30 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7705/biomedica.6687> . Acesso em: 16 fev. 2024.

PEÑA, Maria M. O.; LEE, Jaekwon; THIELE, Dennis J. A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 7, p. 1251-1260, 1 jul. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1251>. Acesso em: 16 fev. 2024.

PINELES, Stacy L. et al. Neuropatia óptica combinada e mielopatia secundária à deficiência de cobre. **Pesquisa de Oftalmologia**, vol. 55, nº 4, p. 386-392, julho. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2010.02.002>. Acesso em: 16 fev. 2024.

ROHM, C. L.; ACREE, S.; LOVETT, L. **Progressive myeloneuropathy with symptomatic anaemia**. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31796451>. Acesso em: 15 ago. 2024.

ROJAS-HERNANDEZ CM;OO TH. The unusual nutritional and toxin-related underproduction anemias: approaching the riddle beyond iron, cobalamin, and folate. **Discovery medicine**, v. 25, n. 136, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579413/>. Acesso em 15 ago. 2024.

RUIZ, L. M.; LIBEDINSKY, A.; ELORZA, A. A. Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, 24 ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34504870/> Acesso em 15 ago. 2024.

SBH - Sociedade Brasileira de Hepatologia. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/pdf/13.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2024.

SÍNDROME Mielodisplásica (SMD) - parece uma anemia simples, mas não é! : INGOH. Disponível em: <https://ingoh.com.br/sindrome-mielodisplasica-parece-uma-anemia-simples-mas-nao-e/>. Acesso em: 16 fev. 2024.

SPEICH, Michelle; PINEAU, Alain; BALLEREAU, Françoise. Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. **Clinica Chimica Acta**, v. 312, n. 1-2, p. 1-11, out. 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00598-8](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00598-8). Acesso em: 16 fev. 2024.

TURNLUND, J. R. et al. Copper status of young men consuming a low-copper diet. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 1, p. 72-78, 1 jan. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.1.72>. Acesso em: 16 fev. 2024.

XIE, Y. et al. Benefits and risks of essential trace elements in chronic kidney disease: a narrative review. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 24, p. 1400–1400, dez. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36660676/>. Acesso em 15 ago. 2024.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. 925 p. ISBN 978-85-388-0454-3.