



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

NINA ARAÚJO BARBOSA CORRÊA

**EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS E O PARKINSONISMO EM USUÁRIOS DE
CATINONAS SINTÉTICAS**

BRASÍLIA, 2023

NINA ARAÚJO BARBOSA CORRÊA

**EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS E O PARKINSONISMO EM USUÁRIOS DE
CATINONAS SINTÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso da
Graduação em Farmácia da Faculdade de
Ceilândia, da Universidade de Brasília,
como parte dos requisitos necessários para
aprovação em Trabalho de Conclusão de
Curso e obtenção da outorga de grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Vivian da Silva Santos

BRASÍLIA, 2023

NINA ARAÚJO BARBOSA CORRÊA

**EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS E O PARKINSONISMO EM USUÁRIOS DE
CATINONAS SINTÉTICAS**

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa, Dra. Vivian da Silva Santos
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Msc. Ettore Ferrari Júnior
(Instituto de Criminalística - Polícia Civil do Distrito Federal)

Esp. Elaine dos Santos Matos de Oliveira
(Pós-Graduada em Farmácia Clínica Hospitalar)

BRASÍLIA, 2023

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
INTRODUÇÃO	
REVISÃO DE LITERATURA	
CATINONAS SINTÉTICAS	
MANGANÊS	
PARKINSONISMO	
A RELAÇÃO DA EFEDRONA COM O PARKINSONISMO	
OBJETIVOS	
OBJETIVO GERAL	
OBJETIVO ESPECÍFICO	
JUSTIFICATIVA	
METODOLOGIA	
RESULTADOS	
DISCUSSÃO.....	
CONCLUSÃO	
BIBLIOGRAFIA	

Resumo

A efedrina é um fármaco produzido em 1928 e inserida no mercado como medicamento antidepressivo, que posteriormente foi utilizada como protótipo para a síntese de outras estruturas químicas como a efedrona/metcatinona dentro da denominação catinonas sintéticas, das Novas Drogas Psicoativas, devido ao desvirtuamento de sua indicação inicial e que hoje é utilizado de forma abusiva e recreativa, através de manipulações clandestinas e aplicações intravenosas da Efedrona. Além dos efeitos psicoativos de estimulação do Sistema Nervoso Central foram documentados o desenvolvimento de sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson em usuários dessa substância como: distúrbio de postura; dificuldades na fala e falha no controle de movimentos motores simples do dia a dia. Dessa maneira, o intuito desse estudo foi investigar a relação e a influência da Efedrona com os efeitos tóxicos de Mn no Sistema Nervoso e o quadro de Parkinsonismo apresentados pelos usuários da droga. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa sobre a associação do Manganês com o uso recreativo de catinonas sintéticas, pesquisados em duas bases de dados (Web of Science e PubMed), com uso dos descritores “Manganese” e Ephedrone” e trabalhos publicados entre 2013 a 2023, resultando em 15 artigos incluídos para os resultados. Como critérios de inclusão foram utilizados: artigos que apresentem dados originais sobre Mn e Parkinson em usuários de catinonas sintéticas considerando os níveis de evidência até 3B. Resultados: Foram analisados 4 estudos longitudinais e 11 estudos de caso-controle em que foi mostrado os danos motores persistentes e as respectivas dosagens de Mn no organismo de usuários ativos e ex-usuários e por quanto tempo ainda persistia tais danos após o desmame da droga, em caso de ex-usuários. Discussão: Foi possível comparar os efeitos da intoxicação em movimentos comuns motores e nas dosagens do metal Mn no plasma sanguíneo. Ademais, foi mostrado a permanência da falha motora mesmo com a diminuição da concentração do Mn, visto que esse diminui com o tempo sem o uso da Efedrona. Conclusão: Há relação entre o uso da droga e o aumento de Mn no sangue, em conjunto com os sintomas da doença de Parkinson, visto que os danos motores aparecem com cerca de 6 meses de uso da droga e pode persistir indefinidamente, ao contrário do Mn, que não persiste em grandes concentrações por longo tempo sem que o indivíduo esteja fazendo uso da Catinona.

Palavras-chaves: Manganês, Neurotoxicidade, Efedrona, Parkinsonismo, Catinonas sintéticas

Abstract

Ephedrine is a drug produced in 1928 and placed on the market as an antidepressant drug, which was later used as a prototype for the synthesis of other chemical structures such as ephedrone/methcathinone within the designation synthetic cathinones, of the New Psychoactive Drugs, due to the distortion of its initial indication and which today is used abusively and recreationally, through clandestine manipulations and intravenous applications of ephedrone. In addition to the psychoactive effects of stimulation of the Central Nervous System, the development of symptoms similar to those of Parkinson's disease in users of this substance have been documented, such as: posture disorder; speech difficulties and failure to control simple motor movements in everyday life. Thus, the aim of this study was to investigate the relationship and influence of ephedrone with the toxic effects of Mn on The Nervous System and the picture of Parkinsonism presented by users of the drug. Methodology: This is an integrative review on the Association of manganese with the recreational use of synthetic cathinones, researched in two databases (Web of Science and PubMed), using the descriptors "Manganese" and Ephedrone" and published works between 2013 and 2023, resulting in 15 articles that were included for the results. As inclusion criteria were used: articles that present original data on Mn and Parkinson in users of synthetic cathinones considering levels of evidence up to 3B. Results: 4 longitudinal studies were analyzed in addition to 11 case-control studies in which it was shown the persistent motor damage and the respective dosages of Mn in the body of active users and former users and how long such damage still persisted after weaning from the drug, in case of former users. Discussion: it was possible to compare the effects of intoxication on common motor movements and MN metal dosages in blood plasma. In addition, the permanence of motor failure even with the decrease in MN concentration was shown, since it decreases with time without the use of ephedrone. Conclusion: there is a relationship between the use of the drug and the increase in Mn in the blood, together with the symptoms of Parkinson's disease, since motor damage appears within about 6 months of drug use and can persist indefinitely, unlike Mn, which does not persist in large concentrations for a long time without the individual is using cathinone.

Keywords: manganese, neurotoxicity, ephedrone, Parkinsonism, synthetic cathinones

LISTA DE ABREVIATURAS

NPS - Novas Substâncias Psicoativas

EMCDDA - Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência

SNC - Sistema Nervoso Central

Mn – Manganês

Khat - *Catha edulis*

UE - União Europeia

TNF - Fator de Necrose Tumoral

DP - Doença de Parkinson

GABA - Ácido γ -aminobutírico

TH - Tirosina hidroxilase

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

LBs - Corpos de Lewy

LNs - Neuritos de Lewy

ATP - Adenosina Trifosfato

UPDRS3 - Escola Motora Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

UNODC - United Nations Office on Drugs and Crime

1. Introdução

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa, estando entre as mais comuns, afetando sistema nervoso central, prevalentemente em idosos acima de 80 anos (Gonzales, 2015). Nessa desordem, as células da substância negra se degeneram, produzindo menos dopamina e prejudicando as conexões celulares basais, já que esse neurotransmissor é produzido nos corpos celulares da substância negra e liberada no estriado para auxiliar e dar coordenação às funções motoras, comportamentais, aprendizagem, cognição, humor e sono (Saad Latif, 2021).

Dessa maneira, é esperado que a falta do neurotransmissor deixe os movimentos desordenados, provocando o tremor, a bradicinesia – movimentos mais lentos, já que o seu responsável – dopamina – está em prejuízo de formação. Esses efeitos e sinais foram também observados em estudos com efedrina e manganês, em que injeções diárias da droga resultam em concentrações altas desse metal no cérebro (Sanotsky, 2020).

A Efedrona, ou também chamada de Methcathinone, é uma precursora das NPS (Novas Substâncias Psicoativas), em que está constantemente sujeita a mudanças estruturais para contornar a legislação e continuar a ser vendida como um novo atrativo ou uma novidade para os consumidores. Essa está inserida na classe de Catinonas sintéticas e foi a primeira droga a ser sintetizada em 1928 e comercializada em meados de 1948 como antidepressiva. A partir de então deu origem a outras drogas dessa classe com estruturas semelhantes umas as outras, e fazendo-se tornar a segunda maior classe de substâncias controladas pelo EMCDDA (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência).

Ademais, os efeitos dessa classe são comparados aos da cocaína, ocorrendo no Sistema Nervoso Central (SNC) e altas dosagens dessas drogas podem facilitar a permeabilidade na barreira hematoencefálica, já que essa não é tão permeável quando comparado com outras classes de drogas.

Entretanto, foi observado que a intoxicação por Efedrona quando somada ao Manganês, devido ao permanganato de Potássio nas formulações, possuem como alvo as células gliais, para realizar o sequestro de metais e para ativação de vias de sinalização inflamatória que vão danificando os neurônios, até total comprometimento. Além disso, os padrões neuropatológicos relatados em muitas literaturas sobre o envenenamento crônico de Mn, incluem a perda de células nervosas, especialmente marcado no segmento medial, diminuição proeminente das fibras mielinadas e proliferação moderada de astrócitos (Sanotsky, 2020).

Com isso, o presente estudo objetiva revisar a literatura sobre o tema, sintetizando o tema abordado como método de evidência. A presente revisão integrativa pretende abordar a “Associação entre exposição ao Manganês e o parkinsonismo em usuários de Catinonas sintéticas”, considerando os males desse metal em alta quantidade na corrente sanguínea, assim como as vias de síntese dessa classe de drogas que o precede e sua intoxicação.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Catinonas Sintéticas

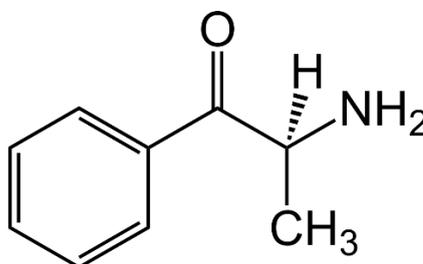


Figura 1 – Estrutura molecular de Catinona

A Catinona é um estimulante semelhante à anfetamina, sendo derivada da planta *Catha edulis* (khat). A planta khat é um arbusto que cresce no leste da África e na Península Arábica. Durante séculos, as pessoas dessas regiões costumavam mastigar as folhas dessa planta devido ao seu efeito estimulante permitiu que a substância Catina fosse isolada em 1930, demonstrando ter a mesma estrutura química da d-norpseudoefedrina, o alcaloide psicoativo presente nas espécies de *Ephedra*. Essa planta khat se espalhou de forma considerável nas últimas duas décadas para fora da área de comum uso tradicional como consequência do influxo de imigrantes de origem africana e iemenita para o Reino Unido. Nesse fator, a internet foi um importante meio de aquisição dessa planta, facilitando a compra, venda e propagação de informações sobre tal (Kelly, 2011).

Além disso, as folhas de khat precisam ser consumidas logo após serem colhidas, já que sua degradação é rápida através da formação de um dímero de pirazina. Entretanto, também existe uma folha conhecida como ‘graba’, em que é mais seca e retém um teor mais alto de catinona. Dessa forma, a vida útil do produto a ser consumido tende a ser estendida.

Assim, juntamente dessa classe entre os anos de 1930 e 1940, a Efedrina foi desenvolvida pela empresa farmacêutica norte-americana Parke Davis como um potencial estimulante do sistema nervoso central (SNC) usada como antidepressivo eficiente e abrindo portas para outras drogas com estruturas semelhantes nessa classe (Sanotsky, 2020). Esse uso clínico recorrente abriu as portas para o uso da Bupropiona como antidepressivo também em 1980 (Kelly, 2011).

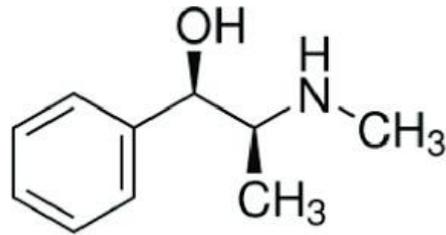


Figura 2 – Estrutura molecular da Efedrona

Ademais, o abuso da metacatinona ('Jeff') passou a ser de forma generalizada na URSS a partir da década de 1970 e posteriormente nos EUA no início da década de 1990. Levando, em 1994, a metacatinona a ser adicionada ao Anexo I da Convenção das Nações Unidas sobre Substâncias Psicotrópicas. Esse fato é interessante visto que, em 2008, de aproximadamente 13 novas substâncias psicoativas notificadas ao sistema europeu como alerta, 6 delas eram

derivados da Catinona. Esse sistema de alerta de drogas Europeu é o chamado EMCDDA (Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência) em que acompanha a evolução do fenômeno da droga na Europa; acompanha as respostas encontradas para os problemas ligados à droga; avalia os riscos de novas substâncias psicoativas; responsável por um sistema de alerta rápido sobre novas substâncias psicoativas e também desenvolve ferramentas e instrumentos para ajudar os países da União Europeia a acompanhar e a avaliar as suas próprias políticas nacionais e europeias (European Union, 2022).

Com toda a informação que avaliam e propiciam, a EMCDDA fornece evidências e análises científicas independentes sobre todos os aspectos da ameaça da droga para os indivíduos e sociedade. Assim, contribui para as políticas internas da UE e protege os seus cidadãos dos danos relacionados as drogas para com suas vidas individuais e em sociedade, já que informa tanto sobre a substância sintética quanto a toxicodependência e suas consequências (European Union, 2022).

As drogas sintéticas são aquelas produzidas a partir de uma ou várias substâncias químicas psicoativas que provocam alucinações nos seres humanos por estimular ou deprimir o sistema nervoso central. Possibilitando que uma pessoa veja, ouça e sinta algo sem que haja estímulo por perto para tais sensações. Acredita-se que essas drogas são menos prejudiciais ao organismo e que não favorecem uma dependência, porém, elas agem da mesma forma que as drogas tradicionais trazendo inúmeros malefícios ao organismo. Podem ser utilizadas sob as formas de injeção, comprimido ou pó, variando seus efeitos e seus prejuízos de acordo com a substância que foi utilizada. Dentre as drogas sintéticas encontra-se: anfetaminas, LSD, GHB, ecstasy, anabolizantes, ice, quetamina, inalantes, efedrina e poppers.

Visto que a Efedrona é uma catinona sintética usada de forma abusiva é importante citar os processos inflamatórios nas áreas cerebrais que exibem degeneração terminal, e que a ativação glial participa de eventos que induzem os danos neurais, já que a neuroinflamação crônica eleva os níveis de citocinas derivadas da glia que exercem efeitos neurotóxicos (Angoa-Perez et al., 2017). Nesse caso, é desencadeado uma excitose exacerbada de glutamato de astrócitos, sendo este processo dependente da produção de fator de necrose tumoral (TNF) e da mobilização de cálcio, promovendo a expansão e uma reatividade microglial (CANEDO et al., 2021).

Atualmente, a efedrina costuma ser utilizada em hospitais para a prevenção e o tratamento da pressão baixa, especialmente quando ela se relaciona a anestésias (intratecal, epidural e geral). Podendo ser útil em quadros de choque, que se caracteriza pela queda abrupta

da pressão. Possui diversas ações e aplicações médicas, trata-se de um composto químico sólido, que se apresenta como cristais ou grânulos fotossensíveis, sendo encontrados em algumas plantas da família das efedráceas. Quanto ao seu mecanismo de ação, é classificada como simpaticomimético de ação direta, atuando em receptores específicos do tipo alfa e beta. Quando administrada por via oral, pode provocar excitabilidade e insônia, devido ação no sistema nervoso central. Utilizada em superdosagem, os seus efeitos incluem hipertensão arterial, taquiarritmias e infarto do miocárdio. Além da via oral e tópica, pode ser administrada pela via intravenosa e intramuscular (O'Malley, 2020).

2. 2- O Manganês (Mn)

O Manganês (Mn) é um elemento que pertence ao sétimo grupo da Tabela Periódica e que apresenta massa atômica de aproximadamente 55 u. Seu ponto de fusão é de 1247 °C e o de ebulição de 2061 °C. Sua cor é 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 igual ou superior a 5 g/cm³ (SUCIU et al., 2008). É muito utilizado na produção do aço, de pilhas secas e alcalinas, sendo fundamental na manutenção da saúde dos seres humanos. É possível encontrar manganês em diversas partes do nosso corpo, como no fígado e no pâncreas, mas em nenhum ele aparece em tanta abundância quanto nos ossos. Ele ativa enzimas que são responsáveis pelo crescimento de toda a estrutura óssea, incluindo a cartilagem (Martins; Krum, 2020).

Ademais, esse metal é de grande valia em atividades únicas no organismo em que esse não pode ser substituído por outros metais, mesmo o Magnésio, como em casos de enzimas que são dependentes exclusivamente do Mn. Assim, inclui-se arginase, agmatinase, glutamina sintetase e Manganês superóxido dismutase (BALACHANDRAN et al. 2020). Atuando, então, absorção de nutrientes essenciais para o bem-estar e está associado à produção de tiroxina, sendo importante para o controle da glicemia, atuando na síntese de proteínas, sendo essencial para o metabolismo, também ajudando a pele em sua cicatrização.

Entretanto, a quantidade de manganês para uso diário é, em geral de 1 a 3 miligramas. Essa é uma quantidade que pode ser obtida pela alimentação (P.U, 2019), mesmo que já tenha relatos acerca do consumo acima de 20mg de Mn em casos de osteoartrite e osteoporose, mas sendo esses casos específicos e excepcionais.

Dessa forma, em casos gerais, de acordo com estudos da Sociedade Brasileira de Toxicologia, consumir mais que 3 mg de manganês por dia pode aumentar significativamente

o risco de desenvolver neurotoxicidade por uma superexposição, através de fontes ambientais, como solos - por formações rochosas (geogênicas) ou atividades antropogênicas - exposições ocupacionais ou exposições alimentares, como por meio da água potável contaminada (BALACHANDRAN et al. 2020).

Essa quantidade de Mn ingerida tem uma taxa de absorção que varia de 3 a 5% no trato gastrointestinal, sendo submetido a um controle homeostático através dos enterócitos que revestem a parede do intestino e através do fígado, responsável pela sua remoção (Papavasiliou, 1966). Então, o Mn é distribuído aos tecidos nas formas Mn 2+ e Mn 3+, e uma pequena parcela em estado de oxidação 3+.

Essa exposição tóxica ao Mn vai ocorrer em todo o sistema nervoso, afetando desde a função motora - por meio da interrupção da função dopaminérgica - até as funções cognitivas de ordem superior, encontrando-se aqui a expressão clínica do parkinsonismo em trabalhadores ocupacionais que foram expostos ao metal de forma abusiva, por exemplo.

Em caso de intoxicação por inalação, esse metal entra no organismo através da mucosa nasal, passando após pelo mecanismo de excreção biliar e ultrapassando a barreira hematoencefálica burlando várias vias até esta, sendo difusão facilitada ou transporte ativo do bulbo olfatório para o córtex cerebral. Assim, chegando a região cerebral o Mn se acumula onde há ferro: putâmen, globo pálido, substância negra e núcleos subtalâmicos (Bock et al. 2008).

Esse fator é de extrema importância já que muitos trabalhadores expostos ao Mn tiveram uma contaminação e uma intoxicação com sintomas neurológicos através da inalação do metal, mesmo havendo limites de concentrações permitidas em indústrias e afins. No entanto, mesmo as concentrações no ar estejam próximas às de referência da Agência Nacional de Proteção Ambiental, sendo de 0,05 µg/m³, essa exposição pode ainda causar um desequilíbrio postural e déficits nas funções neurológicas e motoras, aumentando, conseqüentemente, o diagnóstico de doença de Parkinson (DP), já que tanto nessa doença quanto na exposição ao Mn há déficits semelhantes na função neuro motora (Huang, 2007).

Em alguns estudos foram observadas áreas específicas de acúmulo de Mn, sendo, em roedores as áreas incluíam o bulbo olfatório, cerebelo, hipocampo e giro denteado e glândula pituitária (hipófise), além dos gânglios da base. Já em alguns outros estudos com primatas houve o acúmulo no bulbo olfatório, corpo estriado, córtex frontal e cerebelo (ELDER et al. 2006).

Nessas áreas de concentrações altas de Mn contém redes de neurotransmissores que podem ser danificados e podem prejudicar a leva de informações pelo organismo, como o

prejuízo ao ácido γ -aminobutírico (GABA). Este é um neurotransmissor inibitório muito presente no globo pálido e substância negra que sofre alterações em seus níveis devido ao prejuízo na integridade de neuritos. Assim, essa baixa GABAérgica causa desinibição dos neurotransmissores excitatórios.

Estudos mostraram que o Mn, mesmo usado de forma aguda, tem características neurotóxicas fatais para neurônios tirosina hidroxilase (TH) positivo, sendo este dopaminérgico, juntamente com perda de neurônios positivos para ácido glutâmico descarboxilase nesses gânglios. Então, mostrando a atuação do Mn nessa região do cérebro de forma a alterar homeostase e mediar a neurodegeneração no cérebro (Stanwood et al., 2009), liberando quantidades excessivas de glutamato no espaço extracelular e ativando seus receptores pós-sinápticos e ativando neurônios no globo pálido (Spadoni et al. 2000).

Ademais, também prejudica a captação de colina no hipocampo, nos córtices frontal e parietal, no caudado e no putâmen já que o Mn se liga ao transportador de colina. Dessa forma, a captação dessa colina através da barreira hematoencefálica é inibida pelo metal, resultando em déficits comportamentais e fisiológicos.

Um outro ponto é o acúmulo de dopamina nessa mesma região em que há o excesso de Mn (gânglios da base), em que os receptores D2R da dopamina estão envolvidos na toxicidade do metal levando à depleção desse neurotransmissor e atenuando a neurotransmissão dopaminérgica pós-sináptica. Assim, resultando em alterações comportamentais, como hipoatividades, deficiências cognitivas e a função sensório-motora alterada (VEZÉR et al. 2007), já que o neurotransportador da dopamina está em prejuízo.

O Mn também pode promover a oxidação de dopamina e outras catecolaminas, alterando os mecanismos de proteção das células e formando espécies reativas de oxigênio (ROS). Assim, perturba a respiração mitocondrial e os sistemas antioxidantes após acumular-se dentro das mitocôndrias (Stredrick et al. 2004).

Como forma de quantificar essa concentração no organismo, alguns biomarcadores são utilizados, como por exemplo, o plasma sanguíneo, em que é um indicador mais utilizado para diferir indivíduos que foram expostos ou não ao metal de forma recente devido a meia-vida do Mn no sangue ser mais curta (BAKER et al. 2013). Já para quantificar níveis mais baixos e crônicos de exposição, usa-se os fios de cabelo e são mais associados a déficits de cognição em crianças (HAYNES et al. 2015). Entretanto, para uma exposição mais longa e mais duradoura é utilizado as unhas das mãos e dos pés.

2. 3- O Parkinsonismo

É uma doença neurológica que afeta os movimentos do corpo, causando tremores, lentidão nos movimentos, rigidez muscular, desequilíbrio, além de algumas alterações como na fala e escrita. A doença ocorre por causa das células situadas na região do cérebro chamada substância negra. Essas células produzem a substância chamada dopamina, que conduz as correntes nervosas (neurotransmissores) ao corpo. A falta ou diminuição da dopamina afeta os movimentos. O seu diagnóstico pode ser feito pela história clínica do paciente e por exame neurológico. Não há nenhum teste específico para o seu diagnóstico ou para sua prevenção.

Quem é acometido pela doença, consiste em um aumento gradual dos tremores, maior lentidão de movimentos, o tremor afeta os dedos ou as mãos, podendo afetar o queixo, cabeça ou os pés. Podendo ocorrer em um lado do corpo ou nos dois, e pode ser mais intenso em um lado do que no outro. Os tremores ocorrem quando nenhum movimento está sendo executado, por isso é chamado de tremor de repouso. Por razões que ainda são desconhecidas, o tremor costuma ser mais notado quando a pessoa segura com as mãos um objeto leve como por exemplo um jornal. Os tremores desaparecem durante o sono.

O tremor característico da Doença de Parkinson (DP) é de caráter involuntário, rítmico e oscilante de uma parte do corpo, ocorrendo mesmo que o indivíduo esteja em repouso e podendo diminuir conforme a progressão da doença (Helmic, 2018). Esses geralmente aumentam durante tarefas cognitivas ou motoras, sendo também muito sensível ao estresse, podendo ser diminuído com a redução do estresse (atenção plena) e exercícios de relaxamento (Blakemore et al., 2019), mas o tremor de ação se faz um pouco mais comum do que o tremor de repouso no parkinsonismo atípico.

A bradicinesia e rigidez também são principais sintomas da DP e outros parkinsonismos. Do ponto de vista fisiológico com base em estudos e análises clínicas foi sugerido que esses sintomas estão relacionados principalmente à disfunção dos gânglios da base resultante da deservação dopaminérgica. No entanto, não é somente dessas áreas a responsabilidade de tais sintomas, mas envolve áreas como cerebelo, tronco cerebral (Bolonha et al., 2020). Esses sintomas são definidos como um aumento no tônus muscular que pode ser considerado independente da velocidade de determinada parte do corpo, podendo variar significativamente de paciente para paciente.

Por definição do termo, bradicinesia (lentidão dos movimentos) inclui o fenômeno que se refere à diminuição progressiva da velocidade e amplitude de movimentos repetitivos e contínuos (Agostino et al., 2003, Berardelli et al., 2013, Postuma et al., 2015). Entretanto, esse

termo também é usado para indicar movimentos de amplitude reduzida (hipocinesia), bloqueios motores, hesitação e ausência de movimento (acinesia) (Schilder et al., 2017).

Além disso, não existe cura para a doença, porém, ela pode ser tratada, não apenas para combater os sintomas, como também para retardar o seu progresso. Um empecilho encontrado para se obter cura está na própria genética humana, pois, no cérebro, ao contrário do restante do organismo, as células não se renovam. O que a medicina encontra como combatente contra a doença são os medicamentos e, em alguns casos, a cirurgia, além da fisioterapia e terapia ocupacional, todos combatem apenas os sintomas. O tratamento com um fonoaudiólogo é muito importante para pacientes que apresentam problemas com a fala e voz.

Os metais pesados estão intimamente ligados à manutenção da homeostase celular e podem causar toxicidade se a exposição ocorrer de maneira exagerada, causando lesões no Sistema Nervoso Central, as quais têm sido relatadas como gatilhos no aparecimento de doenças neurodegenerativas como Parkinson. Essa é uma desordem neurodegenerativa progressiva que é caracterizada clinicamente pela perda seletiva dos neurônios dopaminérgicos na substância negra e pela deposição de α -sinucleína em corpos de Lewy intracelulares em diversas regiões do cérebro.

2. 4- A relação da Efedrina com o Parkinsonismo

Alguns estudos relatam uma característica peculiar na doença de Parkinson: as inclusões proteicas de alfa-sinucleína, conhecidas como Corpos de Lewy (LBs) e Neuritos de Lewy (LNs) nos próprios neurônios dopaminérgicos. Com isso, foi encontrado uma relação com o Manganês, já que este acelera a alfa-sinucleína nos neurônios por induzir a superexpressão dessa (CAI et al. 2010), lembrando que alguns fatores que passam despercebidos, muitas vezes, podem influenciar processos epigenéticos, como as Espécies reativas de Oxigênio (EROS).

Essas EROS são resultados do acúmulo do Mn na célula, induzindo o estresse do retículo endoplasmático, acumulando-se nas mitocôndrias, causando a auto-oxidação da dopamina. Dessa forma, nas mitocôndrias o Manganês vai inibir a fosforilação oxidativa gerando essas espécies oxidativas (Chtourou et al. 2011). Dentro disso, estudos mostraram que esse acúmulo nas mitocôndrias pode interferir na produção de ATP ativado pelo cálcio (Ca^{2+}), já que este regula a taxa de produção de ATP através da ligação de sítios sensíveis, inibindo o influxo de cálcio. Vale ressaltar que a sinalização de Ca^{2+} é importante para regular a função sináptica, o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebral do SNC (Haydon, 2006).

Essa exposição também leva à liberação de citocromo c da mitocôndria, com consequente perda do potencial mitocondrial. Este pode iniciar uma cascata de eventos de sinalização molecular levando à apoptose mediado por caspase-3, em que esta é um importante mediador da apoptose e é considerada ativada juntamente ao citocromo c. A proteína quinase C (PKC δ) foi identificada como um regulador proximal da apoptose (Latchoumycandane et al. 2005). A regulação crucial de sua divisão e translocação para o núcleo pode determinar a sobrevivência ou o destino da morte da célula. A translocação nuclear do produto de clivagem (1 kDa) de sua forma ativada envolve irreversivelmente as células em apoptose. Foi relatado que PKC δ pró-apoptótico (7 kDa) é um substrato a jusante da caspase-3 liberada da mitocôndria após dano mitocondrial, causando a expressão de genes pró-apoptóticos. Essa ativação de PKC foi identificada como importante na degeneração de dopamina em casos de doença de Parkinson e morte celular apoptótica.

Já sabendo essa relação epigenética de grande influência do Mn, a Escala Motora Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson 3 (UPDRS3) foi utilizada para avaliar os riscos de parkinsonismo em trabalhadores expostos em usinas e indústrias ao metal Mn. Essa escala apresentou grande diferença de riscos entre aqueles expostos e não expostos à fumaça (RACETTE et al. 2012), levando os de risco de intoxicação a se submeterem à uma tomografia por emissão de prótons e outros testes que apresentaram sinais leves de parkinsonismo por uma disfunção dopaminérgica no núcleo caudado. Assim, fortalecendo os riscos neurotóxicos dos fumos de soldagem.

Ademais, alguns transportadores de Mn são responsáveis pela intoxicação dependentes de cada via, sendo através do intestino, ou vias olfatórias, por exemplo. Dentro disso, tem sido sugerido que a regulação de ZIP14 pode estar envolvida na prevenção da neurotoxicidade induzida por Mn. O estudo ZIP14 -KO específico do intestino mostrou que a deficiência intestinal de ZIP14 é responsável pelo acúmulo sistêmico e cerebral de manganês após superexposição e não pode ser compensada pela excreção hepática de metal (Aydemir et al. 2020).

À vista disso, testes em camundongos que apresentavam falta da ZIP14 mostraram uma redução significativa na excreção do Mn após a administração subcutânea, aumentando a concentração desse metal no SNC (Aydemir et al, 2017). Assim, mostrando que a exposição ao Mn regula negativamente a ZIP14.

Essa relação do Parkinsonismo com o Manganês por consequente uso da Efedrina foi observado em alguns estudos e dentre eles um grupo de estudo com 16 pacientes com encefalopatia de manganês – 12 homens e 4 mulheres que auto- injetaram Efedrina com a frequência de até 20 injeções diárias - deram entrada no hospital ambulatorial com sintomas graves de parkinsonismo induzido por manganês de acordo com os padrões para o diagnóstico da doença. Esses, em grande maioria, apresentavam distúrbios visíveis de postura corporal e movimento (marcha de degrau), bem como distúrbios da fala; apresentavam distúrbios específicos (perturbação da marcha) que consistiam em movimento e atraso de inicialização da fala e, em seguida, em dificuldades para parar essas reações. Eles tinham dificuldades em gerenciar tarefas simples do dia a dia (por exemplo, se vestir, comer refeições) (Kałwa et. Al 2020).

Também feito um estudo de recrutamento de 15 pacientes na Ucrânia, em que todos apresentavam os sintomas extrapiramidais induzidos por Efedrina, com um comprometimento de moderado a grave na estabilidade corporal, distonia e que também apresentavam rigidez axial nos dedos. Desses pacientes, 15 desenvolveram esses sintomas após do abuso intravenoso da droga e 1 após o uso oral recorrente, mas nenhum fez uso de drogas ilícitas nos dois últimos anos antes do recrutamento. Entretanto, mesmo sem o uso de outras drogas, ao ser medido o nível de manganês em amostras de pelos púbicos de 9 destes pacientes, foi confirmado o diagnóstico de toxicidade do Manganês (KOKSAL et al., 2014).

Entretanto, como forma comprobatória desse estudo, foi avaliado um caso controle com 9 controles saudáveis e 9 pacientes internados em uma determinada clínica de 1999 e 2008, em que esses apresentavam sintomas de parkinsonismo secundário à administração intravenosa de uma solução preparada a partir de uma mistura de Efedrina, ácido acetilsalicílico e permanganato de potássio para ser usado como substância psicoestimulante. Então, todos os sintomas foram avaliados por meio de testes neuropsicométricos detalhados, que foram repetidos nos pacientes após 2 anos de internação, já que durante esse tempo todos eles foram desmamados da droga, sendo submetidos juntamente a exames de sangue de rotina, exames neurológicos detalhados, ressonância magnética craniana e investigações eletroencefalográficas. Além disso, os níveis de Manganês no soro e na urina também foram quantificados e pontuados de acordo com os critérios da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), em que essa é utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento medicamentoso, avaliando sinais, sintomas e determinadas atividades dos pacientes por meio do autorrelato e da observação clínica.

A idade média dos pacientes variava de 19 a 35 anos, e o grupo controle variava de 20 a 36 anos de idade, sendo ambos os grupos constituídos somente de homens. Esses que eram do grupo de pacientes fizeram uso da substância de 9 a 60 meses e os sintomas da doença surgiram após 7 a 36 meses do uso inicial da solução de Efedrina, observando-se inicialmente o comprometimento da fala; em seguida, a dificuldade em andar e retardar os movimentos. Além disso, foram observados movimentos coreiformes involuntários e anormais, ataxia com quedas para trás e distonia. Por fim, altas doses de Manganês foram detectadas na urina e no soro desses pacientes e lesões em gânglios basais bilaterais foram encontradas consistentes com intoxicação crônica por manganês.

Como complementação da avaliação cognitiva detalhada dos pacientes, foi relatado além das funções linguísticas, funções visuoespaciais, capacidade construtiva e todas as outras funções cognitivas foram encontradas estatisticamente significativamente deterioradas em relação ao grupo controle. Mostrando, assim, a progressão da doença mesmo que se encerre o uso da droga ou a exposição ao manganês, já que os pacientes não estavam fazendo uso da droga a um tempo.

Nesse caso do aumento do Mn no sangue é explicado pelo uso do Permanganato de Potássio (KMnO_4) na formulação clandestina da Efedrona. Esse composto, ao sofrer redução no organismo, transforma-se em Mn^{+2} , aumentando a concentração desse metal.

3. Justificativa

A presente revisão tem o intuito de estudar a associação entre a exposição ao Manganês e a evolução ao parkinsonismo em usuários de Catinonas sintéticas, já que é de extrema importância saber outras vias de possíveis explicações para a sintomatologia da doença de Parkinson e o porquê da falta de responsividade ao tratamento convencional em algumas pessoas que tem o diagnóstico de tal doença. Assim, espera-se atrair atenção para o tema abordado e contribuir para novas descobertas de tratamentos e de soluções para a toxicidade trabalhada nessa revisão.

4. Objetivo

4.1- Geral

Relacionar a exposição ao Manganês e a doença de Parkinson entre os usuários de catinonas sintéticas, avaliando semelhanças e diferenças em quantidades desse metal no sistema nervoso e a sua influência no parkinsonismo.

4.2- Específico

- Identificar a relação da Efedrina com o aumento da concentração de Manganês no Sistema Nervoso Central (SNC);
- Avaliar o potencial neurotóxico do Manganês quando relacionado à doença de Parkinson e os danos motores causados;
- Elucidar a falta de resposta a tratamentos convencionais para a doença de Parkinson quando há elevadas concentrações desse metal no SNC.

5. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa que como característica utiliza métodos explícitos e sistemáticos para analisar tendências, sintetizar resultados, identificar, selecionar e avaliar não só estudos primários, como revisões teóricas, relatos, e outros tipos de estudos. Como estratégia metodológica para formulação da questão da pesquisa foi utilizado a estratégia PICO: acrônimo para P: população/pacientes (pessoas que já fizeram uso da Efedrina); I: intervenção (tratamento e acompanhamento dos sintomas); C: comparação/controle (pacientes que são diagnosticados com a Doença de Parkinson); O: desfecho/resultado (prevenção de diagnóstico precoce, tratamento correto da intoxicação).

Para fins de direcionar a pesquisa ao tema do uso de Catinonas Sintéticas, Efedrona especificamente, e o aparecimento de sintomas da Doença de Parkinson, os descritores em Ciências da Saúde (DeSC)/ Medical Subject Heading (MeCH) selecionados foram utilizados como operadores booleanos: “AND” para buscas nas bases de dados como forma de estratégia: Parkinsonism AND Ephedrone, sendo filtrados os publicados dos últimos 10 anos (2013 a 2023).

Como pergunta norteadora da pesquisa foi estabelecido: “Existe associação entre o uso de catinonas sintéticas, intoxicação crônica por /manganês e a incidência da doença de Parkinson?”.

Os critérios de Exclusão foram as revisões e artigos repetidos, artigo que não foi possível ter acesso a integra, artigos de estudos em animais.

Os critérios de Inclusão utilizados foram: artigos que apresentem dados originais sobre Mn e Parkinson em usuários de catinonas sintéticas considerando os níveis de evidência até 3B.

Para seleção do conjunto de artigos foram feitas a leitura dos resumos e títulos considerando os critérios de inclusão e exclusão.

Por meio do filtro de ano de publicação e leitura preliminar dos artigos foi possível encontrar 54 artigos indexados nas bases de dados, sendo 14 repetidos. Após ter esses artigos separados, foram novamente selecionados os que apresentavam dosagens da droga que foram aplicadas e do metal, os que apresentavam exames de imagens como provas comprobatórias da neurotoxicidade do Manganês e aqueles que apresentam casos mais diferentes e semelhantes uns com os outros, assim, foi possível chegar a uma amostra final de 6 artigos.

A classificação da qualidade metodológica das pesquisas selecionadas foi realizada de acordo com a classificação de Oxford Center for Evidence-Based Medicine de acordo com o nível de evidência científica das publicações e os graus de recomendação. Com isso, os artigos de nível de evidência 2 e 3 foram incluídos (Tabela 2).

6. Resultados

Foram encontrados nas bases de dados: 44 Web Of Science e 39 PubMed. Após serem filtrados por ano de publicação (2013 a 2023) ficaram como 28 PubMed e 26 Web of Science. Esses foram analisados pela leitura dos resumos e estabelecidos comparação entre objetivo do estudo encontrado e do objetivo da pesquisa em questão. Ademais, foram excluídos 38 Após a aplicação dos critérios de exclusão (Tabela 1).

Artigos encontrados

Web of Science: n = 44 PubMed: n = 39
--

Artigos Selecionados após critérios de exclusão

Artigos duplicados (n = 14)
Artigos excluídos (n = 38)
Artigos selecionados (n = 21)

Artigos incluídos = Nível de evidência até 3B

Artigos incluídos (n
=15)

Figura 1 – Fluxograma, conformidade o Prisma, para levantamento dos estudos de revisão integrativa.

Tabela 2 – Estudos conforme local, base de dados/periódico, autor, ano, objetivo do estudo, idade, amostra, nível de evidência e tipo de estudo

Local	Base de dados/Periódicos	Autor(es) do artigo/ Ano	Objetivos	Amostra	Nível de evidência	Tipo de estudo
Polônia	Web of Science / MDPI	Habrat <i>et al.</i> , (2021)	Pesquisa aplicada à centros clínicos acerca de analisar os quadros de encefalopatia por Mn decorrente do uso de Efedrona	72 centros de terapia	2B	Coorte
Estônia	Web of Science / European journal of neurology	Sikka <i>et al.</i> , (2013)	Analisar por exames laboratoriais e de imagem os efeitos do aumento de Mn em indivíduos com HIV e HCV	38 pacientes	2B	Coorte
Polônia	Web of Science / Journal of Neuroimaging	Litwin <i>et al.</i> , (2014)	Acompanhamento de pacientes com aumento de Mn pelo uso de Efedrona, sendo dois com HIV e HCV	2 pacientes	2B	Coorte longitudinal

Letônia	Web of Science / European journal of neurology	Stepens <i>et al.</i> , (2013)	Definir o prognóstico em usuários de metacatinona intravenosa afetados pelo distúrbio distinto atribuído à toxicidade do manganês	18 pacientes	2B	Coorte
Polônia	Web of Science / Journal of Trace Elements in Medicine and Biology	Golasik <i>et al.</i> , (2014)	Avaliar a possibilidade de envenenamento por manganês com base no nível de metal na urina de usuários de metacatinona de longo prazo	24 pacientes	3B	Caso-controle
Ucrânia	Web of Science / Addiction	Djamshidian <i>et al.</i> , (2013)	Tarefa de coleta de informações para avaliar a impulsividade de reflexão, aprendizado de feedback, a memória de trabalho e a tomada de riscos	46 pacientes	3B	Caso-controle

Geórgia	Web of Science / Neurology and preclinical Studies	Rusz <i>et al.</i> , (2014)	Caracterizar o tipo de disartria e determinar a extensão da deterioração vocal em várias dimensões da fala e explorar as relações entre a fala e os achados clínicos, a fim de obter informações adicionais sobre a fisiopatia da disartria no parkinsonismo induzido por efedrona.	53 pacientes	3B	Caso-controle
Geórgia	Web of Science / Plos One	Bonnet <i>et al.</i> , (2014)	Analisar possíveis anormalidades oculomotoras em pacientes com sintomas de parkinsonismo pelo uso de Efedrona pelo uso de video-oculografia (VOG) e comparar esses achados com os resultados do VOG em pacientes com DP e indivíduos saudáveis.	76 pacientes	3B	Caso-controle

Londres	Web of Science / Elsevier	Selikahova <i>et al.</i> , (2016)	Estudo perceptivo focal da disartria no parkinsonismo induzido por efedrona e comparamos os achados com os distúrbios da fala observados na doença de Parkinson (DP) e na Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP).	14 pacientes	3B	Caso-controle
Europa	Web of Science / European Neurology	Koksal <i>et al.</i> , (2014)	As características da função cognitiva de 9 pacientes que desenvolveram sintomas de intoxicação crônica devido ao uso de efedrona são avaliadas com testes neuropsicométricos detalhados.	18 pacientes	3B	Caso-controle
X	Web of Science / Brain and Behavior	Juurmaa <i>et al.</i> , (2016)	Investiga a integridade da substância cinzenta subcortical e cortical em usuários de Metacatinona intravenosa	24 pacientes	3B	Caso-controle

X	Web of Science / Frontiers	Ruzs <i>et al.</i> , (2015)	Padrões específicos de disritmia em vários distúrbios neurodegenerativos que compartilham a interrupção da função dos gânglios da base	109 pacientes	3B	Caso-controle
X	Web of Science / Elsevier	Ennok <i>et al.</i> , (2020)	Avaliação da encefalopatia por Mn com o uso de 5 gtestes diferentes	28 pacientes	3B	Caso-controle
Rússia	PubMed / Journal of Neuropsychology	Chong <i>et al.</i> , (2018)	Analisar os dados de relação de esforço e recompensa entre os usuários de catinona e o grupo controle	25 pacientes	3B	Caso-controle
Polônia	PubMed / Journal of Radiology	Poniatowska <i>et al.</i> , (2014)	Diferenças e achados em RM em pacientes com intoxicação por Mn decorrentes do contato com Efedrona	9 pacientes	3B	Caso-controle

6.1 Estudos longitudinais

Os estudos longitudinais incluídos neste trabalho avaliaram pacientes que eram usuários da Efedrona ou que não haviam interrompido o uso (ex-usuários) e como esses pacientes se diferenciavam quanto à sintomas e concentração de Mn ao longo do tempo de observação. Não foi aplicado nenhuma intervenção nos estudos.

Importante ressaltar que alguns estudos incluíram pacientes positivados para HIV e HCV, em que nenhum deles mostrou alterações significativas em exames de imagem ou em concentrações de Mn em comparação com outros pacientes que não eram portadores dessas doenças. Além disso, sintomas e desordens de movimento similares foram observados tanto em pacientes positivados quanto em aqueles que não eram portadores dessas doenças.

Quanto à concentração do Mn, essa foi mostrada exacerbada em casos de usuários ainda ativos, que faziam uso da Efedrona ou que haviam feito o uso a pouco tempo. No caso do estudo de Sikka *et al.*, (2013), foi mostrado casos de pacientes que começaram como usuários e foram abandonando a Efedrona e as respectivas medições de Mn também foram mudando conforme aumentava o tempo sem exposição à droga. Neste, foi medido também a concentração do metal nos fios capilares, em que a concentração do metal era mais persistente do que no plasma.

Já o estudo de Litwin (2014) não mediu a concentração de Mn no plasma, mas observou depósito de metal em áreas do Sistema Nervoso Central em um usuário ativo de Efedrona intravenosa, além do acompanhamento da sintomatologia do Parkinson, como tremores, danos motores e fala enrolada. Nesse caso, foi visto depósito de metal em partes do Sistema Nervoso Central, mas não relatou se essa concentração diminuiu com o tempo, já que era um usuário ativo de Efedrona intravenosa.

Outros estudos incluídos apresentaram que a concentração de Mn diminuiu significativamente em ex-usuários, mas isso não impediu a presença de danos neuromotores, como evidenciado no estudo de Stepens *et al.* (2013).

Em resumo, os estudos mostraram que a concentração de Mn está relacionada ao uso de Efedrina e que a exposição prolongada pode causar danos neuromotores mesmo após a abstinência da droga.

Tabela 3 – Estudos longitudinais conforme autor, número de pacientes, ponto especiais (quando houver), tempo de acompanhamento, se houve desordem de movimento dos pacientes e se houve aumento ou diminuição do Mn com o tempo.

Autor	Pacientes (n)	Observação	Tempo de acompanhamento	Desordem de movimento	Concentração de Mn com o tempo
Habrat <i>et al.</i> , (2021)	462	-	5 a 6 anos	-	-
Sikka <i>et al.</i> , (2013)	38	- Ativos = 20 - Ex-usuários = 18 - Todos positivos para HCV e 16 positivos para HIV	-	Sim	Ativos = 11,5 a 6,2 ppb Ex-usuários = 5,6 a 1,8 ppb
Litwin <i>et al.</i> , (2014)	2	- Os dois eram positivados para HCV e HIV	- Paciente 1 algumas semanas - Paciente 2 um ano	Sim	-
Stepens <i>et al.</i> , (2013)	18	- 5 usuários ativos (fizeram uso no ano anterior) - 4 descontinuados (não fizeram uso a um ano desde a entrevista) - 9 ex-usuários	3 anos e meio	Sim	VR de $[Mn^{2+}] = 209nM$ Usuários ativos = Acima do VR

6.2 Estudos de caso-controle

Nesse grupo de estudos foi mostrado os níveis de Mn no organismo era mais alto ou mais baixo dependendo se o paciente era usuário ativo ou não. Os pacientes que haviam feito uso da droga meses antes ou dias antes da aferição clínica, apresentavam as concentrações de Mn mais elevadas quando comparada com os valores de referência. Assim, aqueles que não faziam uso da substância alguns anos, os ex-usuários, apresentaram a concentração de Mn ligeiramente acima da linha de referência dos controles.

Ademais, todos os pacientes do grupo de casos apresentaram danos motores permanentes que não diminuía de acordo com o tempo de abstinência da droga, diferente da concentração do metal.

No estudo de Golasik (2014) os pacientes que eram fumantes e faziam uso de bebida alcoólica não apresentaram significância desse fator nos resultados, mostrando irrelevância. Além disso, com os exames de urina foi possível averiguar a veracidade de informações dos casos se haviam tido contato com a droga recentemente ou não, já que a concentração de Mn denunciava se havia sido feito esse contato com a catinona sintética. Entretanto, não era possível dizer a quanto tempo o indivíduo havia feito uso da droga durante a vida no caso dos ex-usuários, já que a concentração do Mn não se mostrou muito diversificada nos casos de pacientes que fizeram uso de 20 anos ou de 5 anos. Isso também foi relatado e frisado no estudo de Rusz (2014).

No estudo de Selikahova (2016) foi relatado disfunções motoras no grupo de casos com 6 meses de uso da droga e apresentando piora mesmo com a cessação do uso. Também foi dito no estudo de Koksál (2014), com esses sintomas aparecendo a partir de 7 meses de exposição à droga.

Nos casos de pacientes que apresentavam diagnóstico positivo para outras doenças, como HCV e HIV, não mostraram diferença ou relevância desse diagnóstico nos resultados.

Tabela 4 – Estudos de caso-controle conforme autor, número de casos, número de controles, ponto especiais (quando houver), se houve desordem de movimento dos pacientes, se houve aumento ou diminuição da concentração do Mn nos casos do estudo e se os pacientes eram usuários ativos ou ex-usuários.

Autor	Casos (n)	Controle (n)	Observação	Desordens motoras	[Mn]	Usuários ou ex-usuários durante as análises
Golasik <i>et al.</i> , (2014)	24	25	Os casos eram fumantes e faziam uso de bebidas alcoólicas	Sim	Aumentada em usuários recentes e ligeiramente aumentada em casos que eram ex-usuários	Usuários e ex-usuários
Djamshidian <i>et al.</i> , (2013)	15	18	-	Sim	Aumentada	Usuários
Rusz <i>et al.</i> , (2014)	28	25	Homens	Sim	Ligeiramente aumentada	Ex-usuários
Bonnet <i>et al.</i> , (2014)	28	27	-	Sim	Mais normalizadas	Ex-usuário
Selikhova <i>et al.</i> , (2016)	14	54	Homens Controle – tinham DP	Sim	-	Ex-usuário
Koksal <i>et al.</i> , (2014)	9	9	-	Sim	Elevada	Ex-usuário
Juurmaa <i>et al.</i> , (2016)	12	12	-	Sim	-	Usuários e ex-usuários
Ruzs <i>et al.</i> , (2015)	22 com DP 24 com Intox. Mn	23	Todos os casos eram positivos para alguma doença			
Ennok <i>et al.</i> (2020)	14	14	Alguns positivos para HCV e alguns para HIV	Sim	-	Usuários e ex-usuários
Chong <i>et al.</i> , (2018)	07	18	-	Sim	-	Usuários e ex-usuários
Poniatowska <i>et al.</i> (2014)	8	5	-	Sim	Elevado	Usuários

7. Discussão

Como observado na revisão, o uso de Efedrona por um período da vida pode desencadear sintomas semelhantes à doença de Parkinson, podendo confundir diagnósticos e tratamentos direcionados, já que exames de imagens também apresentam resultados semelhantes. Isso baseado no dano à substância negra, que é uma das áreas do cérebro mais afetadas na doença de parkinson, resultando na diminuição da produção de dopamina, visto também no uso de Efedrina, já que esta esgota a dopamina estriatal e danifica os terminais nervosos dopaminérgicos.

Ademais, a evidência do padrão neuropatológico do Manganês também já foi analisada em primatas, em que esses eram submetidos a injeções semanais de cloreto de Mn intravenoso, em que 2 animais desenvolveram síndrome de Parkinson grave, que não respondeu ao tratamento l-dopa, sendo esse considerado o tratamento convencional. Além disso, a Ressonância magnética revelou anomalias bilaterais com achados nos gânglios basais compatíveis com os observados em intoxicação crônica por Mn. (Sanotsky et al., 2020), achados esses importantes já que se trata de uma área subcortical do cérebro que faz parte do sistema motor extrapiramidal, ou seja, recebe os impulsos e informação do córtex cerebral sobre o próximo movimento, realizam seu processamento e retransmitem os impulsos – para o tálamo e deste para o córtex novamente - para que esse movimento seja realizado.

Com isso, juntamente a exames de imagem e à sintomatologia de Parkinson tem-se concentrações de Mn que fogem do padrão de referência, mas não sendo dependente dessas concentrações para manter desordens motoras ou outros sintomas, já que essa concentração pode abaixar com a ausência da droga e os danos motores são irreversíveis mesmo sem a intoxicação (Rusz et al., 2014). Esse metal é visto como resultado do excesso de permanganato de potássio presente nas formulações caseiras da Efedrona (Sikk et al., 2007), que foi o uso da maioria dos pacientes dos estudos incluídos, já que é uma droga mais barata quando em comparação com outras drogas.

Segundo o UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime), em 2022, na Europa Oriental o comércio de NPS (Novas Substâncias Psicoativas) teve um aumento devido à facilidade do acesso on-line das catinonas. Também foi publicado acerca de possíveis mudanças na fabricação das drogas comercializadas, diferentes da estrutura da Efedrina, como forma de burlar o sistema de apreensão, regras e regulamentos internacionais, mas o uso em geral ainda estava em alta e espalhando-se pela Ásia, América do Sul, América do Norte, Europa Ocidental e chegando até o Afeganistão a fabricação dessa classe de drogas (UNODC, 2022).

8. Conclusão

Ainda há uma falta de conhecimento e compreensão da intoxicação por Manganês e sua relação com o prejuízo motor ligado ao uso da Efedrona, conforme destacado pelo estudo de Habrat (2021). Muitos pacientes que apresentam essa intoxicação são diagnosticados com doenças desconhecidas ou simplesmente são tratados como vítimas de dependência da droga, sem que haja intervenções clínicas adequadas ou tratamentos específicos para a intoxicação por Manganês.

Por isso, é importante que haja uma maior disseminação de informações sobre essa encefalopatia que pode levar a perda motora irreversível, especialmente devido à sua relação com o uso da Efedrona e o aumento de concentração de Mn no sangue. Os sintomas desse processo são semelhantes aos da doença de Parkinson, mas é preciso destacar que os danos motores podem aparecer após apenas seis meses de uso da droga e podem persistir indefinidamente, ao contrário do Mn, que não mantém concentrações elevadas por muito tempo após a interrupção do uso de Catinonas sintéticas.

9. Referências bibliográficas

ASSER, Andres; KOKS, Sulev; SOOMETTS, Ursel. Acute effects of methcathinone and manganese in mice: A dose response study. **Heliyon**, Reino Unido, v. 5, n . 9. Setembro,2019.

GUILARTE, Tomás; GONZALES, Kalynda. Manganese-Induced Parkinsonism Is Not Idiopathic Parkinson's Disease: Environmental and Genetic Evidence. **Toxicological Sciences**, Oxford Academic. V. 146, n. 2, p. 204- 2012, Agosto2015.

KALWA, Agnieszka. Characteristic of neuropsychological deficits in patients diagnosed with manganese encephalopathy due to ephedrone use - case series analysis. **Psychiatria Polska**, Polônia, v. 54, n 2, p.359-380. 2020.

LATIF, Saad; JAHANGEER, Muhammad; RAZIA, Dure; ASHIQ, Mehvish. Dopamine in Parkinson's disease. **National Library of Medicine**. Clinica Chimica Acta, v. 522, p. 114- 126, Novembro, 2021

SANOTSKY, Yanosh; SELIKHOVA, Marianna; FEDORYSHYN, Ludmyla. Neuropathological Findings in Ephedrone Encephalopathy. **International Parkinson and Movement Disorder Society**, v. 35, Ex. 10, p. 1858-1863, Junho, 2020.

STANETSKA, H. Analysis of a distinct speech disorder seen in chronic manganese toxicity following Ephedrone abuse. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, V. 147, p. 71-77, Agosto, 2016.

ORDAK, Michal; SLONIEWICZ, Natalia; NASIEROWSKI, Tadeusz; MUSZYNSKA, Elzbieta. Manganese concentration in patients with encephalopathy following ephedrone use: a narrative review and analysis of case reports. **Clinical Toxicology**, V. 60, p. 10-17, Setembro, 2021.

HABRAT, Boguslaw; SILCZUK, Andrzej; KLIMKIEWICZ, Anna. Manganese Encephalopathy Caused by Homemade Methcathinone (Ephedrone) Prevalence in Poland. **Nutrients**, V. 13, Outubro, 2021.

MARTINS, Airton; KRUM, Bárbara; ASCHNER, Michael. Manganese in the Diet: Bioaccessibility, Adequate Intake, and Neurotoxicological Effects. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. United States. V. 68. P. 12893-12903. Ed. 46. Novembro, 2020.

P.U, Iyare. The effects of manganese exposure from drinking water on school-age children: A systematic review. **Elsevier**. V.73. p. 1-7. Julho, 2011
v. 67 p. 122-126, 2009.

BONNET, Cecilia et al. Eye Movements in Ephedrone-Induced Parkinsonism. **PLOS ONE**. V. 09. N 08. Agosto, 2014

CHONG, Trevor et al., Dissociation of reward and effort sensitivity in methcathinone-induced Parkinsonism. **Journal of Neuropsychology**. V. 12. P. 291-297. Fevereiro, 2018.

DJAMSHIDIAN, Atbin et al., Increased reflection impulsivity in patients with ephedrone-induced Parkinsonism. **Addiction**. V. 108. P. 771-779. 2013

ENNOK, Margus et al., Cognitive profile of patients with manganese-methcathinone encephalopathy. **Elsevier, Neurotoxicology**. V. 76. P. 138-143. 2020

GOLASIK, Magdalena et al., Urine as a material for evaluation of exposure to manganese in methcathinone users. **Elsevier, Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**. V. 28. P. 338-343.2014

LITWIN, Justyna et al., Manganese Encephalopathy Among Ephedrone Abusers. **Journal of Neuroimaging**. V. 25. P. 832-835. Julho, 2014

JUURMAA, Julius et al., Grey matter abnormalities in methcathinone abusers with a Parkinsonian syndrome. **Brain and Behavior**. V. 06. Julho 2016

KOKSAL, Ayhan et al., Evaluation of Cognitive Characteristics of Patients Developing Manifestations of Parkinsonism Secondary to Long-Term Ephedrone Use. **European Neurology**. V. 71. P.208-212. Janeiro, 2014

PONIATOWSKA, Renata et al., MRI brain findings in ephedrone encephalopathy associated with manganese abuse: Single-center perspective. **Polish Journal of Radiology**. V. 79. P. 150-155. Junho, 2014.

RUSZ, Jan et al., Automatic evaluation of speech rhythm instability and acceleration in dysarthrias associated with basal ganglia dysfunction. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. V.3. Julho, 2015.

RUSZ, Jan et al., A distinct variant of mixed dysarthria reflects parkinsonism and dystonia due to ephedrone abuse. *Journal of Neural Transmission*. V. 121. P.655-664. Janeiro, 2014

SELIKHOVA, M et al., Analysis of a distinct speech disorder seen in chronic manganese toxicity following Ephedrone abuse. **Clinical Neurology and Neurosurgery**. V.147. p.71-77. Maio, 2016.

SIKK. K et al., Manganese-induced parkinsonism in methcathinone abusers: bio-markers of exposure and follow-up. **European Journal of Neurology**. V.20. p.915-920. Novembro, 2013.

STEPENS, The outcome of the movement disorder in methcathinone abusers: Clinical, MRI and manganese changes, and neuropathology. **European Journal of Neurology**. V.21. p. 199-205. Março, 2014.

CANEDO, Teresa et al., Astrocyte-derived TNF and glutamate critically modulate microglia activation by methamphetamine. **Nature**. V. 46. P. 2358-2370. 2021.

BALACHANDRAN, Rekha et al., Brain manganese and the balance between essential roles and neurotoxicity. **JBC Reviews**. Março, 2020

CHEN, Robert et al., Clinical neurophysiology of Parkinson's disease and parkinsonism. **Clinical Neurophysiology Practice**. V. 07. P. 201-227. Junho, 2022

UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). (2022). **World Drug Report 2022: Booklet 1: An Overview of the World Drug Problem**.