



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

LAYANNE DA SILVA CARVALHO

**A INFLUÊNCIA DO SEXO BIOLÓGICO NA NEUROTOXICIDADE DO
MANGANÊS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS ESTUDOS EM HUMANOS**

BRASÍLIA, 2022

LAYANNE DA SILVA CARVALHO

**A INFLUÊNCIA DO SEXO BIOLÓGICO NA NEUROTOXICIDADE DO
MANGANÊS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS ESTUDOS EM HUMANOS**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutica,
Faculdade de Ceilândia, Universidade de
Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Vivian da Silva Santos

BRASÍLIA, 2022

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a)

Ci Carvalho, Layanne da Silva
A INFLUÊNCIA DO SEXO BIOLÓGICO NA NEUROTOXICIDADE DO
MANGANÊS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS ESTUDOS EM HUMANOS /
Layanne da Silva Carvalho; orientador Vivian da Silva
Santos. -- Brasília, 2022.
70 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2022.

1. Manganês. 2. Neurotoxicidade. 3. Intoxicação por
manganês. 4. Sexo-específico. 5. Mecanismos. I. Santos,
Vivian da Silva, orient. II. Título.

LAYANNE DA SILVA CARVALHO

**A INFLUÊNCIA DO SEXO BIOLÓGICO NA NEUROTOXICIDADE DO
MANGANÊS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS ESTUDOS EM HUMANOS**

Data de aprovação: 14/09/2022

BANCA EXAMINADORA

Vivian S. Santos

Orientadora: Profa. Dra. Vivian da Silva Santos
(Universidade de Brasília - UnB)

 Documento assinado digitalmente
MARGO GOMES DE OLIVEIRA KARNIKOWSK
Data: 18/09/2022 10:47:26-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Margô Gomes de Oliveira Karnikowski
(Universidade de Brasília - UnB)

Michelly Rodrigues Gonçalves

Msc. Michelly Rodrigues Gonçalves
(Universidade de Brasília - UnB)

BRASÍLIA, 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por realizar meu sonho de ingressar em uma graduação na Universidade de Brasília e permitir que eu conhecesse uma área tão vasta e cativante, como a Farmácia.

Agradeço a minha família que sempre me deu o suporte necessário para que eu pudesse concluir meus estudos. Especialmente aos meus pais que sempre estiveram ao meu lado em situações difíceis. Assim como, a minha irmã e melhor amiga, Leidiane Carvalho, por me incentivar a adquirir conhecimento e enxergar os obstáculos sob outra perspectiva.

Agradeço a graduação por me presentear com amigas incríveis, Beatriz Gonçalves e Jéssia Silveira, pois sem a companhia delas, eu não teria chegado ao final deste curso.

Agradeço à minha orientadora Dra. Vivian Santos pela paciência e suporte para o desenvolvimento da minha pesquisa de iniciação científica e a finalização deste trabalho. Bem como, pela oportunidade de investigar esse tema dentro da área de Toxicologia.

RESUMO

O manganês (Mn) é um elemento fundamental para o bom funcionamento do organismo, pois este participa da regulação endócrina, da função imune e do sistema antioxidante. Quando não ingerido nas concentrações adequadas, o indivíduo apresenta sintomas da sua deficiência, como emagrecimento e infertilidade. Ao contrário, os níveis elevados de Mn levam a uma desordem neurológica, chamada de manganismo. O mecanismo pelo qual o Mn leva toxicidade é desconhecido, porém há algumas suposições, as quais podem ser influenciadas pelo sexo. Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi investigar a influência do sexo na neurotoxicidade do Mn e possíveis mecanismos associados. Trata-se de uma revisão integrativa sobre o estado da arte que ocorreu pela busca nas bases *PubMed Central* e *Web of Science*, durante o período de 2019 a 2022. Os termos usados foram *Manganese*, *Gender*, *Sex-Specific* e *Sex*. Foram analisados 16 artigos. Os trabalhos encontrados exibiram maior associação entre a exposição ao Mn e os efeitos no sexo feminino, principalmente nos grupos populacionais de recém-nascidos, crianças e adolescentes. As principais alterações encontradas foram no neurodesenvolvimento e neurocomportamento, complicações de parto, modificações na cognição e intelecto. Bem como, o aumento de risco para doenças, como depressão. Os mecanismos citados que explicam a influência dos efeitos em cada sexo são os polimorfismos sexuais, a toxicocinética do Mn, estresse oxidativo e a concentração de ferro. A revisão mostrou como características de cada sexo podem influenciar na neurotoxicidade do Mn, embora ainda exista uma lacuna para diagnóstico e terapêutica do manganismo.

Palavras-chave: manganês, neurotoxicidade, intoxicação por manganês, sexo-específico.

ABSTRACT

Manganese (Mn) is a fundamental element for the proper functioning of the organism, as it participates in endocrine regulation, immune function and the antioxidant system. When not ingested in adequate concentrations, the individual presents symptoms of deficiency, such as weight loss and infertility. On the other hand, elevated Mn levels lead to a neurological disorder called manganism. The mechanism by which Mn leads to toxicity is unknown, but there are some assumptions, which may be influenced by sex. Thus, the aim of this study was to investigate the influence of sex on Mn neurotoxicity and possible associated mechanisms. This is an integrative review of the state of the art that occurred by searching the PubMed Central and Web of Science databases, from 2019 to 2022. The terms used were Manganese, Gender, Sex-Specific and Sex. 16 articles were analyzed. The studies found showed a greater association between exposure to Mn and the effects in females, especially in the population groups of newborns, children and adolescents. The main changes found were in neurodevelopment and neurobehavior, childbirth complications, changes in cognition and intellect. As well, the increased risk for diseases such as depression. The mechanisms cited that explain the influence of the effects in each sex are sexual polymorphisms, Mn toxicokinetics, oxidative stress and iron concentration. The review showed how characteristics of each sex can influence the neurotoxicity of Mn, although there is still a gap in the diagnosis and therapy of manganism.

Keywords: manganese, neurotoxicity, manganese poisoning, sex-specific.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Transportadores de superfície e intracelulares	21
Figura 2 - Efeito bifásico da curva dose-resposta do Mn	24
Figura 3 - Fluxograma da pesquisa	42

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Ingestão Diária Recomendada (IDR) de Manganês	18
Tabela 2 - Estratégia de busca	40
Tabela 3 - Resumo dos efeitos específicos do Mn em cada sexo	45
Tabela 4 - Dados encontrados nos artigos que avaliam a neurotoxicidade do Mn e os efeitos sexo-específicos	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Al	Alumínio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Arsênio
Ca	Cálcio
Cd	Cádmio
Co	Cobalto
Cr	Cromo
Cu	Cobre
DAT	Transportador de dopamina
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DMT1	Transportador de metal divalente-1
DP	Doença de Parkinson
Fe	Ferro
GABA	Ácido gama-aminobutírico
Hg	Mercúrio
IDR	Ingestão Diária Recomendada
K	Potássio
Mg	Magnésio
MMT	Tricarbonilo metilciclopentadienil de manganês (MMT)
Mn	Manganês
MnSOD	Superóxido dismutase de manganês
Ni	Níquel
P	Fósforo
Pb	Chumbo
QI	Quociente de inteligência
ROS	Espécies reativas de oxigênio
Se	Selênio
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismos de nucleotídeo único
TDAH	Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
TfR	Transportador
Zn	Zinco

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS E QUADROS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
CAPÍTULO 1	13
1 Introdução	14
2 Revisão da Literatura	16
2.1 Histórico do manganês	16
2.2 Função fisiológica do manganês	17
2.3 Toxicocinética do manganês	19
2.4 Neurotoxicidade do manganês	21
2.5 Relação dose-resposta do manganês	23
2.6 Doença de Parkinson e o manganismo	24
2.7 Toxicidade do manganês em outros sistemas	25
2.7.1 Toxicidade cardiovascular do manganês	25
2.7.2 Hepatotxicidade do manganês	26
2.7.3 Imunotoxicidade do manganês	26
2.8 Influência do sexo	27
2.9 Epidemiologia da toxicidade do manganês	28
3. Justificativa	29
4 Objetivos	29
4.1 Objetivo geral	29
4.2 Objetivos específicos	29
Referências bibliográficas	30
CAPÍTULO 2	35
Resumo	36
Abstract	36
Resumen	37
Introdução	38
Metodologia	39

Resultados	40
Neurotoxicidade do manganês e efeitos sexo-específicos	43
Amostras com pares de mães e filhos	43
Amostras com crianças e adolescentes	43
Amostras com adultos	44
Amostras com idosos	44
Mecanismos que explicam a associação entre Mn e efeitos sexo-específicos	46
Amostras com pares de mães e filhos	46
Amostras com crianças e adolescentes	46
Amostras com adultos	47
Amostras com idosos	47
Efeitos neurotóxicos e influenciados pelo sexo de outros metais	51
Discussão	52
Conclusão	55
Referências	56
ANEXO	61
ANEXO 1 – Normas da revista científica de escolha para publicação – Revista Cadernos de Saúde Pública	61

CAPÍTULO 1

Apresentação da introdução com revisão de literatura, justificativa e objetivos

1 INTRODUÇÃO

O manganês (Mn) é um elemento do grupo 7 da Tabela Periódica, com massa atômica aproximadamente de 55 u, que funde a 1247 °C e entra em ebulição a 2061 °C. Apresenta cor cinza escura, sendo considerado um metal duro, quebradiço e com densidade de 7,47 g/cm³ (AFONSO, 2019). Devido a esta última característica, o Mn pertence a um grupo de metais pesados, pois apresenta densidade superior a 5 g/cm³. Bem como, o Mn é encontrado em vários tipos de rochas e solo, sendo considerado o quinto metal mais abundante no meio ambiente (GADE; COMFORT; RE, 2021).

A sua aplicabilidade é ampla, pertencendo a produção de baterias, cerâmica, aço, cosméticos, fogos de artifícios, pesticidas, fungicidas e agentes de contraste para ressonância magnética (CHEN; BORNHORST; ASCHNER, 2018). No Brasil, esse metal é encontrado principalmente na forma de óxido nos estados do Pará, Amapá, Minas Gerais, Mato Grosso e Goiás, sendo empregado no setor siderúrgico e na combinação com outros metais para produção de ligas metálicas (AFONSO, 2019).

O Mn é um elemento essencial para o corpo humano, estando envolvido na síntese e ativação de enzimas, na regulação endócrina, na função imune, no metabolismo de glicose e lipídios. Bem como, na produção de proteínas e vitaminas. Além disso, é um componente da superóxido dismutase de manganês (MnSOD), auxiliando na redução do estresse oxidativo mitocondrial e subseqüentes condições neuropatológicas (LI; YANG, 2018).

A deficiência desse elemento ocasiona em complicações para o nosso organismo, como perda de peso, redução da fertilidade, malformações fetais, dermatite, problemas nos ossos (AFONSO, 2019). Dessa forma, para evitar sua carência, o Mn deve ser ingerido diariamente, seja pela dieta ou ingestão de água potável (CHEN; BORNHORST; ASCHNER, 2018). Ao contrário, o excesso do Mn também é prejudicial à saúde, pois mesmo sendo metabolizado, esse mineral tende a se acumular no fígado, cérebro e nos ossos (GADE; COMFORT; RE, 2021).

O seu alvo é o sistema nervoso central (SNC), devido à suscetibilidade dos neurônios em apresentarem uma longa vida útil e elevada demanda energética. Estudos usando a ressonância magnética em trabalhadores expostos a altos níveis de Mn mostraram que esse metal se acumula preferencialmente no globo pálido, putâmen, núcleo caudado, mesencéfalo, cerebelo e nos núcleos subtalâmico e denteado. Desse modo, este metal consegue acessar o sistema nervoso a partir de três rotas: atravessando a barreira hematoencefálica, a barreira sangue-líquido

cefalorraquidiano ou pelo trato olfatório (CHEN; BORNHORST; ASCHNER, 2018).

O acúmulo exacerbado de Mn nos órgãos leva a toxicidade grave, sendo que grande parte destes casos decorre da exposição ocupacional, principalmente aqueles que trabalham com soldagem, fundição e mineração (CHEN; BORNHORST; ASCHNER, 2018). Em virtude dessa exposição crônica, os pacientes desenvolvem uma desordem neurológica progressiva, semelhante ao Parkinsonismo, denominada de manganismo, sendo caracterizada pela aglomeração excessiva de Mn em várias regiões do cérebro (SANTOS; ANDRADE; ASCHNER, 2017).

Os pacientes com essa condição apresentam distonia, bradicinesia e rigidez devido aos danos aos neurônios dopaminérgicos. Os sintomas são irreversíveis e podem permanecer mesmo catorze anos após o fim da exposição ao metal (PERES *et al.*, 2016). Apesar de apresentar sintomas semelhantes à doença de Parkinson, alguns mecanismos são diferentes quando comparado ao manganismo. Tomando como exemplo, os pacientes intoxicados com manganês não respondem a terapia medicamentosa com Levodopa, usado no tratamento de Parkinson (CHEN; BORNHORST; ASCHNER, 2018).

O mecanismo pelo qual o Mn leva toxicidade permanece impreciso, mas existem algumas proposições como o estresse oxidativo, competição com metais essenciais e desregulação da expressão de genes (GADE; COMFORT; RE, 2021). Bem como, a neuroinflamação, interferência da neurotransmissão, a interrupção da fosforilação oxidativa ou a redução da adenosina trifosfato (ATP) e entre outros (SANTOS; ANDRADE; ASCHNER, 2017).

Alguns destes processos são influenciados pelo sexo e os indivíduos tendem a apresentar efeitos sexo-específicos. Essas disparidades entre o sexo podem estar associadas ao dimorfismo sexual anatômico, distribuição da matéria cinzenta, hormônios, epigenética ou metabolismo (GADE; COMFORT; RE, 2021). Mesmo assim, a maioria dos estudos não considera ambos os sexos, direcionando as pesquisas sobre a exposição ocupacional apenas em trabalhadores do sexo masculino (LLOP *et al.*, 2013).

Dessa forma, compreendendo o papel do Mn para o corpo humano e sua toxicidade, o objetivo deste trabalho é investigar a influência do sexo na neurotoxicidade do Manganês e possíveis mecanismos que possam descrever esta interferência.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico do manganês

Os primeiros indícios do Mn ocorreram na Idade da Pedra em pinturas rupestres nas grutas de Lascaux, na França. Em outros locais como Egito e Roma, este metal era usado para pigmentação de vidros e para o desenvolvimento de experimentos químicos (AFONSO, 2019). Este minério também era empregado na fabricação artesanal, sendo adicionado em pigmentos, esmaltes e produção de vidro. Contudo, nesta época não existiam registros sobre do que se tratava tal "substância mineral preta" (BLANC, 2018).

Apenas em 1774, o manganês foi isolado do mineral pirolusita (dióxido de manganês - MnO_2) pelo químico Carl Wilhelm Scheele, porém com baixo grau de pureza (GREENWOOD; EARNSHAW, 2016). Assim, esse elemento passou a ser chamado em latim, de *magnes*, que significa magnético (KLAASSEN, 2008).

No século XIX, há registros descrevendo a eficácia do manganês para coloração de vidro, pigmento industrial, estampagem de chita, esmalte e pó descolorante. Porém com a indústria metalúrgica, o manganês adquiriu outras aplicações (BLANC, 2018).

Durante essa enorme produção e descoberta de novas funcionalidades ao Mn, em 1828, foram relatados os primeiros casos de efeitos adversos da exposição ao manganês. Como exemplo, um trabalhador que estava triturando esse metal começou a manifestar sinais de paraplegia. No ano seguinte, também houve um trabalhador apresentando astenia. Dessa maneira, o manganês tornou-se o principal suspeito da intoxicação e John Couper publicou um artigo abordando os efeitos da inalação deste metal no pulmão e no cérebro (BLANC, 2018).

Em relação às propriedades do manganês, em 1879, Perceval Moses Parsons descobriu uma liga rica em manganês, chamada bronze manganês. Assim como, Robert Hadfield descobriu a proporção adequada para que o manganês garantisse que as ligas de aço fossem mais resistentes à tração (BLANC, 2018).

No Brasil, existiram relatos descrevendo a presença desse minério em distintas regiões, principalmente devido a característica oxidante do MnO_2 . Em 1850, a mistura com propriedade alvejante também passou a ser comercializada no território brasileiro para desinfecção de ambientes e clareador de tecidos brancos (AFONSO, 2019).

Em 1861, seu emprego na produção de aço foi iniciado. Todavia, as primeiras

explorações comerciais foram datadas somente em 1893, na cidade Miguel Burnier de Minas Gerais. Um ano depois, o Brasil tornou-se o principal fornecedor desse metal para a Europa e América do Norte, contribuindo para o aumento da produção de aço (AFONSO, 2019).

Entre 1917-1919, com a Primeira Guerra Mundial, o manganês começou a competir entre os primordiais *commodities* do Brasil e ser exportado mundialmente, ficando em quinto lugar entre o café, a borracha e o açúcar. Todavia, ao final da Primeira Guerra a exportação do manganês reduziu, pois foi proibida sua importação da Ásia e Austrália, retornando a importação do minério as regiões da Europa (AFONSO, 2019).

Por volta de 1930, o manganês brasileiro estava decaindo dos produtos exportados. Esse fator fez com que os Estados Unidos (EUA) deixassem de ser o principal usufruidor do manganês. Além disso, os EUA iniciaram pesquisas para a produção do seu próprio minério. Isto não foi adiante, pois o projeto foi interrompido com a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), retornando a importação do manganês no território brasileiro. Dessa maneira, as duas grandes guerras resultaram nos maiores picos de produção de manganês, sendo que a maioria do insumo foi exportada aos EUA (AFONSO, 2019).

Ao decorrer dos anos, formas de padronização foram desenvolvidas para avaliação e classificação do manganês, bem como definição de métodos analíticos para determinar a quantidade de impurezas no minério. Além disso, novas jazidas passaram a ser encontradas no Brasil, como Itabira em Minas Gerais (1945) e Amapá (1934). Na década de 50, o Amapá passou a ser o principal produtor de manganês, porém algumas jazidas começaram a apresentar os primeiros sinais de esgotamento, além do preço desse insumo começar a oscilar no mercado (AFONSO, 2019).

Em seguida, durante 1980 e 2000, o Amapá começou a reduzir sua produção, tornando Minas Gerais como o maior fabricante de Mn. Isso ocorreu até quando o Pará assumiu sua liderança na produção do manganês, o tornando como maior produtor de Mn no Brasil (AFONSO, 2019).

2.2 Função fisiológica do manganês

O manganês é um elemento essencial para o corpo humano, estando envolvido na regulação do sistema imune, função reprodutiva, cofator de enzimas, regulação da energia celular e está comprometido no processo de produção dos astrócitos. Este

mineral precisa estar em medidas apropriadas para o desenvolvimento do cérebro, homeostase celular e atividade enzimática (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013).

Tomando como exemplo, as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β) e o fator de necrose tumoral são potencializados com a presença desse elemento. Algumas enzimas também são dependentes ou são ativadas com a presença do Mn, como as metaloproteínas, oxirredutases, transferases, hidrolases, liases, isomerases e ligases. No cérebro, a principal enzima que contém Mn é a glutamina sintetase, presente nos astrócitos e que converte o glutamato em glutamina (SOARES *et al.*, 2020).

Esse elemento também é fundamental para a função da superóxido dismutase dependente de manganês (MnSOD) que protege a mitocôndria e a célula contra danos oxidativos (GUNTER *et al.*, 2006). Isso porque o Mn se acumula na mitocôndria e seu excesso interfere na respiração celular, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a disfunção mitocondrial (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013).

Como citado acima, o manganês deve ser ingerido em quantidades adequadas, pois além de alterar a função enzimática, a sua deficiência pode ocasionar em vários efeitos. Como exemplo, o Mn pode atrapalhar o crescimento, levar a má formação óssea, a tolerância anormal à glicose, alterar o metabolismo de glicose e lipídio. Assim como, ataxia e alterações na pele (SOARES *et al.*, 2020; PERES *et al.*, 2016). Outro estudo apontou que a deficiência deste elemento pode resultar em alterações testiculares e esqueléticas (ALVES *et al.*, 2020).

A proporção de consumo varia de acordo com a fase de vida e o sexo (SOARES *et al.*, 2020). Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a ingestão diária recomendada de manganês é modificada para cada grupo populacional como mostrado na Tabela 1 (BRASIL, 2005).

Tabela 1 - Ingestão Diária Recomendada (IDR) de Manganês.

Grupo	Valor de Manganês (mg)
Adultos	2,3 mg
Gestante	2,0 mg
Lactente	2,6 mg

Lactente (0-6 meses)	0,003 mg
Lactente (7-11 meses)	0,6 mg
Crianças (1 a 3 anos)	1,2 mg
Crianças (4 a 6 anos)	1,5 mg
Crianças (7 a 10 anos)	1,5 mg

Fonte: Adaptado a partir das informações BRASIL (2005).

Este elemento é facilmente obtido através da alimentação, pois encontra-se presente em legumes, nozes (avelãs, amêndoas), chocolate, arroz, grãos integrais (germe de trigo, soja, aveia, farelo), vegetais de folhas verdes (como o espinafre), chá, sementes (como gergelim, abóbora, girassol), frutos do mar (como mexilhões, amêijoas), frutas (abacaxi e açaí), temperos (açafrão e pimenta em pó) e suplementos multivitamínicos (CHEN *et al.*, 2015; SOARES *et al.*, 2020; PERES *et al.*, 2016). Outra forma de consumo desse metal é através das fórmulas infantis à base de leite ou soja, pois ambas contêm mais Mn do que o próprio leite materno (O'NEAL; ZHENG, 2015).

2.3 Toxicocinética do manganês

O caminho que uma substância química percorre no corpo, desde a absorção até a eliminação é denominada de farmacocinética. Dessa maneira, assim como outras substâncias, o manganês também exibe várias etapas até ser eliminado do organismo (KLAASSEN; WATKINS, 2012).

No corpo humano, o manganês existe em dois estados oxidados, como Mn^{2+} e Mn^{3+} . No sangue, o Mn^{2+} está ligado a frações, como na albumina, íons, em complexos com o bicarbonato e ao citrato. Por outro lado, o Mn^{3+} liga-se à transferrina para aumentar a sua estabilidade (O'NEAL; ZHENG, 2015).

As principais vias de absorção ocorrem pelo trato gastrointestinal quando o manganês é ingerido e pelo pulmão devido a exposição ocupacional. Outra forma é pela injeção intravenosa através de narcóticos contendo Mn (O'NEAL; ZHENG, 2015).

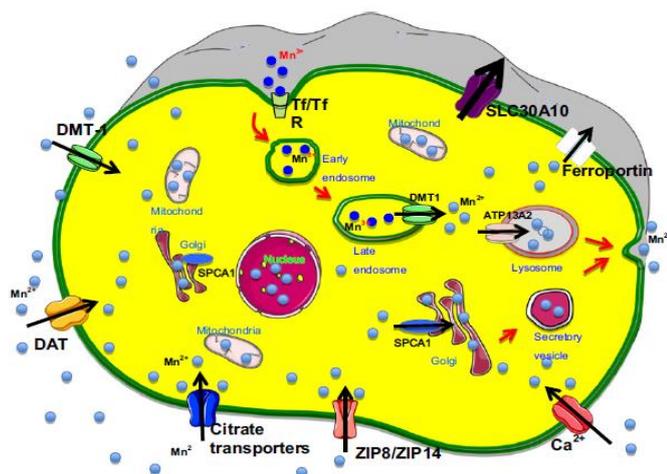
Quando este metal é absorvido pelo trato gastrointestinal como Mn^{2+} ou Mn^{4+} , o transporte ocorre por difusão simples no intestino grosso e transporte ativo no intestino delgado. O manganês é distribuído nas células vermelhas devido ao receptor

de transferrina e o transportador de metal divalente-1 (DMT1). Sua metabolização ocorre no fígado, geralmente o Mn^{2+} é oxidado a Mn^{3+} , sendo transportado através do sangue. O Mn^{2+} intracelular é sequestrado nas mitocôndrias das células do cérebro e do fígado, via canal de Ca^{2+} , podendo assim se acumular nessa organela e alterar a sua produção de energia. Dessa maneira, o fígado necessita da sua função normal, pois pacientes com hepatite ou cirrose hepática podem ter a concentração deste metal aumentada no sangue. Após essa etapa, o fígado conduz o metabólito para a bile (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013). Em seguida, essa substância é eliminada nas fezes, a qual é a sua principal via de excreção (KLASSEN, 2008). Todavia, existem outras formas de eliminação como a urina, suor e o leite materno (O'NEAL; ZHENG, 2015).

As etapas da toxicocinética podem variar de acordo com a via de exposição ao manganês. Tal como, quando ocorre inalação ocupacional, o Mn pode contornar o fígado, assim esse elemento entra na corrente sanguínea e, pelo trato olfativo, é conduzido para o sistema nervoso central (O'NEAL; ZHENG, 2015).

Para que o manganês adentre nas células é necessária a ação de alguns transportadores, como a DMT1, transportadores de zinco ZIP8 e ZIP14, transportador citrato, de colina, de dopamina (DAT), de transferrina (TfR) e canais de cálcio. Apesar disso, o DMT1 é o transportador primário para o Mn divalente e o TfR é o primário para o Mn trivalente. Por outro lado, os transportadores responsáveis pelo efluxo do Mn são ATPase 14A2, SLC30A10, ferroportina e a via secretória Ca^{2+} -ATPase 1 (SPCA1) (CHEN *et al.*, 2015). Estes transportadores localizados nas membranas das organelas podem ser visualizados na Figura 1.

Figura 1 - Transportadores de superfície e intracelulares.



Fonte: CHEN *et al.* (2015).

A meia-vida do Mn nestes tecidos é entre cinco a sete dias, com maior retenção na substância cinzenta periaquedural, amígdala e córtex entorrinal. Nos órgãos, esse metal concentra em maiores quantidades no osso, fígado, rim, pâncreas, glândulas adrenais e pituitárias. Todavia o seu principal alvo é o cérebro, sendo que os astrócitos apresentam maiores concentrações de Mn quando comparado aos neurônios (O'NEAL; ZHENG, 2015).

2.4 Neurotoxicidade do manganês

As principais vias de exposição para a população ocorre pela água ou pela comida contaminada, como pela exposição ambiental. Um exemplo, são os níveis de Mn presentes na atmosfera devido o uso do aditivo de gasolina tricarbonilo metilciclopentadienil de manganês (MMT). Igualmente, a exposição pode ser dada pelo uso de drogas contendo contaminantes de Mn, como a metcatinona injetável que usa o permanganato de potássio em seu processo de síntese (PERES *et al.*, 2016). Outro exemplo é a água que contém níveis de Mn que variam entre 1 µg/L a 2 mg/L, dependendo do seu nível de contaminação (CHEN; BORNHORST; ASCHNER, 2018).

Há fontes desse mineral também em pedras, solos e plantas decompostas (O'NEAL; ZHENG, 2015). Porém, a exposição ocupacional é a via com mais relatos de intoxicação, devido às atividades de mineração, soldagem, fabricação de baterias e uso de fungicidas contendo o Mn, como o Maneb (etileno bis-ditiocarbamato de manganês) e Mancozeb (complexo de ditiocarbamato de manganês com sal de zinco)

(PERES *et al.*, 2016).

A toxicidade ocorre quando o nível de exposição ao manganês é elevado, perdendo o controle homeostático e aumentando sua concentração nos tecidos (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013). Essa falta de regulação pode ser resultado de alguma alteração do sistema de excreção, transporte ou pela dose excessiva de Mn através do ar, água, alimentação ou nutrição parenteral (PERES *et al.*, 2016). Além da dose de exposição, existem outros fatores que contribuem para a toxicidade do Mn, como a duração da exposição, a idade, o sexo, a etnia, a genética, a localização e as condições médicas pré-existentes (O'NEAL; ZHENG, 2015).

O cérebro é o órgão alvo da toxicidade do manganês, visto que estudos relatam o acúmulo dessa substância em suas estruturas, como o globo pálido, quando realizado o exame de ressonância magnética (O'NEAL; ZHENG, 2015). Esse metal entra no cérebro pelo sangue através do endotélio capilar, porém quando há altas concentrações plasmáticas, o transporte ocorre pelo plexo coróide (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013). O manganês tende a se acumular nos gânglios basais, especialmente no estriado, globo pálido e substância nigra (PERES *et al.*, 2016). Essa preferência de acúmulo nos gânglios é associada com os sintomas clínicos extrapiramidais do manganismo (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013). Além disso, a deposição de Mn na mesma estrutura foi associada a desordens emocionais, como ansiedade e/ou depressão (YAMAGATA *et al.*, 2017).

O acúmulo de manganês nessas regiões no cérebro é conhecido como manganismo ou *locura manganica*. Esse metal se acumula nessas regiões devido às áreas serem ricas de neurônios dopaminérgicos. O Mn pode oxidar catecolaminas, alterando a sua homeostase. Assim, quando a intoxicação progride, os níveis de catecolaminas reduzem devido a perda de neurônios nigroestriatais e dopaminérgicos. Dessa maneira, os pacientes intoxicados apresentam os seus primeiros sintomas, que são semelhantes ao parkinsonismo, como mania, comportamento compulsivo ou agressivo, irritabilidade, velocidade de resposta reduzida, alucinações, distúrbios alimentares e sexuais, além do comprometimento motor leve. No estágio mais avançado, o indivíduo apresenta sintomas extrapiramidais (motores), como rigidez dos membros, tremores leves, distúrbios de marcha, fala arrastada, salivação e sudorese excessivas, além do distúrbio de equilíbrio. No estágio inicial do manganismo, se a exposição for interrompida, os sintomas podem ser revertidos, porém quando os pacientes apresentam distúrbios motores, o quadro

clínico é irreversível (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013).

Outro fato importante, é que o excesso desse metal no organismo pode ocasionar estresse oxidativo. Isso ocorre pelo manganês aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Além disso, o Mn induz a auto-oxidação da dopamina, formando quinonas tóxicas e causando depleção desse neurotransmissor. As monoaminas estão localizadas no tronco cerebral, onde respondem a estímulos sensoriais e motores, justificando assim, alguns sintomas do manganismo (YAMAGATA *et al.*, 2017).

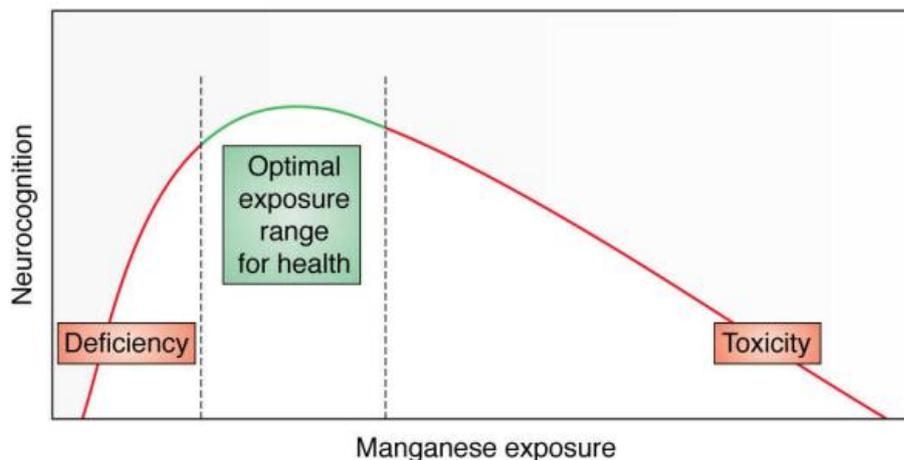
O diagnóstico da intoxicação por Mn apresenta grande relevância, visto que os sintomas podem surgir lentamente quando a exposição é baixa. Ao contrário de exposições em maiores concentrações, nas quais o quadro clínico se desenvolve rapidamente. Assim, para detectar esse metal podem ser coletadas amostras de sangue, urina, saliva, cabelo e unha. Todavia, estudos indicam que alguns biomarcadores não são adequados, como por exemplo: o sangue porque a meia-vida do Mn é apenas de 2 horas; a urina devido 95% do Mn ser eliminado pelas fezes; e a saliva porque existem grande variações da concentração do manganês. Esse metal também pode ser quantificado através do Mn/Fe no plasma ou nos eritrócitos; citrato de Mn; nos ossos; no cérebro; ou através dos marcadores neuroquímicos, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, creatina e entre outros (O'NEAL; ZHENG, 2015).

O tratamento é sintomatológico, ou seja, o paciente deve ser retirado da fonte de exposição do Mn e usar terapias de quelação para reduzir a carga corporal do metal. A título de exemplo, pode ser utilizado a quelação com EDTA a fim de aumentar a excreção urinária de Mn. Outra forma de terapêutica é a suplementação com ferro (O'NEAL; ZHENG, 2015).

2.5 Relação dose-resposta do manganês

Como explicado acima, o manganês atua como nutriente essencial e como toxicante. Dessa maneira, este pode apresentar efeitos adversos, tanto em doses muito baixas de ingestão, no caso da deficiência, quanto em exposições em excessos, como a intoxicação. Dessa maneira, esse metal apresenta uma relação exposição-resposta em forma de “U” para eventos adversos (MILTON *et al.*, 2017). Esse efeito pode ser compreendido pela Figura 2, em que mostra alterações na neurocognição em doses baixas e doses elevadas de Mn.

Figura 2 - Efeito bifásico da curva dose-resposta do Mn.



Fonte: BALACHANDRAN *et al.* (2020).

Essa relação é observada em muitos estudos, como no que mostrou o formato de U invertido entre Mn no sangue materno e os índices de desenvolvimento neurológico em recém-nascidos. Nessa pesquisa, o aumento de Mn era positivamente associado a escores da função motora, porém em concentrações elevadas de Mn eram associadas a escores baixos da função motora (CHUNG *et al.*, 2015). Além disso, essa associação em forma de U inversa é relatada em estudos de exposição ao Mn e efeitos no desenvolvimento neurológico em bebês e crianças. Bem como, em estudos de modelos animais e humanos (BALACHANDRAN *et al.*, 2020).

2.6 Doença de Parkinson e o manganismo

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva associada com a idade avançada. Os pacientes com essa condição apresentam tremor em repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013). Ademais, o manganismo apresenta sintomas semelhantes à doença de Parkinson, como a rigidez muscular, tremor, instabilidade e distúrbios na fala (YAMAGATA *et al.*, 2017).

Os sintomas da DP ocorrem devido a perda de neurônios na substância nigra e diminuição dos níveis de dopamina nos núcleos caudado e putâmen. Além disso, estudos relatam a associação entre os níveis excessivos de Mn e o aumento do risco para essa doença. Apesar dos pacientes com essa condição e do manganismo apresentarem susceptibilidade ao Mn, existem diferenças relacionadas à maneira de

exposição. O manganismo ocorre pela exposição aguda ao Mn, enquanto a doença de Parkinson ocorre pela exposição crônica, ou seja, o indivíduo fica sujeito ao metal por um longo período e em baixas quantidades. Outro fator é que no manganismo há pouca frequência de tremores e a intoxicação pode afetar outras regiões do cérebro, como o córtex e o hipotálamo (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013).

Estudos com modelos animais mostram que os neurônios dopaminérgicos e seus terminais no corpo estriado são as estruturas lesionadas na doença de Parkinson, levando a grande perda dessas células. Por outro lado, essas partes não são alteradas na intoxicação por Mn (O'NEAL; ZHENG, 2015).

Em relação ao tratamento, a terapêutica do manganismo é apenas sintomática. Ao contrário da doença de Parkinson, em que é usado o medicamento Levodopa. No cérebro, essa substância é convertida em dopamina, sendo captada nas terminações nervosas. Assim, o fármaco é eficaz, visto que na DP há destruição dos neurônios dopaminérgicos (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015).

2.7 Toxicidade do manganês em outros sistemas

2.7.1 Toxicidade cardiovascular do manganês

De acordo com O' Neal e Zheng (2015), estudos com modelos animais e humanos mostram que a intoxicação por Mn altera a função cardiovascular. Em um estudo com animais tratados com altas doses de Mn, foi observada uma redução da frequência cardíaca e da pressão arterial. Por outro lado, no mesmo estudo, testes realizados com humanos expostos com altos níveis desse metal resultaram em diminuição da pressão arterial sistólica. Um possível mecanismo que pode explicar esses efeitos induzidos pelo Mn é sua ação sobre a mitocôndria que inibe a contração do miocárdio, dilatando os vasos sanguíneos e induzindo a hipotensão.

Uma revisão apontou que as exposições ao Mn são associadas ao risco de hipertensão e mortalidade por doenças cardiovasculares (YANG *et al.*, 2020). Entretanto, o efeito sobre o sistema cardiovascular pode ser negativo dependendo da quantidade de exposição ao Mn. Uma vez que, análises mostraram que o Mn pode reduzir a pressão arterial quando as exposições estão dentro de certos intervalos (BULKA *et al.*, 2019). Dessa maneira, o Mn apresenta uma resposta em forma de "U" devido aos efeitos distintos resultantes de suas concentrações.

2.7.2 Hepatotoxicidade do manganês

O fígado é um órgão de armazenamento do Mn e onde ocorre a maior captação desse metal. A excreção hepatobiliar é a via primária de eliminação do Mn do corpo. Dessa forma, danos neste órgão podem ocasionar acúmulo excessivo desse metal no cérebro, sendo chamado como encefalopatia hepática por Mn. A redução do funcionamento desse órgão também pode aumentar o risco de neurodegeneração com exposição crônica ao Mn (O'NEAL; ZHENG, 2015).

Outro efeito foi evidenciado por um trabalho em modelos animais que mostrou que a exposição repetida de manganês a curto prazo pode levar a alguns problemas no fígado e baço, como congestão, edema, hiperplasia ou hipertrofia (ZHU *et al.*, 2020). Um estudo detectou que o acúmulo de Mn pode comprometer a função hepática, resultando em danos ou em sua insuficiência. Bem como, essas disfunções induzidas pelo Mn afetam os metabólitos hepáticos e modificam metabólitos de outros tecidos (FORDAHL *et al.*, 2012).

2.7.3 Imunotoxicidade do manganês

A homeostase do manganês é fundamental para o funcionamento do sistema imune e seus efeitos são exibidos por alguns biomarcadores. Tomando como exemplo, os indicadores de imunoglobulinas são usados para avaliar a capacidade das células em produzirem anticorpos. De outro ponto de vista, o complemento C3 defende o organismo contra patógenos, depura células apoptóticas, favorece a inflamação e modula a resposta adaptativa do sistema imune. Dessa maneira, quando seus níveis estão alterados pode ocorrer aumento na susceptibilidade do organismo a doenças (CHEN *et al.*, 2020).

Um exemplo dessa alteração também pode ser observada em modelos animais, como no estudo que detectou redução no número de linfócitos T circulantes quando ratos foram expostos a diferentes concentrações de Mn (ANTONINI *et al.*, 2012). Além disso, peixes tratados com Mn tiveram aumento de monócitos e linfócitos, porém com redução de neutrófilos. Essas discrepâncias podem ser resultantes do sistema imune responder contra a toxicidade do metal (VALBONA *et al.*, 2018).

Conforme Chen *et al.* (2020), a exposição ocupacional do Mn através da poeira inalada foi associada com a redução do complemento C3 entre indivíduos do sexo masculino. Além de ser confirmado em modelos animais expostos por 24 semanas.

2.8 Influência do sexo

De acordo com Chen *et al.* (2020), avaliar as diferenças de sexo-específico são relevantes, pois a maioria dos estudos epidemiológicos anteriores são voltados apenas para os trabalhadores do sexo masculino. Sendo assim, é necessário ter essa abordagem nos estudos devido as diferenças de sexo na toxicocinética e sensibilidade do Mn, tanto em humanos, como em modelos animais. A título de exemplo, os homens possuem uma meia-vida biológica mais longa de Mn e os estudos envolvendo ratos mostraram que o sexo masculino era mais propenso a acumular o Mn.

Outra pesquisa envolvendo a população chinesa mostrou que as mulheres possuem um nível de Mn mais alto no sangue do que os homens, de aproximadamente 29% (O'NEAL; ZHENG, 2015). Por outro lado, um estudo avaliou os efeitos do Mn quando administrado pela via intraperitoneal e os resultados mostraram alteração de comportamento dos ratos quando submetidos ao nado forçado aberto e teste de campo. A imobilidade neste modelo animal pode ser explicada pelo Mn causar efeito depressivo no grupo masculino. Dessa maneira, o sexo masculino é mais susceptível a efeitos neurocomportamentais quando expostos ao Mn (YAMAGATA *et al.*, 2017).

Existem alguns mecanismos sugestivos que podem explicar essa diferenças sexo-específicas. Um deles é a deficiência de ferro (Fe), visto que esse elemento pode influenciar a homeostase do Mn, pois os íons de manganês ligam no mesmo local dos íons férricos na proteína mucina. Além disso, os dois metais compartilham o transportador de transferrina e a DMT1. A título de exemplo, quando o indivíduo apresenta deficiência de Fe, o número de transportadores nas membranas dos enterócitos é aumentado para que esse elemento possa ser mais absorvido. Isso resulta também no aumento da absorção de manganês (AVILA; PUNTEL; ASCHNER, 2013).

Segundo Lee e Kim (2014), a interação entre esses dois elementos é considerada um fator determinante para as diferenças entre sexos, principalmente em relação aos fatores da menstruação, reprodução e menopausa. Sob outra perspectiva, essas diferenças na susceptibilidade a neurotóxicos podem ser explicadas pela discrepâncias anatômicas no sistema nervoso central e/ou pela distinção de desenvolvimento do cérebro influenciado por genes e hormônios (LLOP *et al.*, 2013).

2.9 Epidemiologia da toxicidade do manganês

O Mn pode apresentar efeitos adversos ao decorrer da vida e várias populações são suscetíveis, como o feto pela exposição materna, o recém-nascido, a criança em idade escolar, trabalhadores com exposição ocupacional (CHEN; CULBRETH; ASCHNER, 2002). Isso pode ocorrer devido à idade, ao sexo, as condições de saúde, tipos de exposição e entre outros.

As populações de maior risco são bebês e crianças devido a redução de mecanismo de excreção e pelo aumento da permeabilidade a barreira hematoencefálica, fazendo com que o metal fique mais tempo no organismo. Outro grupo são os idosos que, além da idade, apresentam maior risco para neurotoxicidade. As mulheres também são mais sensíveis à exposição dos níveis elevados de Mn, porém os mecanismos ainda são desconhecidos. Além disso, essa mesma relação é observada em mulheres grávidas (EVANS; MASULLO, 2020).

A exposição intrauterina ao Mn é prejudicial ao desenvolvimento e à sobrevivência infantil. Estudos apontam que o aumento da concentração de Mn na água estava relacionado com maior risco de mortalidade infantil. Em relação às crianças em idade escolar que vivem próximas às indústrias, foram observadas associações negativas entre o Mn e quociente de inteligência (CHEN; CULBRETH; ASCHNER, 2002).

Os estudos epidemiológicos sobre trabalhadores expostos a Mn também mostram associações entre efeitos no sistema nervoso, sendo que na maioria dos estudos foram detectados déficits de desempenho ou outros sintomas. Além disso, pesquisas avaliando a exposição ocupacional identificou efeitos do Mn sobre a função psicomotora, motora e cognitiva (PARK, 2013). Com relação aos idosos, um estudo demonstrou uma associação entre a exposição ao Mn e a prevalência aumentada de distúrbios parkinsonianos (VOLLET; HAYNES; DIETRICH, 2016).

Sob outro ponto de vista, existem países com maiores concentrações de metais na água, resultando em maiores riscos à população exposta de desenvolver problemas de saúde. Como exemplo, no país de Bangladesh, em que estudos detectaram uma relação entre o consumo de Mn na água e efeitos prejudiciais no desenvolvimento cognitivo e acadêmico de crianças e adolescentes (EVANS; MASULLO, 2020).

3 JUSTIFICATIVA

O manganês é fundamental para a homeostase do nosso organismo, sendo necessário seu consumo dentro das suas recomendações diárias (BRASIL, 2005). De maneira oposta, quando absorvido em excesso, o manganês pode provocar intoxicação. Os efeitos dessa condição clínica são semelhantes a outras doenças degenerativas, como a doença de Parkinson (SANTOS; ANDRADE; ASCHNER, 2017). Além disso, os sintomas do manganismo podem perdurar anos após a exposição crônica a este metal (PERES *et al.*, 2016).

Alguns estudos reconheceram que o efeito tóxico dos metais apresentava particularidades em cada sexo. Da mesma forma, foram observadas hipóteses de mecanismos que demonstrem essa distinção (GADE; COMFORT; RE, 2021).

Dessa maneira, essa revisão sobre o estado da arte é indispensável para compreender as recentes publicações científicas sobre a neurotoxicidade do manganês e como o sexo vem sendo abordado nestes trabalhos envolvendo seres humanos. Essa pesquisa apresenta uma abordagem diferente das demais revisões sobre efeitos tóxicos dos metais, pois trata-se de investigar os artigos publicados nos últimos anos. Além de compreender os mecanismos que demonstram essa associação entre o sexo e o manganismo em humanos, retirando-se assim qualquer viés interespecie de extrapolação de resultados.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar como o sexo pode influenciar na neurotoxicidade do manganês e quais os mecanismos associados à essa ação em humanos.

4.2 Objetivos específicos

- Revisar a literatura científica sobre a neurotoxicidade do manganês;
- Identificar os trabalhos científicos que demonstrem como o sexo influencia na condição clínica do estudo;
- Buscar na literatura os mecanismos que expliquem a associação entre o sexo e a neurotoxicidade deste metal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, Júlio Carlos. Manganês no Brasil: descoberta, extração, consumo e comercialização numa perspectiva histórica. **Química Nova**, [Rio de Janeiro], v. 42, n. 10, p. 1172-1183, nov. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/mwwH356jhkCSdbpsNHtvNLr/?lang=pt>. Acesso em: 16 de mar. de 2022.

ALVES, Javier *et al.* Correlations between basal trace minerals and hormones in middle and long-distance high-level male runners. **International journal of environmental research and public health**, [S.l.], v. 17, n. 24, p. 9473, dec. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/24/9473>. Acesso em: 30 maio 2022.

ANTONINI, James M. *et al.* Systemic immune cell response in rats after pulmonary exposure to manganese-containing particles collected from welding aerosols. **Journal of immunotoxicology**, Morgantown, v. 9, n. 2, p. 184-192, feb. 2012. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1547691X.2011.650733>. Acesso em: 23 maio 2022.

AVILA, Daiana Silva; PUNTEL, Robson Luiz; ASCHNER, Michael. Manganese in health and disease. **Interrelations between essential metal ions and human diseases**, [S.l.], v. 13, p. 199-227, nov. 2013. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-7500-8_7. Acesso em: 18 de mar. de 2022.

BALACHANDRAN, Rekha C. *et al.* Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v. 295, n. 19, p. 6312-6329, may 2020. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)48498-5/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)48498-5/fulltext). Acesso em: 24 maio 2022.

BLANC, Paul D. The early history of manganese and the recognition of its neurotoxicity, 1837-1936. **Neurotoxicology**, San Francisco, v. 64, p.5-11, jan. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X17300657>. Acesso em: 18 de mar. de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da diretoria Colegiada – RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Aprova o Regulamento Técnico sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de Proteína, Vitaminas e Minerais. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 184, p. 372, 23 set. 2005. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0269_22_09_2005.html. Acesso em: 20 de mar. de 2022.

BRASIL. Ministério de Minas e Energia. *In*: BRASIL. **Anuário Estatístico 2021 - setor metalúrgico - ano base 2020**. Brasília: Secretaria de Geologia, Mineração e Transformação Mineral, 2021, p. 1-99. Disponível em: <https://www.gov.br/mme/pt->

br/assuntos/secretarias/geologia-mineracao-e-transformacao-mineral/publicacoes-1/anuario-estatistico-do-setor-metalurgico-e-do-setor-de-transformacao-de-nao-metalicos. Acesso em: 21 de mar. de 2022.

BRASIL. Ministério de Minas e Energia. **Sumário Mineral Brasileiro 2018. Manganês**. Brasília, Agência Nacional de Mineração, 2018, p.1-4. Disponível em: <https://www.gov.br/anm/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/serie-estatisticas-e-economia-mineral/sumario-mineral/sumario-mineral-brasileiro-2018>. Acesso em: 16 mar. 2022.

BULKA, Catherine M. *et al.* Changes in blood pressure associated with lead, manganese, and selenium in a Bangladeshi cohort. **Environmental Pollution**, [S.l.], v. 248, p. 28-35, may. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749118341812>. Acesso em: 19 maio 2022.

CHEN, Pan *et al.* Manganese homeostasis in the nervous system. **Journal of neurochemistry**, [S.l.], v. 134, n. 4, p. 601-610, may 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749118341812>. Acesso em: 12 abr. 2022.

CHEN, Pan; BORNHORST, Julia; ASCHNER, Michael. Manganese metabolism in humans. **Frontiers In Bioscience-Landmark**, [S.l.], v.23, n. 9, p. 1655-1679, mar. 2018. Disponível em: <https://publishup.uni-potsdam.de/frontdoor/index/index/docId/42743>. Acesso em: 12 abr. 2022.

CHEN, Pan; CULBRETH, Megan; ASCHNER, Michael. Exposure, epidemiology, and mechanism of the environmental toxicant manganese. **Environmental Science and Pollution Research**, [S.l.], v. 23, n. 14, p. 13802-13810, apr. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-016-6687-0#citeas>. Acesso em: 19 maio 2022.

CHEN, Xiang *et al.* Associations between manganese exposure and multiple immunological parameters in manganese-exposed workers healthy cohort. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [S.l.], v. 59, p. 126454, may 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X19304018>. Acesso em: 24 de mar. de 2022.

CHUNG, Soo Eun *et al.* Maternal blood manganese and early neurodevelopment: the mothers and children's environmental health (MOCEH) study. **Environmental health perspectives**, Seoul, v. 123, n. 7, p. 717-722, jul. 2015. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.1307865>. Acesso em: 19 maio de 2022.

EVANS, Garrett R.; MASULLO, Lawrence N. Manganese toxicity. **StatPearls Publishing**, [S.l.], jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560903/#article-24728.s10>. Acesso em: 23 maio. 2022.

FORDAHL, Steve *et al.* Waterborne manganese exposure alters plasma, brain, and liver metabolites accompanied by changes in stereotypic behaviors. **Neurotoxicology and teratology**, Greensboro, v. 34, n. 1, p. 27-36, jan/feb. 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036211002029>. Acesso em: 27 maio de 2022.

GADE, Meethila; COMFORT, Nicole; RE, Diane B. Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms. **Environmental Research**, New York, v. 201, p. 111558, jul. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121008525>. Acesso em: 26 de mar. de 2022.

GREENWOOD, Norman Neill; EARNSHAW, Alan. **Chemistry of the elements**. 2. ed. Amsterdam: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2016.

GUNTER, Thomas E. *et al.* Speciation of manganese in cells and mitochondria: a search for the proximal cause of manganese neurotoxicity. **Neurotoxicology**, New York, v. 27, n. 5, p. 765-776, sep. 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X06001112>. Acesso em: 26 de mar. de 2022.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence L. **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

KLAASSEN, Curtis D. (Coord.) **Cassarett and doull's toxicology: The basic science of poisons**. 7. ed. New York: McGraw-Hill, 2008.

KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

LEE, Byung-Kook; KIM, Yangho. Sex-specific profiles of blood metal levels associated with metal-iron interactions. **Safety and health at work**, Usan, v. 5, n. 3, p. 113-117, sep. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209379111400047X>. Acesso em: 26 de mar. de 2022.

LI, Longman; YANG, Xiaobo. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [Guangxi], v. 2018, p. 1-11, apr. 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7580707/>. Acesso em: 28 de mar. de 2022.

LLOP, Sabrina *et al.* Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. **Toxicology**, Valencia, v. 311, n. 1-2, p. 3-12, apr. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X13001194>. Acesso em: 28 de mar. de 2022.

MILTON, Brittany *et al.* Modeling U-shaped dose-response curves for manganese

using categorical regression. **Neurotoxicology**, Ottawa, v. 58, p. 217-225, jan. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X16302054>. Acesso em: 20 maio de 2022.

O'NEAL, Stefanie L.; ZHENG, Wei. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review. **Current Environmental Health Reports**, West Lafayette, v. 2, n. 3, p. 315-328, jul. 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40572-015-0056-x>. Acesso em: 28 de mar. de 2022.

PARK, Robert M. Neurobehavioral deficits and parkinsonism in occupations with manganese exposure: a review of methodological issues in the epidemiological literature. **Safety and health at work**, Cincinnati, v. 4, n. 3, p. 123-135, sep. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2093791113000280>. Acesso em: 28 maio. 2022.

PERES, Tanara V. *et al.* Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. **BMC Pharmacology and Toxicology**, New York, v.17, n.1, p. 1-20, nov. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40360-016-0099-0#Sec1>. Acesso em: 30 de mar. de 2022.

SANTOS, AP Marreilha dos; ANDRADE, V.; ASCHNER, M. Neuroprotective and Therapeutic Strategies for Manganese-Induced Neurotoxicity. **Clinical pharmacology and translational medicine**, New York, v.1, n.2, p.54, may 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402347/>. Acesso em: 30 de mar. de 2022.

SOARES, Ana Thalita Gonçalves *et al.* The impact of manganese on neurotransmitter systems. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [Rio Grande do Sul], v. 61, p. 126554, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X2030119X>. Acesso em: 30 de mar. de 2022.

TÓREN, Kjell; BLANC, Paul D. The history of pulp and paper bleaching: respiratory-health effects. **The Lancet**, Göteborg, v. 349, n. 9061, p. 1316, may 1997. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)10141-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)10141-0/fulltext). Acesso em: 26 de mar. de 2022.

VALBONA, Aliko *et al.* Antioxidant defense system, immune response and erythron profile modulation in gold fish, *Carassius auratus*, after acute manganese treatment. **Fish & shellfish immunology**, [S.l.], v. 76, p. 101-109, may. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050464818301049>. Acesso em: 23 maio 2022.

VOLLET, Kaitlin; HAYNES, Erin N.; DIETRICH, Kim N. Manganese exposure and cognition across the lifespan: contemporary review and argument for biphasic dose-response health effects. **Current environmental health reports**, Cincinnati, v. 3, n. 4, p. 392-404, oct. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40572->

016-0108-x. Acesso em: 18 maio 2022.

YAMAGATA, A. T. *et al.* Gender influence on manganese induced depression-like behavior and Mn and Fe deposition in different regions of CNS and excretory organs in intraperitoneally exposed rats. **Toxicology**, [S.l.], v. 376, p. 137-145, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X1630052X>. Acesso em: 26 de mar. de 2022.

YANG, Ai-Min *et al.* Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction. **Chronic diseases and translational medicine**, Providence, v. 6, n. 04, p. 251-259, apr. 2020. Disponível em: <https://mednexus.org/doi/full/10.1016/j.cdtm.2020.02.005>. Acesso em: 18 maio 2022.

ZHU, Xiaonian *et al.* Liver function of male rats exposed to manganese at different time points. **Biological Trace Element Research**, Guangxi, v. 198, n. 1, p. 224-230, feb. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-020-02067-1>. Acesso em: 18 maio 2022.

CAPÍTULO 2

Artigo a ser submetido na Revista Cadernos de Saúde Pública (CSP)

A influência do sexo biológico na toxicidade induzida por manganês em humanos

The influence of biological sex on manganese-induced toxicity in humans

La influencia del sexo biológico en la toxicidad inducida por manganeso en humanos

Autores: Layanne da Silva Carvalho¹

Vivian da Silva Santos²

^{1,2} Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Resumo

O manganês (Mn) é fundamental para as funções fisiológicas, pois participa da regulação da função neuronal, dos sistemas imune e antioxidante. A sua deficiência ocasiona problemas para o organismo, porém em níveis elevados, o Mn pode causar intoxicação, denominada de manganismo. O mecanismo envolvido nessa intoxicação é impreciso, mas existem hipóteses, como estresse oxidativo, alterações de neurotransmissores e a inflamação. Todavia, os efeitos deste metal aparentam ter efeitos sexo-específicos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi investigar a influência do sexo na neurotoxicidade do Mn e possíveis mecanismos que possam descrever esta relação. Foi realizada uma revisão integrativa sobre o estado da arte por meio da *PubMed Central* e *Web of Science*, usando os termos *Manganese*, *Gender*, *Sex-Specific* e *Sex*, entre o período de 2019 a 2022. Foram analisados 16 estudos. Os trabalhos encontraram maiores associações sobre os efeitos do Mn no sexo feminino, principalmente nos grupos amostrais de recém-nascidos, crianças e adolescentes. As principais alterações encontradas foram no neurodesenvolvimento e neurocomportamento, complicações de parto, modificações na cognição e no intelecto, bem como, aumento de risco para algumas doenças como depressão e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Os mecanismos que explicam a influência dos efeitos em cada sexo são os polimorfismos sexuais, a toxicocinética do Mn, estresse oxidativo, hormônios, neurotransmissores e a concentração de ferro. A revisão mostrou como algumas características de cada sexo podem influenciar na neurotoxicidade do Mn, embora ainda exista uma lacuna para o diagnóstico e terapêutica do manganismo.

Palavras-chave: Manganês; Neurotoxicidade; Intoxicação por Manganês; Sexo-Específico

Abstract

Manganese (Mn) is essential for physiological functions, as it participates in the regulation of

neuronal function, the immune and antioxidant systems. Its deficiency causes problems for the body, but at high levels, Mn can cause intoxication, called manganism. The mechanism involved in this intoxication is imprecise, but there are hypotheses, such as oxidative stress, changes in neurotransmitters and inflammation. However, the effects of this metal appear to have sex-specific effects. Thus, the objective of this work was to investigate the influence of sex on Mn neurotoxicity and possible mechanisms that may describe this relationship. An integrative review on the state of the art was carried out through PubMed Central and Web of Science, using the terms Manganese, Gender, Sex-Specific and Sex, between 2019 and 2022. Sixteen studies were analyzed. The studies found greater associations on the effects of Mn in females, especially in the sample groups of newborns, children and adolescents. The main changes found were in neurodevelopment and neurobehavior, childbirth complications, changes in cognition and intellect. As well as the increased risk for some diseases such as depression and attention deficit hyperactivity disorder. The mechanisms that explain the influence of the effects in each sex are sexual polymorphisms, Mn toxicokinetics, oxidative stress, hormones, neurotransmitters and iron concentration. The review showed how some characteristics of each sex can influence the neurotoxicity of Mn, although there is still a gap for the diagnosis and therapy of manganism.

Keywords: Manganese; Neurotoxicity; Manganese Poisoning; Sex-Specific

Resumen

El manganeso (Mn) es fundamental para las funciones fisiológicas, ya que participa en la regulación de la función neuronal, del sistema inmunitario y antioxidante. Su deficiencia causa problemas para el cuerpo, pero en niveles altos, Mn puede causar intoxicación, llamada manganismo. El mecanismo involucrado en esta intoxicación es impreciso, pero existen hipótesis, como estrés oxidativo, cambios en los neurotransmisores e inflamación. Sin embargo, los efectos de este metal parecen tener efectos específicos del sexo. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue investigar la influencia del sexo en la neurotoxicidad de Mn y los posibles mecanismos que pueden describir esta relación. Se realizó una revisión integradora sobre el estado del arte a través de PubMed Central y Web of Science, utilizando los términos Manganese, Gender, Sex-Specific y Sex, entre 2019 y 2022. Se analizaron dieciséis estudios. Los estudios encontraron mayores asociaciones sobre los efectos del Mn en el sexo femenino, especialmente en los grupos muestrales de recién nacidos, niños y adolescentes. Los principales cambios encontrados fueron en el neurodesarrollo y el neurocomportamiento, complicaciones

en el parto, cambios en la cognición y el intelecto. Así como el aumento del riesgo de padecer algunas enfermedades como la depresión y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los mecanismos que explican la influencia de los efectos en cada sexo son polimorfismos sexuales, toxicocinética de Mn, estrés oxidativo, hormonas, neurotransmisores y concentración de hierro. La revisión mostró cómo algunas características de cada sexo pueden influir en la neurotoxicidad del Mn, aunque todavía existe un vacío para el diagnóstico y la terapia del manganismo.

Palabras clave: Manganeseo; Neurotoxicidad; Intoxicación por Manganeseo; Específico del Sexo

Introdução

O manganês (Mn) é um elemento que pertence ao sétimo grupo da Tabela Periódica e apresenta massa atômica de aproximadamente 55 u. É considerado um metal duro e quebradiço, além de apresentar densidade de 7,47 g/cm³¹. Devido a esta última característica, o Mn pertence a um grupo de metais pesados ².

Esse elemento é considerado essencial para funções fisiológicas do corpo humano, pois participa na regulação do sistema imune, função neuronal, metabolismo energético e defesas antioxidantes ³. Além disso, algumas enzimas são dependentes desse mineral, como a superóxido dismutase dependente de manganês ⁴. Dessa forma, o manganês é significativo para a homeostase do organismo, pois sua deficiência ocasiona em emagrecimento, infertilidade, malformações fetais, dermatite, problemas nos ossos e na cartilagem ¹.

Apesar disso, a exposição a altos níveis de Mn pode causar intoxicação ³. Uma vez que mesmo sendo metabolizado, esse metal pode se acumular em vários órgãos ⁵. Em virtude do contato prolongado com o Mn, a sua intoxicação é mais associada à exposição ocupacional, ocorrendo principalmente em indivíduos que trabalham com soldagem, mineração, fabricação de aço e bateria ⁶. Entretanto, existem outras fontes de exposição, como a ingestão de água contaminada e da dieta ⁷.

A intoxicação desse metal é denominada de manganismo, sendo caracterizada por distúrbios psiquiátricos e motores devido ao acúmulo excessivo do Mn no organismo, principalmente no cérebro. Os sintomas variam de irritabilidade, alterações de humor, comportamentos compulsivos, distonia de membros e tremores ⁷. Todavia, os traços mais característicos são a perda do equilíbrio, fala arrastada, rigidez nos membros, salivação excessiva e marcha distinta ⁶. Além do mais, alguns sintomas podem permanecer mesmo

catorze anos após o fim da exposição ao metal ⁸.

O mecanismo pelo qual o Mn leva toxicidade permanece impreciso, mas existem algumas proposições como alteração nos níveis de neurotransmissão e metabólitos, bem como sua interação com outros elementos ⁵. Outros processos que podem estar relacionados são danos mitocondriais, estresse oxidativo, autofagia induzida por Mn e ativação inflamatória ⁹. Alguns destes processos são influenciados pelo sexo e os indivíduos tendem a apresentar efeitos sexo-específicos ⁵.

Algumas hipóteses podem explicar essas disparidades entre sexo, como as diferenças metabólicas, a deficiência de ferro e as mutações genéticas ⁵. Não obstante, a maioria dos estudos não considera ambos os sexos, direcionando as pesquisas sobre a exposição ocupacional apenas em trabalhadores do sexo masculino ¹⁰. Dessa forma, compreendendo o papel do Mn para o corpo humano e sua toxicidade, o objetivo deste trabalho foi investigar a influência do sexo biológico na neurotoxicidade do Manganês e possíveis mecanismos que possam descrever esta interferência.

Metodologia

Uma revisão integrativa permite uma abordagem ampla sobre a literatura científica, garantindo revisar conceitos, teorias ou observar o perfil metodológico. Ao contrário da revisão sistemática, essa não apresenta métodos estatísticos. A revisão integrativa apresenta cinco etapas principais: (1) formulação da questão norteadora, para declarar os objetivos e as questões de revisão; (2) pesquisa na literatura, usando critérios pré-determinados e uma estratégia de busca replicável; (3) avaliação crítica da literatura, onde a qualidade e relevância será analisada; (4) análise de dados, que inclui discussão dos conhecimentos, avaliação e síntese das informações; (5) plano de divulgação de resultado, para interpretação dos dados que contribuirão para pesquisa, como limitações do estudo ¹¹. Dessa maneira, a pesquisa foi direcionada pela questão norteadora: “quais são os mecanismos descritos na literatura que comprovam a influência do sexo na neurotoxicidade do manganês em humanos?”.

Para responder essa questão, a pesquisa ocorreu na base de dados *Web of Science* através do Portal Periódicos da CAPES e *PubMed Central*. A pesquisa foi realizada sobre o estado da arte, ou seja, os artigos buscados estavam entre o período de 2019 a 2022. A metodologia “estado da arte” é usada para oferecer um levantamento bibliográfico sobre determinado assunto, mostrando novos conhecimentos e lacunas para a investigação do pesquisador ¹².

O acesso às bases de dados foi realizado no mês de maio de 2022 para definir a estratégia de busca adequada ao tema. A última pesquisa em busca de artigos publicados ocorreu no dia

30 de maio de 2022. Foram empregados termos na língua inglesa e operadores booleanos, sendo que apenas *Manganese* foi usado a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os demais termos (*Gender; Sex-Specific; Sex*) não foram encontrados nos DeCS. Dessa maneira, a partir da análise dos termos usados em outras revisões foram selecionados esses descritores. Isso pode ser explicado porque a maioria dos estudos sobre neurotoxicidade usam apenas o sexo binário (presença de cromossomos XX em mulheres e XY em homens), e não diferenças de gênero, mesmo que a maior parte dos termos fossem usados de formas distintas¹³. Assim, a estratégia de busca foi elaborada, usando o filtro de 2019 a 2022 (Tabela 2).

Tabela 2 - Estratégia de busca.

Base de Dados	Busca
PubMed Central	(Manganese [Title/Abstract]) AND (Gender OR Sex-Specific OR Sex)
Web of Science	(Manganese [Abstract]) AND (Gender OR Sex-Specific OR Sex [All Fields])

Fonte: autoria própria.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: a) trabalhos analisando os efeitos da exposição do Mn em humanos; b) estudos que apresentam análise sobre efeitos sexo-específico; c) publicações no idioma português, inglês e espanhol; d) trabalhos disponíveis eletronicamente. Ao contrário, foram excluídos aqueles que: a) estavam duplicados em diferentes bases de dados; b) não contemplavam sobre a neurotoxicidade do Mn em humanos; c) não abordaram efeitos sexo-específico; d) não discorreram sobre prováveis mecanismos; e) artigos de revisão e/ou revisão sistemática.

Os estudos incluídos na revisão foram salvos no Excel. Na planilha, os dados foram categorizados em: autor(es), ano, país, título, objetivo, tipo de estudo, métodos, amostra, resultados e discussão (sendo separados em sexo, neurotoxicidade e mecanismo) e conclusão.

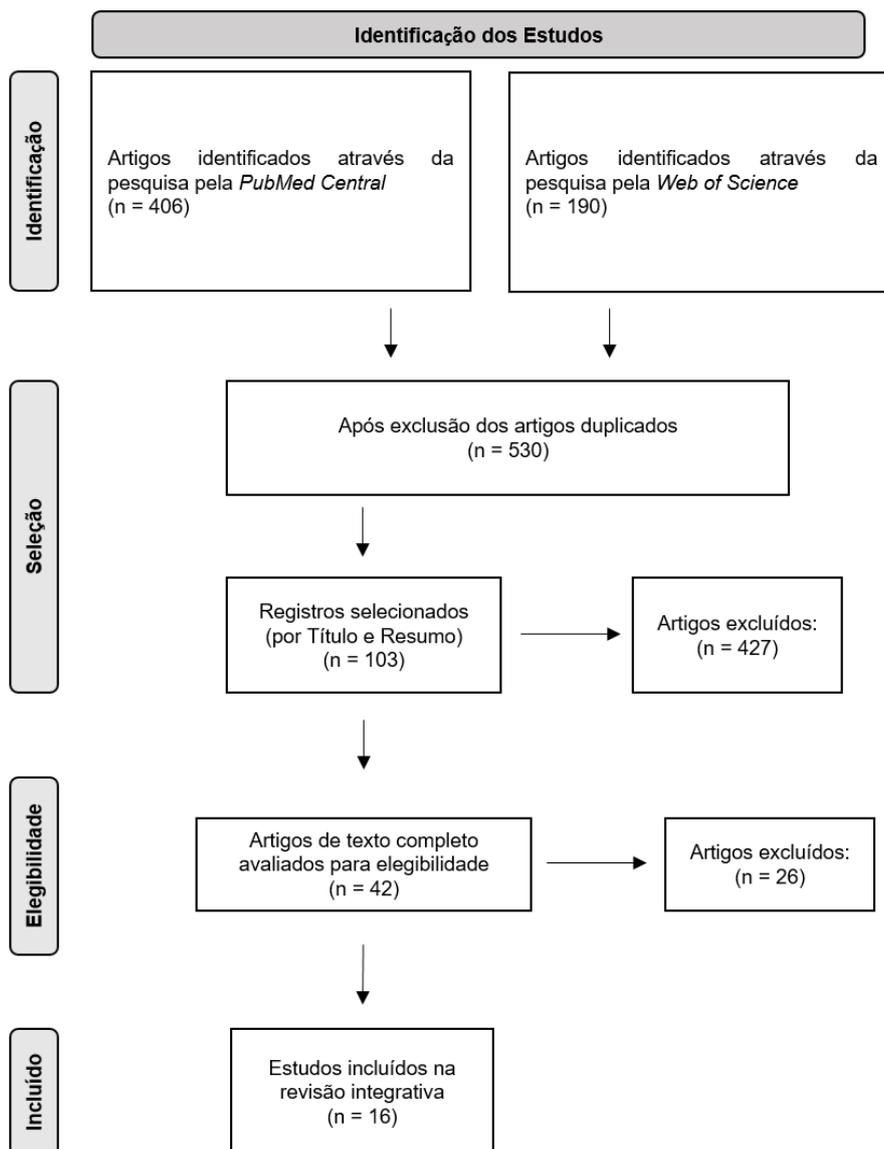
Resultados

O número total de artigos encontrados foi de 596 artigos. Para o início da seleção, primeiramente foram retirados os artigos duplicados, restando 530 trabalhos. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos foram examinados conforme os critérios estabelecidos. Isso foi realizado, pois não era possível avaliar a relevância de alguns artigos para revisão apenas pelo título. Assim, artigos que não se adequaram foram excluídos, restando apenas 103 artigos.

Após essa etapa, os estudos foram armazenados para iniciar a triagem de leitura de texto completo no software *Mendeley*. Dessa maneira, a leitura por texto completo selecionou 43 artigos para análise. Todavia, apenas 16 estudos foram incluídos para a revisão, visto que conseguiam responder à questão norteadora. Toda a etapa de seleção pode ser vista através da Figura 3.

Os artigos foram excluídos por vários motivos, como: 1) não tratar sobre neurotoxicidade, mas sobre outras condições clínicas, como diabetes, obesidade, doença cardiovascular ou pulmonar e entre outros (n = 295); 2) não abordar as implicações em humanos (n = 53); 3) não avaliar os efeitos sexo-específicos (n = 109); 4) não discorrer os mecanismos (n = 6); 5) utilizar a metodologia de revisão (n = 39); 6) não estar disponível na íntegra ou não foi encontrado (n = 6); 7) não retratar sobre o manganês, mas outros metais (n = 6).

Figura 3 - Fluxograma da pesquisa.



Fonte: adaptado a partir das informações Page et al. ¹⁴.

Entre os 16 artigos, mais da metade eram do ano de 2019 (n = 5). A outra parte era do ano de 2021 (n = 4). Os demais eram de 2020 (n = 4) e 2022 (n = 3). Em relação aos países, a maioria foi realizada nos Estados Unidos (n = 6), e o restante dos artigos foram publicados em diferentes regiões, como Espanha (n = 2), Itália (n = 2), Canadá (n = 2), Japão (n = 2), Dinamarca (n = 1), China (n = 1). Os resultados podem ser visualizados na Tabela 3.

No quesito de metodologia, 9 artigos eram sobre estudo de coorte e/ou prospectivo, enquanto os demais eram estudos transversais (n = 4) e longitudinais (n = 2). Apesar disso, 1 estudo não informou sobre o tipo de estudo usado. Para melhor compreensão dos resultados, os dados foram separados em quatro grupos amostrais: 1) pares de mães e filhos; 2) crianças e

adolescentes; 3) adultos e 4) idosos.

Neurotoxicidade do manganês e efeitos sexo-específicos

Amostras com pares de mães e filhos

Nos estudos realizados com pares de mães e filhos, foi observado o efeito em forma de “U” em relação à exposição do Mn e o neurodesenvolvimento, com associação entre a exposição ao Mn pré-natal e maiores pontuações de escala verbal, quantitativa e cognitiva geral apenas em meninas ¹⁵. Assim como, uma associação em forma de “U” invertido foi observada entre a concentração materna de Mn e o perímetro cefálico em recém-nascidos do sexo feminino. Sendo que os níveis elevados deste metal foram associados negativamente com o perímetro cefálico no mesmo sexo ¹⁶.

Uma ligeira associação positiva foi observada entre o nível de Mn materno no sangue e o perímetro cefálico, porém entre bebês de ambos os sexos ¹⁷. Por outro lado, foi mostrado que os níveis de metais pré-natais foram diretamente associados à ansiedade e sintomas depressivos em crianças e adolescentes, visto que, a exposição pré-natal ao Mn foi associada com pontuações maiores em avaliações ansioso-tímido em meninas. Contudo, não houve efeito para os meninos ¹⁸.

Por outro ponto de vista, um artigo mostrou que o manganês não apresenta efeitos significativos sobre resultados no parto, apenas quando misturado a outro metal. Apesar disso, o nível de exposição pré-natal ao Mn foi maior no sexo masculino ¹⁹. Em outro estudo, foram encontradas associações positivas entre os níveis de Mn apenas com o comprimento e peso ao nascer, mas não com perímetro cefálico ou idade gestacional associada as análises estratificadas por sexo ²⁰. Os efeitos do Mn em cada sexo podem ser acompanhados na Tabela 3.

Amostras com crianças e adolescentes

A análise realizada sobre o nível de Mn capilar em recém-nascidos e o neurodesenvolvimento das crianças de quatro anos não apresentou relação estatisticamente significativa ²¹. Bem como, o resultado de outro trabalho mostrou que a exposição de Mn nos primeiros cinco anos de vida foi associada a um aumento no risco de TDAH, do subtipo desatento, porém em ambos os sexos ²².

Ao contrário, um artigo observou associações entre a exposição ao Mn e alterações no neurocomportamento em crianças, em que os efeitos foram mais pronunciados em meninas. Além disso, foi observada uma relação entre Mn no solo e maior pontuação para problemas neurocomportamentais, cognitivos e de desatenção. O mesmo não foi observado em meninos.

Além disso, as meninas foram consideradas um grupo mais sensível, pois apresentavam genótipos com alta atividade da proteína de influxo SLC39A8 e redução da expressão da SLC30A10²³.

Ainda assim, outro estudo exibiu uma associação entre Mn na água sendo significativamente associada a um desempenho do Quociente de Inteligência (QI) menor em ambos os sexos. Todavia, sendo mais pronunciada em meninas²⁴. Bem como, uma associação positiva entre a exposição ao Mn na infância e a performance de QI, sendo mais forte nas meninas²⁵.

Um estudo demonstrou que os efeitos da exposição ao metal ocorriam apenas como mistura, mas não com cada elemento individualmente. Isso porque foi exibida uma associação entre o índice de mistura de metais e aprendizagem visuoespacial em meninas. Além disso, essa exposição foi associada à aprendizagem mais lenta e impulsionada por manganês e cobre²⁶.

Amostras com adultos

Para esse grupo, nenhuma diferença foi visualizada para a exposição de manganês, apenas para os demais metais. Apesar disso, as mulheres tiveram concentrações mais altas de manganês do que os homens²⁷. Bem como, outro estudo apontou que a concentração sanguínea de manganês não foi significativamente associada com a força de preensão, um marcador da função neuromotora. Apesar de serem encontradas associações da força de preensão maior nos homens²⁸.

Amostras com idosos

Em idosos com aproximadamente 60 anos, o aumento das concentrações sanguíneas de todos os metais foi associado a uma diminuição no desempenho cognitivo geral e nas pontuações do *Animal Fluency Test* e *Digit Symbol Substitution Test*. Em homens, essas associações negativas foram mais significativas²⁹. Por outro lado, em idosos com 65 anos ou mais, ocorreu interações entre os sexos e sintomas depressivos na ingestão de minerais, exceto para o manganês e sódio³⁰.

Tabela 3 - Resumo dos efeitos específicos do Mn em cada sexo.

Autor (Ano)	Efeitos no sexo feminino	Efeitos no sexo masculino	Efeitos em ambos os sexos	Sem significância estatística
Andiarena et al. ²¹ (2020)				X
Broberg et al. ²³ (2019)	X			
Galarneau et al. ²⁷ (2022)	X			
Gbemavo & Bouchard ²⁸ (2021)				X
Irizar et al. ¹⁵ (2021)	X			
Kullar et al. ²⁴ (2019)	X			
Laouuali et al. ²⁹ (2022)			X	
Rahman et al. ²⁰ (2021)				X
Rechtman et al. ²⁶ (2020)	X			
Rokoff et al. ¹⁸ (2022)	X			

Autor (Ano)	Efeitos no sexo feminino	Efeitos no sexo masculino	Efeitos em ambos os sexos	Sem significância estatística
Schullehner et al. ²² (2020)			X	
Shih et al. ¹⁹ (2021)		X		
Signes-Pastor et al. ¹⁶ (2019)	X			
Nguyen et al. ³⁰ (2019)				X
Yamamoto et al. ¹⁷ (2019)			X	
Zhou et al. ²⁵ (2020)	X			

Fonte: autoria própria.

Mecanismos que explicam a associação entre Mn e efeitos sexo-específicos

Amostras com pares de mães e filhos

No grupo de amostras com pares de mães e filhos, os principais mecanismos descritos foram: a) os polimorfismos genéticos SCL30A10 e SLC39A8 ^{15, 18}; b) os transportadores ZIP14 e ZnT10 que eram aumentados em ratos machos, aumentando a excreção de Mn ¹⁵; c) heterogeneidade, estrutura e função da placenta; d) taxas de absorção e excreção de metais nos fetos ²⁰; e) estresse oxidativo ou evitar a formação de radicais livres, dependendo do nível de Mn ^{16, 17, 19}; f) perturbação nos processos de armazenamento de energia e adipogênese ¹⁹; g) dimorfismo sexual ¹⁹; h) fator de crescimento semelhante à insulina ¹⁹.

Amostras com crianças e adolescentes

Neste grupo de estudo, os mecanismos descritos foram as etapas de absorção e excreção ^{20, 24}. Bem como, a interação com hormônios e neurotransmissores que poderiam influenciar nos efeitos entre sexos ²⁰. Os polimorfismos genéticos SLC30A10 e SLC39A8 também foram mencionados neste grupo amostral ^{23, 24}. Bem como, que o sexo feminino tendia a ser geneticamente menos eficiente na regulação do Mn ²². O mesmo foi confirmado por outro estudo que explicou que os polimorfismos de nucleotídeo único em transportadores de Mn

influenciam os efeitos sexo-específicos ²⁵.

Outro importante fator que pode influenciar os efeitos específicos no sexo é a concentração de ferro (Fe), pois quando o indivíduo apresenta níveis elevados de Mn, geralmente os de Fe estão reduzidos ²⁴. O dimorfismo sexual do cérebro é também descrito, pois a exposição ao metal durante a adolescência pode afetar os processos de maturação cerebral ²⁶.

Amostras com adultos

As mulheres apresentaram maiores concentrações urinárias de certos metais, e isso pode ser compreendido pelo nível reduzido de creatinina neste sexo ²⁷. Outro fator que pode influenciar são as matrizes biológicas utilizadas nos estudos, tomando como exemplo, o cabelo é considerado o melhor biomarcador de exposição ao manganês no sangue ²⁸.

Amostras com idosos

O Mn apresenta vários mecanismos que podem diferir entre o sexo, como: estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, desregulação da autofagia, acúmulo de metabólitos tóxicos intracelulares e apoptose ²⁹. Outros processos que também influenciam as diferenças entre sexos são as contribuições genéticas e o sistema de serotonina na depressão, que podem ser mais aparentes em mulheres ³⁰. O resumo dos resultados pode ser visualizado na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados encontrados nos artigos que avaliam a neurotoxicidade do Mn e os efeitos sexo-específicos.

Autor e Ano	País	Amostra	Efeitos do Mn sexo-específicos	Mecanismos
Andiarena et al. ²¹ (2020)	Espanha	N = 304 crianças de 4 anos	O efeito foi negativo para os meninos em relação às escalas cognitivas. Para a escala motora, o efeito foi negativo para as meninas. Porém sem significância estatística	Mecanismos de absorção e excreção, interação com hormônios e neurotransmissores

Autor e Ano	País	Amostra	Efeitos do Mn sexo-específicos	Mecanismos
Broberg et al. ²³ (2019)	Itália	N = 645 crianças de 11 a 14 anos de idade.	Nas meninas foi observada a relação em forma de U entre Mn e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). Como, uma relação positiva entre Mn no solo e maior pontuação para problemas neurocomportamentais, cognitivos e desatenção. As meninas apresentaram genótipos de alta atividade da SLC39A8 e redução da SLC30A10	Polimorfismos genéticos dos transportadores de Mn SCL30A10 e o SLC39A8
Galarneau et al. ²⁷ (2022)	Canadá	N = 794 amostras urinárias de homens e mulheres	As mulheres tiveram concentrações urinárias mais altas de alumínio, cromo, cobalto e manganês do que os homens	Nas mulheres há menor concentração de creatinina, aumentando a absorção de manganês nesse sexo
Gbemavo & Bouchard ²⁸ (2021)	Estados Unidos	N = 6.199 participantes adultos, sendo 3.091 mulheres e 3.108 homens	A média da força de preensão e a concentração mediana de manganês foram maiores em homens do que nas mulheres	As matrizes biológicas adequadas como biomarcadores de exposição
Irizar et al. ¹⁵ (2021)	Espanha	N = 839 pares de mães e filhos	A exposição ao Mn durante a gravidez foi associada a maiores pontuações nas escalas verbal e cognitiva em meninas Foi observada uma relação positiva e linear nas meninas, o que poderia se enquadrar na faixa de concentração benéfica de Mn	Os polimorfismos genéticos do transportadores de Mn SCL30A10 e SLC39A8

Autor e Ano	País	Amostra	Efeitos do Mn sexo-específicos	Mecanismos
Kullar et al. ²⁴ (2019)	Canadá	N = 630 crianças, sendo 302 meninos e 328 meninas com idade entre 5 a 13 anos	As pontuações de desempenho de QI foram mais altas em meninos. Níveis mais altos de Mn foram associados com escores mais baixos para ambos os sexos, sendo mais significativa em meninas. As concentrações de referências para as meninas foram baixas, podendo refletir o aumento da sensibilidade em garotas.	O status de ferro, polimorfismos e a cinética
Laouali et al. ²⁹ (2022)	Estados Unidos	N = 1.777 adultos de aproximadamente 60 anos	Foi observada associações negativas mais fortes nos homens e associações ligeiramente positivas nas mulheres. O aumento das concentrações sanguíneas de todos os metais foi associado a um desempenho cognitivo mais baixo em homens, enquanto as associações em mulheres foram positivas	Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, desregulação da autofagia, acúmulo de metabólitos tóxicos intracelulares e apoptose. O excesso de manganês pode prejudicar a atividade da MnSOD, levando ao estresse oxidativo e disfunção mitocondrial
Rahman et al. ²⁰ (2021)	Estados Unidos	N = 1.423 pares de mães e bebês	Nas análises estratificadas por sexo, as associações não tiveram significância estatística.	Possíveis explicações sobre efeitos sexo-específicos podem ser dadas pela heterogeneidade na estrutura e função da placenta, como diferenças na toxicocinética

Autor e Ano	País	Amostra	Efeitos do Mn sexo-específicos	Mecanismos
Rechtman et al. ²⁶ (2020)	Itália	N = 188 participantes de 10 a 14 anos de idade	Foi observado uma associação positiva entre o índice de mistura de metais e aprendizagem visuoespacial em meninas, e uma associação negativa entre o índice de mistura de metais e a aprendizagem visuoespacial em meninos. Nas meninas, a exposição à mistura metálica foi associada à aprendizagem visuoespacial mais lenta e impulsionada por Mn e Cu	Associações sexo-específicas podem surgir do desenvolvimento dimórficos do cérebro, mediado por cromossomos sexuais, hormônios esteroides gonadais e outros fatores epigenéticos
Rokoff et al. ¹⁸ (2022)	Estados Unidos	N = 468 pares de mães e bebês	O Mn pré-natal foi diretamente associado a Escala de Classificação de Conners e a Escala de Avaliação de Professores de Conners Ansioso-Tímido para meninas e associado negativamente para meninos no meio da infância	Varição genética nos genes transportadores de Mn SLC30A10 e SLC39A8
Schullehner et al. ²² (2020)	Dinamarca	N = 643.401 crianças nascidas entre 1992 e 2007	As associações com o subtipo TDAH - Desatento foram mais fortes e estatisticamente significativas em ambos os sexos	Um provável mecanismo seria o sexo feminino em ser geneticamente menos eficiente para regulação do Mn
Shih et al. ¹⁹ (2021)	Estados Unidos	N = 125 pares de mães e bebês	As concentrações de cádmio e manganês no sangue materno não foram associadas aos resultados do parto. Porém, os bebês do sexo masculino tiveram uma exposição pré-natal maior ao Mn. Foram observadas interações sinérgicas e antagônicas do Mn com outros metais	Estresse oxidativo, perturbação do mecanismo envolvido no armazenamento de energia adipogênese, dimorfismo sexual do hormônio do crescimento, o fator de crescimento semelhante à insulina e produtos químicos ambientais

Autor e Ano	País	Amostra	Efeitos do Mn sexo-específicos	Mecanismos
Signes-Pastor et al. ¹⁶ (2019)	Estados Unidos	N = 989 pares de mães e filhos	O Mn foi associado positivamente com o perímetro cefálico do recém-nascido com menores concentrações e negativamente associado em maiores concentrações, especialmente entre bebês do sexo feminino. A concentração de Mn por unha foi associada a um aumento do perímetro cefálico dos recém-nascidos	O Mn, como nutriente, pode minimizar a formação de radicais livres e proteger contra danos oxidativos durante a gravidez e, portanto, o crescimento fetal
Nguyen et al. ³⁰ (2019)	Japão	N = 1.423 indivíduos com 65 anos ou mais	Não houve diferença entre a ingestão mineral em participantes do sexo masculino com ou sem sintomas depressivos	Contribuições genéticas do transportador de serotonina na depressão e o processo de alguns sistemas de serotonina
Yamamoto et al. ¹⁷ (2019)	Japão	N = 13.490 pares de mães e filhos	Nos bebês do sexo masculino, o risco de pequeno para idade gestacional foi maior quando o nível de Mn era menor. O perímetro cefálico do bebê reduziu em relação com a redução no nível de Mn no sangue materno, em ambos os sexos	Os fetos do sexo masculino podem ser mais susceptíveis devido a diminuição dos mecanismos de defesa antioxidante
Zhou et al. ²⁵ (2020)	China	N = 296 crianças com idade escolar	Foi observada associação positiva entre a exposição ao Mn na infância e a performance de QI infantil mais alto em meninas	Os polimorfismos de nucleotídeo único em transportadores de Mn

Fonte: autoria própria.

Efeitos neurotóxicos e influenciados pelo sexo de outros metais

Na pesquisa, alguns trabalhos realizaram análise não apenas com o Mn, mas com outros

metais, e até com a mistura destes. Tomando como exemplo, o aumento das concentrações sanguíneas dos metais analisados, chumbo (Pb), cádmio (Cd) e Mn, foram associados a um desempenho cognitivo mais baixo em homens ²⁹. Assim como, uma associação negativa foi observada entre o índice de mistura de metais (Mn, Pb, cromo e cobre) e aprendizagem visuoespacial em meninos ²⁶. No sexo feminino, foi encontrada correlação negativa entre ingestão de minerais e sintomas depressivos, para o potássio (K), magnésio (Mg), cálcio (Ca), fósforo (P), zinco (Zn), Fe e cobre (Cu) ³⁰.

Os níveis de Pb foram maiores em meninos do que em meninas, porém com concentrações baixas ²³. Ao contrário, o arsênio (As) também apresentou efeitos específicos de sexo, quando sua concentração elevada nas unhas foi associada com a redução do perímetro cefálico, mas apenas em meninos ¹⁶.

Um trabalho evidenciou que a força de preensão foi maior em homens para alguns metais, como apenas para Pb e mercúrio (Hg). Outra relação foi que a concentração elevada de Pb resultava na força de preensão mais fraca em mulheres ²⁸. Essa última associação foi semelhante ao estudo que mostrou redução do perímetro cefálico, comprimento e peso estavam associados a exposição a Pb, especialmente em lactentes do sexo feminino ¹⁶. Ainda sobre o Pb, foram descobertas associações entre esse metal e resultados adversos no nascimento, como o perímetro cefálico, principalmente em bebês do sexo masculino ¹⁹.

Outros efeitos variam com o grupo de exposição, pois a exposição neonatal de Cd foi negativamente associada ao QI em crianças do sexo feminino. Todavia, a exposição neonatal a Cd e Cu foi negativamente associada ao QI verbal em meninos ²⁵. Enquanto que outros efeitos sexo-específicos podem ser distintos por meio dos biomarcadores usados, visto que as mulheres tiveram concentrações mais altas de alumínio (Al), Cr, cobalto (Co) e Mn, do que em homens quando os metais foram determinados pela amostra urinária. Ao passo que nas concentrações de metais no ar, foram relatadas níveis elevados de Cr e níquel (Ni) apenas em homens ²⁷.

Discussão

Esta revisão integrativa sobre o estado da arte apontou que a maioria dos efeitos da neurotoxicidade do manganês ocorrem principalmente no sexo feminino ^{15,16,18,23,24,25,26,27} e para o grupo de crianças e adolescentes ^{21,22,23,24,24,26}. Bem como, para o grupo de recém-nascidos ^{15,16,17,18,19,20}.

Essa última relação é consistente com outro trabalho com pares de mães e filhos que encontrou um formato de “U” invertido entre manganês no sangue materno e índices de neurodesenvolvimento em bebês de 6 meses após o nascimento ³¹. Ou seja, concentrações

maiores de Mn no sangue materno estavam associadas positivamente aos escores do teste de desenvolvimento psicomotor, enquanto níveis elevados foram associados com a redução das pontuações do mesmo teste ³¹.

Em outra pesquisa foi observado um decréscimo no desenvolvimento mental e físico significativamente estatístico nas meninas expostas ao Mn nos primeiros 2,5 meses de vida ³². Bem como, os níveis da exposição de Mn pré e pós-natal foram favoravelmente associados com medidas de cognição, memória visuoespacial, verbal e função motora, apenas em meninos ³³.

A grande parte dos estudos dessa revisão envolvendo efeitos da exposição do Mn sobre crianças e adolescentes, exibem implicações sobre o sexo feminino ^{23,24,25,26}. Enquanto os demais não retratam significância estatística ²¹ ou foram observados efeitos em ambos os sexos ²². Esses resultados são coerentes com um estudo envolvendo 287 crianças de 6 a 13 anos que evidenciou uma associação negativa entre a concentração de Mn na água potável e o QI, principalmente no sexo feminino ³⁴. Enquanto isso, nos meninos, os níveis elevados do mesmo metal estavam associados com QI elevado ³⁴.

Para o grupo amostral de adultos, a exposição ao Mn aparentou ser mais adversa para o sexo feminino nesta revisão integrativa ²⁷. O resultado é coerente com um estudo que evidenciou que a média de Mn foi significativamente maior em mulheres ³⁵. Outro achado aponta que a exposição ao Mn estava positivamente associada à aprendizagem verbal e auditiva em mulheres, enquanto os homens tiveram associação positiva entre o contato com o metal e a memória de trabalho ³⁶. No entanto, um grande problema na análise dos efeitos do Mn sobre este grupo amostral é que a maioria dos trabalhos são voltados apenas para os homens e a exposição ocupacional ¹³.

Nesta pesquisa, no grupo amostral de idosos, a exposição aparenta ter mais efeito sobre os homens ²⁹, enquanto o outro artigo selecionado não encontrou diferenças entre sexo para o Mn ³⁰. Outro estudo concorda com o efeito negativo da exposição a esse metal em idosos, pois foi detectada uma associação negativa entre os níveis de Mn e Cu nas amostras de unhas e a função cognitiva. Contudo, nenhuma análise foi realizada sobre os efeitos sexo-específicos ³⁷.

Considerando a influência do sexo sobre os efeitos do Mn, os principais mecanismos descritos nos artigos são os polimorfismos sexuais ^{15,18,23,24,25}, a cinética do Mn no organismo ^{15,20,24,27}, estresse oxidativo ^{16,17,19,29}, dimorfismo sexual ^{19,26}, hormônios ²⁰, neurotransmissores ^{20,30} e o nível de Fe ²⁴.

A proteína ZIP14 (transportador de efluxo SLC30A10) e a proteína ZIP8 (transportador de influxo SLC39A8) são responsáveis pela regulação da homeostase de Mn no SNC ⁸. Assim como, quando existe alguma mutação nessa proteína, maior será o risco para a intoxicação pelo

Mn. Um estudo avaliando os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes desses transportadores nas concentrações de Mn mostrou que um alelo raro apresentava diferença de genótipo entre sexo ³⁸.

Estas mutações nos transportes podem influenciar na concentração desse metal em diferentes sexos, resultando em maior suscetibilidade a intoxicação por Mn ¹³. Outro estudo aponta que as meninas são geneticamente menos eficientes para regular este metal, com consequente efeito adverso do Mn ¹³.

Outra hipótese é o metabolismo do Mn que pode influenciar nos efeitos em diferentes sexos, principalmente pelas taxas de absorção e excreção ¹⁰. Uma revisão aponta que o Fe pode influenciar a homeostase deste metal, pois a deficiência do Fe pode levar a absorção excessiva de Mn ³⁹. Assim, os níveis baixos de Fe em mulheres estão associados com maior absorção de Mn ⁴⁰.

Essa relação entre o Fe pode ser vista em estudos que mostraram concentrações elevadas de Mn no sangue de mulheres em idade fértil, porém com níveis baixos de ferritina ³⁹. Na menopausa, os níveis de Mn foram baixos devido às maiores concentrações de ferritina ³⁹. Todavia, os níveis de Mn aumentaram na gravidez, mostrando a necessidade desse elemento para o crescimento fetal ⁴⁰.

Os neurotransmissores também podem apresentar interferência sobre os efeitos em cada sexo ¹⁰. Os neurônios dopaminérgicos no SNC são sensíveis ao Mn, pois este atua nos transportadores de dopamina. Assim, o Mn pode afetar a expressão de dopamina em várias regiões do cérebro, resultando em alterações no neurocomportamento ⁴¹. Além disso, as vias e o processamento de informações em cérebros femininos são mais suscetíveis ao Mn do que os masculinos ⁴¹. Em modelos animais, as fêmeas tratadas com Mn apresentaram níveis elevados de dopamina e norepinefrina neoestriatais ¹³.

Outro mecanismo é a alteração do sistema endócrino provocado pelo Mn ¹⁰. Um estudo recente apontou uma relação entre o aumento dos níveis de Mn e Cr com sintomas depressivos e a deficiência de testosterona em homens com mais de 50 anos ⁴². Enquanto outro trabalho observou relações não lineares do Mn sanguíneo com a insulina apenas em participantes do sexo masculino ⁴³.

A neurotoxicidade do Mn pode ser resultante da produção de ROS que danifica o SNC ⁴¹. Entretanto, o nosso organismo usa enzimas antioxidantes que evita a ação das espécies reativas de oxigênio (ROS), como a superóxido dismutase dependente de Mn (MnSOD) presente nas mitocôndrias ⁴⁴. Em modelos animais, foram observados maiores níveis de SOD em roedoras fêmeas. Todavia, não foram observadas diferenças na atividade de SOD no córtex

frontal entre os sexos ⁴⁵.

Por último, o mecanismo também citado nos artigos desta revisão foi o dimorfismo sexual. Isso ocorre pelas áreas do cérebro que se desenvolvem de forma distinta entre os sexos sob a influência de hormônios ¹⁰. Uma revisão aponta que tanto o sistema imune, quanto o endócrino, contribuem para o dimorfismo sexual na evolução das doenças. Além disso, a exposição ambiental materna pode resultar em estresse oxidativo, afetando o desenvolvimento do feto e aumentando o risco de doenças de forma distinta em cada sexo ⁴⁶.

Outro estudo mostrou que os hormônios sexuais em níveis elevados podem ativar vias neurais em desenvolvimento de forma sexualmente dimórfica, visto que alterações neurocomportamentais foram observadas no período perinatal após a exposição ao Mn ⁴¹.

Algumas limitações desta revisão foram a estratégia de busca que pode ter sido muito ampla e todos os termos usados não serem encontrados no DeCS. Outra questão, foi o processo de seleção dos artigos através dos critérios estabelecidos que podem ter delimitado a quantidade de resultados. Além de ter sido realizado sobre a percepção subjetiva de apenas um autor. Outro empecilho foi não ter delimitado apenas um grupo amostral ou um tipo de biomarcador, resultando em diferentes dados para avaliação. Um possível viés foi a busca em apenas duas bases de dados, embora as bases usadas forneçam uma quantidade significativa de pesquisas na área da saúde e toxicologia.

Conclusão

Os artigos demonstraram que o sexo pode influenciar a neurotoxicidade do manganês, principalmente em mulheres e nos grupos amostrais de crianças e adolescentes, bem como os dos recém-nascidos. Esse achado pode ser compreendido por essa população ser mais vulnerável ao morar próximo às fábricas que manipulam manganês. Nas amostras com adultos, um artigo apresentou maiores efeitos no sexo feminino. Enquanto em idosos, um estudo mostrou maiores implicações no em homens. Os demais artigos não apresentaram resultados significativamente estatísticos, ou tiveram, porém em ambos os sexos.

Em relação a neurotoxicidade, os artigos abordavam que o Mn poderia alterar o neurodesenvolvimento, resultados no parto (como o perímetro cefálico), desempenho cognitivo, função neuromotora. Bem como, alterar o QI e aumentar o risco para subtipos do TDAH. Os principais mecanismos foram os polimorfismos genéticos, a toxicocinética do Mn, estresse oxidativo, dimorfismo sexual, hormônios, neurotransmissores e a concentração de Fe.

Evidentemente, para compreender os efeitos do Mn em ambos os sexos e quais mecanismos viáveis que possam comprovar esses achados é indispensável a produção de mais

pesquisas. Bem como, estudos analisando os efeitos tanto em modelos animais, quanto em humanos. Esta análise é requerida, pois essa intoxicação ainda não é tão conhecida e pode ser diagnosticada erroneamente com a Doença de Parkinson. Além disso, o tratamento é distinto, visto que os pacientes intoxicados com Mn não respondem a mesma medicação do Parkinsonismo ⁷. Sendo assim, seria possível estabelecer medidas preventivas e terapêuticas para a população mais vulnerável a exposição a este metal.

Referências

1. Afonso JC. Manganês no brasil: descoberta, extração, consumo e comercialização numa perspectiva histórica. *Química Nova* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Jul 26]; 42 (10):1172-1183. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/mwwH356jkhCSdbpsNHtvNLr/?lang=pt>.
2. Suci I, Cosma C, Todică M, Bolboacă SD, Jäntschi L. Analysis of Soil Heavy Metal Pollution and Pattern in Central Transylvania. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2008 [acesso em 2022 Jul 26]; 9 (4):434-453. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/9/4/434>.
3. Chen X, Liu Z, Ge X, Luo X, Huang S, Zhou Y, et al. Associations between manganese exposure and multiple immunological parameters in manganese-exposed workers healthy cohort. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Jul 27]; 59:126454. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0946672X19304018>.
4. Balachandran RC, Mukhopadhyay S, McBride D, Veevers J, Harrison FE, Aschner M, et al. Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Jul 27]; 295 (19):6312-6329. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)48498-5/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)48498-5/fulltext).
5. O'Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Current environmental health reports* [Internet]. 2015 [acesso em 2022 Jul 27]; 2 (3):315-328. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40572-015-0056-x#Abs1>.
6. Roth JA. Correlation between the biochemical pathways altered by mutated parkinson-related genes and chronic exposure to manganese. *Neurotoxicology* [Internet]. 2014 [acesso em 2022 Jul 27]; 44:314-325. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X14001454>.
7. Chen P, Bornhorst J, Aschner MA. Manganese metabolism in humans. *Frontiers In Bioscience-Landmark* [Internet]. 2018 [acesso em 2022 Jul 29]; 23 (9):1655-1679. Disponível em: <https://publishup.uni-potsdam.de/frontdoor/index/index/docId/42743>.
8. Peres TV, Schettinger MRC, Chen P, Carvalho F, Avila DS, Bowman AB, et al. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacology and Toxicology* [Internet]. 2016 [acesso em 2022 Jul 29]; 17 (1):1-20. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40360-016-0099-0#Abs1>.
9. LI J, CEN Y, LI Y. The research advances in the mechanism of manganese-induced neurotoxicity. *Toxin Reviews* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Jul 30]; 38 (1):54-60. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15569543.2018.1486859>.
10. Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, Ballester F. Gender differences in the neurotoxicity of metals in children. *Toxicology* [Internet]. 2013 [acesso em 2022 Jul 29]; 311

(1-2):3-12. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X13001194>.

11. Toronto CE, Remington R. A Step-by-Step Guide to Conducting an Integrative Review [Internet]. 1st ed. Switzerland: Springer Cham; 2020 [acesso em 2022 Jul 30]. 1-106 p. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-37504-1>.
12. CARMO ME, GUIZARDI FL. Desafios da intersectorialidade nas políticas públicas de saúde e assistência social: uma revisão do estado da arte. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* [Internet]. 2017 [acesso em 2022 Jul 31]; 27 (4):1265-1286. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/wcqNQQKzjKH7jM4hyRDCYVc/abstract/?lang=pt>.
13. Gade M, Comfort N, Re DB. Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms. *Environmental Research* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Jul 31]; 201:111558. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121008525>.
14. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Jul 31]; 372 (160):1-36. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160#>.
15. Irizar A, Molinuevo A, Andiarana A, Jimeno-Romero A, Román AS, Broberg K, et al. Prenatal manganese serum levels and neurodevelopment at 4 years of age. *Environmental Research* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Aug 8]; 197:111172. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121004667>.
16. Signes-Pastor AJ, Doherty BT, Romano ME, Gleason KM, Gui J, Baker E, et al. Prenatal exposure to metal mixture and sex-specific birth outcomes in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Environmental Epidemiology* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 8]; 3 (5):1-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6914313/>.
17. Yamamoto M, Sakuraira K, Eguchi A, Yamazaki S, Nakayama SF, Isobe T, et al. Association between blood manganese level during pregnancy and birth size: The Japan environment and children's study (JECS). *Environmental Research* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 8]; 172:117-126. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119300799>.
18. Rokoff LB, Shoaff JR, Coull BA, Enlow MB, Bellinger DC, Korrick SA. Prenatal exposure to a mixture of organochlorines and metals and internalizing symptoms in childhood and adolescence. *Environmental Research* [Internet]. 2022 [acesso em 2022 Aug 10]; 208:112701. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935122000287>.
19. Shih YH, Chen HY, Christensen K, Handler A, Turyk ME, Argos M. Prenatal exposure to multiple metals and birth outcomes: an observational study within the National Children's Study cohort. *Environment international* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Aug 10]; 147:106373. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020323278>.
20. Rahman ML, Oken E, Hivert MF, Rifas-Shiman S, Lin PID, Colicino E, et al. Early pregnancy exposure to metal mixture and birth outcomes – A prospective study in Project Viva. *Environment international* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Aug 9]; 156:106714. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021003391>.
21. Andiarana A, Irizar A, Molinuevo A, Urbietta N, Babarro I, Subiza-Pérez M, et al. Prenatal Manganese Exposure and Long-Term Neuropsychological Development at 4 Years of Age in a Population-Based Birth Cohort. *International journal of environmental research and public health* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Aug 11]; 17 (5):1665. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/5/1665>.
22. Schullehner J, Thygesen M, Kristiansen SM, Hansen B, Pedersen CB, Dalgaard S.

- Exposure to Manganese in Drinking Water during Childhood and Association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide Cohort Study. *Environmental health perspectives* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Aug 8]; 128 (9):097004. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP6391>.
23. Broberg K, Taj T, Guazzetti S, Peli M, Cagna G, Pineda D, et al. Manganese transporter genetics and sex modify the association between environmental manganese exposure and neurobehavioral outcomes in children. *Environment International* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 10]; 130:104908. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019310025>.
24. Kullar SS, Shao K, Surette C, Foucher D, Mergler D, Cormier P, et al. A benchmark concentration analysis for manganese in drinking water and IQ deficits in children. *Environment International* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 11]; 130:104889. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412019305495>.
25. Zhou T, Guo J, Zhang J, Xiao H, Qi X, Wu C, et al. Sex-Specific Differences in Cognitive Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age Children: a Prospective Cohort Study. *Biological Trace Element Research* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 12]; 193:89-99. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-019-01703-9>.
26. Rechtman E, Curtin P, Papazaharias DM, Renzetti S, Cagna G, Peli M, et al. Sex-specific associations between co-exposure to multiple metals and visuospatial learning in early adolescence. *Translational psychiatry* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Aug 12]; 10 (1):1-10. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-01041-8>.
27. Galarneau JM, Beach J, Cherry N. Urinary Metals as a Marker of Exposure in Men and Women in the Welding and Electrical Trades: A Canadian Cohort Study. *Annals of Work Exposures and Health* [Internet]. 2022 [acesso em 2022 Aug 12]; 66:178-91. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/358857469>.
28. Gbemavo MCJ, Bouchard MF. Concentrations of Lead, Mercury, Selenium, and Manganese in Blood and Hand Grip Strength among Adults Living in the United States (NHANES 2011–2014). *Toxics* [Internet]. 2021 [acesso em 2022 Aug 13]; 9 (8):1-13. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2305-6304/9/8/189>.
29. Laouali N, Benmarhnia T, Lanphear BP, Weuve J, Mascari M, Boutron-Ruault MC, et al. Association between blood metals mixtures concentrations and cognitive performance, and effect modification by diet in older US adults. *Environmental Epidemiology* [Internet]. 2022 [acesso em 2022 Aug 9]; 6 (1):1-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8835643/>.
30. Nguyen TTT, Miyagi S, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hara A, Nakamura H, et al. Association between Lower Intake of Minerals and Depressive Symptoms among Elderly Japanese Women but Not Men: Findings from Shika Study. *Nutrients* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 9]; 11 (2):1-13. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/2/389>.
31. Chung SE, Cheong HK, Ha EH, Kim BN, Ha M, Kim Y, et al. Maternal Blood Manganese and Early Neurodevelopment: The Mothers and Children’s Environmental Health (MOCEH) Study. *Environmental health perspectives* [Internet]. 2015 [acesso em 2022 Aug 10]; 123 (7):717-722. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.1307865>.
32. Gunier RB, Arora M, Jerrett M, Bradman A, Harley KG, Mora AM, et al. Manganese in teeth and neurodevelopment in young Mexican–American children. *Environmental Research* [Internet]. 2015 [acesso em 2022 Aug 13]; 142:688–695. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935115300724>.
33. Mora AM, Arora M, Harley KG, Kogut K, Parra K, Hernández-Bonilla D, et al. Prenatal and postnatal manganese teeth levels and neurodevelopment at 7, 9, and 10.5 years in the CHAMACOS cohort. *Environment international* [Internet]. 2015 [acesso em 2022 Aug

13]; 84:39-54. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015300167>.

34. Dion LA, Saint-Amour D, Sauvé S, Barbeau B, Mergler D, Bouchard MF. Changes in water manganese levels and longitudinal assessment of intellectual function in children exposed through drinking water. *NeuroToxicology* [Internet]. 2018 [acesso em 2022 Aug 14]; 64:118-125. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X17301766>.

35. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008–2010. *International journal of hygiene and environmental health* [Internet]. 2017 [acesso em 2022 Aug 14]; 220 (2):341-363. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463916303832>.

36. Viana GFS, Carvalho CF, Nunes LS, Rodrigues JLG, Ribeiro NS, Almeida DA, et al. Noninvasive biomarkers of manganese exposure and neuropsychological effects in environmentally exposed adults in Brazil. *Toxicology letters* [Internet]. 2014 [acesso em 2022 Aug 14]; 231 (2):169-178. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037842741400263X>.

37. Ghazali AR, Kamarulzaman F, Normah CD, Ahmad M, Ghazali SE, Ibrahim N, et al. Levels of metallic elements and their potential relationships to cognitive function among elderly from Federal Land Development Authority (FELDA) settlement in Selangor Malaysia. *Biological trace element research* [Internet]. 2013 [acesso em 2022 Aug 13]; 153 (1):16-21. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-013-9642-7>.

38. Wahlberg K, Arora M, Curtin A, Curtin P, Wright RO, Smith DR, et al. Polymorphisms in manganese transporters show developmental stage and sex specific associations with manganese concentrations in primary teeth. *Neurotoxicology* [Internet]. 2018 [acesso em 2022 Aug 13]; 64:103-109. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X17301912>.

39. Lee BK, Kim Y. Sex-specific Profiles of Blood Metal Levels Associated with MetaleIron Interactions. *Safety and Health at Work* [Internet]. 2014 [acesso em 2022 Aug 15]; 5 (3):113-117. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209379111400047X>.

40. Oulhote Y, Mergler D, Bouchard MF. Sex-and age-differences in blood manganese levels in the US general population: national health and nutrition examination survey 2011–2012. *Environmental Health* [Internet]. 2014 [acesso em 2022 Aug 15]; 13 (1):1-10. Disponível em: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-069X-13-87>.

41. Bauer JA, Henn BC, Austin C, Zoni S, Fedrighi C, Cagna G. Manganese in teeth and neurobehavior: Sex-specific windows of susceptibility. *Environment International* [Internet]. 2017 [acesso em 2022 Aug 15]; 108:299-308. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412017308991>.

42. Rotter I, Wiatrak A, Rył A, Kotfis K, Ciosek Z, Laszczynska M, et al. The Relationship between Selected Bioelements and Depressiveness Associated with Testosterone Deficiency Syndrome in Aging Men. *Medicina* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Aug 16]; 56 (3):1-11. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/3/125>.

43. Yang J, Yang A, Cheng N, Huang W, Huang P, Liu N, et al. Sex-specific associations of blood and urinary manganese levels with glucose levels, insulin resistance and kidney function in US adults: National health and nutrition examination survey 2011–2016. *Chemosphere* [Internet]. 2020 [acesso em 2022 Aug 16]; 258:1-10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653520311334>.

44. Bresciani G, Cruz IBM, González-Gallego J. Manganese Superoxide Dismutase and Oxidative Stress Modulation. *Advances in clinical chemistry* [Internet]. 2015 [acesso em

2022 Aug 16]; 68:87-130. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065242314000109>.

45. Ruszkiewicz JA, Miranda-Vizuete A, Tinkov AA, Skalnaya MG, Skalny AV, Tsatsakis A, et al. Sex-specific differences in redox homeostasis in brain norm and disease. *Journal of Molecular Neuroscience* [Internet]. 2019 [acesso em 2022 Aug 17]; 67 (2):312-342. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12031-018-1241-9>.

46. Al-Gubory KH. Multiple exposures to environmental pollutants and oxidative stress: Is there a sex specific risk of developmental complications for fetuses?. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* [Internet]. 2016 [acesso em 2022 Aug 17]; 108 (4):351-364. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdrc.21142>.

ANEXO

ANEXO 1 - Normas da revista científica de escolha para publicação - Revista Cadernos de Saúde Pública.

As normas da revista podem ser acessadas em:

<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/instrucao-para-autores>;

<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/passo-a-passo>.

INSTRUÇÃO PARA AUTORES

1. CSP ACEITA TRABALHOS PARA AS SEGUINTE SEÇÕES

1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras).

1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva. Sua publicação é acompanhada por comentários críticos assinados por renomados pesquisadores, convidados a critérios das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações).

1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras.

1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações). São priorizadas as revisões sistemáticas, que devem ser submetidas em inglês. São aceitos, entretanto, outros tipos de revisões, como narrativas e integrativas. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como, por exemplo, o PROSPERO. O Editorial 32(9) discute sobre as revisões sistemáticas (Leia mais).

1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada (máximo 8.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais). O Editorial 29(6) aborda a qualidade das informações dos ensaios clínicos.

1.6 – Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados, métodos qualitativos ou instrumentos de aferição epidemiológicos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações) (Leia mais).

1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica com abordagens e enfoques diversos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa. Para informações adicionais sobre diagramas causais, ler o Editorial 32(8).

1.8 – Comunicação Breve: relato de resultados de pesquisa que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações).

1.9 – Cartas: Comentário crítico sobre conteúdo de artigo científico publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras). (máximo de 700 palavras).

1.10 – Resenhas: crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As Resenhas devem conter título e referências bibliográficas. As informações sobre o livro resenhado devem ser apresentadas no arquivo de texto.

2. NORMAS PARA ENVIO DE ARTIGOS

2.1 – CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 – Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3 – Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4 – Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5 – A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 6 (Passo a passo).

2.6 – Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. PUBLICAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

3.1 – Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do

ensaio clínico.

3.2 – Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados com base em orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3 – As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- Clinical Trials
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Netherlands Trial Register (NTR)
- UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

4.1 – Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 – Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 – No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. CONFLITO DE INTERESSES

5.1 – Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. COLABORADORES E ORCID

6.1 – Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 – Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado

em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada; 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3 – Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4 – Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação Cadernos de Saúde Pública o direito de primeira publicação.

7. AGRADECIMENTOS

7.1 – Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. REFERÊNCIAS

8.1 – As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (por exemplo: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas, quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página.

8.2 – Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 – No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (por exemplo: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. NOMENCLATURA

9.1 – Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. ÉTICA E INTEGRIDADE EM PESQUISA

10.1 – A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e 2013), da Associação Médica Mundial.

10.2 – Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3 – O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

10.4 – CSP é filiado ao COPE (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia o Editorial 34(1).

PASSO-A-PASSO

1. PROCESSO DE SUBMISSÃO ONLINE

1.1 – Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/>.

1.2 – Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo *e-mail*: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

1.3 – Inicialmente, o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em “Cadastre-se” na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em “Esqueceu sua senha?”.

1.4 – Para os novos usuários, após clicar em “Cadastre-se” você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

2. ENVIO DO ARTIGO

2.1 – A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos. O autor

deve acessar a seção “Submeta seu texto”.

2.2 – A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas essas normas.

2.3 – Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

2.4 – Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es), respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um e o respectivo número de registro no ORCID (<https://orcid.org/>). Não serão aceitos autores sem registro. O autor que cadastrar o artigo, automaticamente será incluído como autor do artigo e designado autor de correspondência. A ordem dos nomes dos autores deverá ser estabelecida no momento da submissão.

2.5 – Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

2.6 – O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1MB.

2.7 – O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

2.8 – O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

2.9 – Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em “Transferir”.

2.10 – Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

2.11 – Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em “Finalizar Submissão”.

2.12 – Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão, o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP no endereço: cadernos@ensp.fiocruz.br ou cadernos@fiocruz.br.

3. ACOMPANHAMENTO DO PROCESSO DE AVALIAÇÃO DO ARTIGO

3.1 – O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

3.2 – O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito pelo sistema SAGAS.

4. ENVIO DE NOVAS VERSÕES DO ARTIGO

4.1 – Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* “Submeter nova versão”.

5. PROVA DE PRELO

5.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>). Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site*: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

5.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo

5.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições).

5.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica).

5.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração

de Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica), o autor de correspondência também deverá assinar o documento de Aprovação da Prova de Prelo e indicar eventuais correções a serem feitas na prova.

5.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito selecionando o autor e a declaração correspondente.

5.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:

5.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções.

5.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF.

5.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.

5.3 – Após inserir a documentação assinada e as correções, deve-se clicar em “Finalizar” e assim concluir a etapa.

5.4 – As declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema (<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>) no prazo de 72 horas.

6. PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Para a preparação do manuscrito, os autores deverão atentar para as seguintes orientações:

6.1 – O título completo (no idioma original do artigo) deve ser conciso e informativo, e conter, no máximo, 150 caracteres com espaços.

6.2 – O título corrido poderá ter o máximo de 70 caracteres com espaços.

6.3 – As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde BVS.

6.4 – Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenhas, Cartas, Comentários ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaços. Visando a ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de

qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do Resumo para os idiomas a serem publicados. Não são aceitos equações e caracteres especiais (por exemplo: letras gregas, símbolos) no Resumo.

6.4.1 – Como o Resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração (Leia mais).

6.5 – Equações e Fórmulas: as equações e fórmulas matemáticas devem ser desenvolvidas diretamente nos editores (Math, Equation, Mathtype ou outros que sejam equivalentes). Não serão aceitas equações e fórmulas em forma de imagem.

6.6 – Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaços.

6.7 – Quadros. Destina-se a apresentar as informações de conteúdo qualitativo, textual do artigo, dispostas em linhas e/ou colunas. Os quadros podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidos em arquivo text: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document TEXT). Cada dado do quadro deve ser inserido em uma célula separadamente, ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.8 – Tabelas. Destina-se a apresentar as informações quantitativas do artigo. As tabelas podem ter até 17cm de largura, com fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas. Ou seja, não incluir mais de uma informação dentro da mesma célula.

6.9 – Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: mapas, gráficos, imagens de satélite, fotografias, organogramas, e fluxogramas. As Figuras podem ter até 17cm de largura. O arquivo de cada figura deve ter o tamanho máximo de 10Mb para ser submetido, devem ser desenvolvidas e salvas/exportadas em formato vetorial/editável. As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

6.9.1 – Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato

vetorial não serão aceitos.

6.9.2 – Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.3 – As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

6.9.4 – Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

6.9.5 – Formato vetorial. O desenho vetorial é originado com base em descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

6.10 – Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

6.11 – CSP permite a publicação de até cinco ilustrações (Figuras e/ou Quadros e/ou Tabelas) por artigo. Ultrapassando esse limite os autores deverão arcar com os custos extras. Figuras compostas são contabilizadas separadamente; cada ilustração é considerada uma figura.