

Belo Horizonte – MG, 21 de dezembro de 2021

NOTA TÉCNICA 2

METAL MANGANÊS - PERFIL TOXICOLÓGICO

Aos profissionais de saúde do município de Brumadinho / MG.

O que é manganês?

O manganês (Mn) é um metal encontrado em muitos tipos de rochas e em solos de onde é extraído o minério de ferro em Minas Gerais [1]. Ele também é comumente encontrado na água subterrânea, potável e no solo em níveis baixos e ocorre naturalmente na maioria dos alimentos incluindo grãos como feijão, soja, grão de bico, lentilha, arroz integral e germe de trigo, espinafre, batata, abobora e palmito em conserva, abacaxi, açaí, frutos do mar, coentro, chá verde e preto, castanha e nozes [2,3]. Ele é usado na produção de aço (para melhorar a dureza, rigidez e resistência), pilhas secas, vidros e fogos de artifício, na indústria química, nas indústrias do couro e têxtil e como fertilizante. O pigmento inorgânico conhecido como violeta de manganês é muito utilizado em cosméticos e é encontrado em tintas. Formas orgânicas de manganês são usadas como fungicidas, aditivos em óleo combustível e na gasolina, inibidores de fumaça, e como agente de contraste para imagens por ressonância magnética [2].

Qual é a função do manganês no organismo humano?

O manganês é um cofator para enzimas antioxidantes envolvidas no metabolismo de aminoácidos, colesterol, glicose e carboidratos, eliminação de espécies reativas de oxigênio e resposta imune [4]. O manganês também desempenha um papel na coagulação do sangue e na hemostasia em conjunto com a vitamina K [4].

Quais são as suas características toxicocinéticas?

A absorção do Mn inalado dependerá do tamanho da partícula, onde as menores, depositadas nas vias aéreas inferiores são absorvidas pelo sangue e fluidos linfáticos, e as maiores, depositadas na mucosa nasal podem ser diretamente transportadas para o cérebro via axônio pelo nervo olfatório ou trigêmeo [5,6]. A quantidade de manganês absorvida através do trato

gastrointestinal é variável, em torno de 3 a 5%. Após a absorção, parte do Mn permanece livre, mas a maioria liga-se à transferrina, albumina e alfa-2-macroglobulina plasmática. Ele é amplamente distribuído por todo o corpo, com níveis mais elevados encontrados no fígado, pâncreas e rins [5]. Mais de 90% do Mn absorvido é excretado pela bile e eliminado nas fezes, e uma pequena quantidade é reabsorvida [5,6]. Sua excreção urinária é de aproximadamente 1% de sua eliminação. A excreção urinária é menor que 1 micrograma / L, que corresponde a 0,01% da carga corpórea de um adulto, que é de, aproximadamente, 10 mg. Estudos em animais e humanos tem sugerido que a meia-vida do Mn no corpo é de cerca de 40 dias, enquanto no sangue ela é de aproximadamente 2 horas [7,8].

Como a população pode ser exposta ao manganês?

A principal forma de exposição ambiental ao Mn ocorre pela ingestão dos alimentos listados acima, suplementos nutricionais ou água de poços situados em solos com alta concentração deste metal. Fumantes ativos e passivos também estão expostos ao Mn [1].

Nos EUA, a inalação de ar contaminado com particulado contendo Mn é a fonte primária (original) de exposição excessiva em populações que vivem próximas a atividades de mineração e indústrias que usam Mn [2].

Trabalhadores também estão expostos ao manganês?

Sim. A exposição ocupacional ocorre pela inalação de fumos metálicos, ou poeira contendo este metal em trabalhadores de fábricas de aço, bateria de célula seca, soldagem e mineração.

Qual a apresentação clínica da intoxicação por manganês?

A exposição aguda ou intermediária através da inalação de altas concentrações de poeiras contaminadas com manganês (dióxido e tetraóxido de Mn) pode levar a uma resposta inflamatória pulmonar que determine maior susceptibilidade a infecções, principalmente bronquites [2].

Na exposição crônica, os sintomas têm aparecimento vagaroso, após meses ou anos de exposição, com manifestações clínicas progressivas associadas à neurotoxicidade. Este quadro clínico é conhecido como MANGANISMO e apresenta três estágios de acordo com Levy (2003) [9]: O 1º estágio é um pródomo de mal-estar, sonolência, apatia, labilidade emocional, disfunção sexual, fraqueza, letargia, anorexia e dores de cabeça. O 2º estágio está relacionado com a apresentação de distúrbios psicológicos, incluindo déficit de memória, ansiedade, agressividade e, às vezes, manifestações psicóticas, como alucinações. O 3º estágio consiste em bradicinesia progressiva, distonia axial, disartria, paresia, distúrbios da marcha, rigidez da roda dentada, tremor de intenção, coordenação prejudicada e rosto parecido com uma

máscara, caracterizado como parkinsonismo induzido pelo manganês [10]. O parkinsonismo induzido pelo manganês e a Doença de Parkinson possuem sinais e sintomas em comum como a presença de bradicinesia e rigidez generalizada [10], entretanto, algumas diferenças do parkinsonismo induzido pelo manganês em relação a Doença de Parkinson incluem: tremor de repouso menos frequente, distonia mais frequente, uma propensão particular a cair para trás e falha na resposta terapêutica à levodopa [9].

Qual a apresentação clínica da intoxicação por manganês em crianças?

Um estudo recente de revisão sistemática com metanálise conduzido por Liu *et al.* (2020) sugeriu que a exposição excessiva ao manganês no período pré-natal, na infância e na adolescência tem efeito negativo sobre o neurodesenvolvimento, principalmente nas habilidades cognitivas e motoras em crianças menores de 6 anos de idade e um pior desempenho cognitivo e comportamental em crianças de 6 a 18 anos [11]. Outro estudo de revisão, conduzido por Lucchini *et al.* (2017), também sugere que a exposição ao manganês na infância ou adolescência pode estar associada com redução no coeficiente de inteligência, atenção, memória e equilíbrio postural [12]. A Agência de Registro de Doenças e Substâncias Tóxicas (ATSDR) dos Estados Unidos da América, descreve em seu manual técnico sobre o manganês, que a exposição a níveis extremamente altos em crianças pode produzir efeitos adversos sobre o neurodesenvolvimento, incluindo mudanças no comportamento e diminuições na capacidade de aprendizado e memória. Entretanto, a ATSDR reforça que não foi possível, mediante às evidências atualmente disponíveis, estabelecer de forma inequívoca o manganês como único responsável por estas alterações, descartando o efeito lesivo conjunto de outros fatores. Da mesma forma não foi possível estabelecer se estas alterações são temporárias ou permanentes [5].

Quais o biomarcadores comumente utilizados para a dosagem do Mn e seus valores de referência (VR)?

O Mn pode ser medido no sangue total (VR: 4-15 µg/L), soro (VR: 0.4-0.85 µg/L) e urina (VR: 1-8 µg/L). Os valores de referência mencionados são sugeridos pela ATSDR que é reconhecida internacionalmente pelas monografias baseadas em evidência sobre o perfil toxicológico de diferentes substâncias químicas. Os níveis desse metal no sangue total e no soro servem como biomarcadores de exposição ocupacional e ambiental recente [5,13].

Existem outros VR para o Mn?

Sim. Algumas referências, como Burtis et al. (2016) no livro Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular (7ª edição) e a Mayo Clinic (2021) sugerem outros VR para o Mn. A

primeira, indica um VR no sangue total de 5 a 15 µg/L e no soro de 0,5 a 1,3 µg/L [14], enquanto a segunda refere um VR no sangue total de 4,7 a 18,3 µg/L [15].

Posso usar os VR do Mn para auxílio no diagnóstico da intoxicação?

Concentrações desse metal nessas matrizes acima dos valores de referência indicam uma exposição excessiva, não uma intoxicação pelo manganês [5,13]. As concentrações no sangue e na urina não estão correlacionadas com a toxicidade do Mn [8].

Qual conduta de avaliação é recomendada?

A **intoxicação** por Mn só pode ser considerada após avaliação clínica e realização de mais análises para definir o diagnóstico. Na presença de sinais e sintomas que possam sugerir a presença de neurotoxicidade induzida pelo Mn, deverá ser consultado um Centro de Informação e Assistência Toxicológica, e, se necessário, encaminhar para o neurologista.

Orientações Gerais

Sob critério médico, e de acordo com as diretrizes do Sistema Único de Saúde, sugere-se para todos os participantes **que apresentaram, no exame toxicológico realizado, resultado superior aos limite biológico de exposição sugerido**, que se proceda à adoção do protocolo de avaliação clínica e laboratorial descrito abaixo.

Protocolo de avaliação clínica e laboratorial para monitoramento da exposição ao manganês para investigação de casos específicos

1. Repetição da coleta das amostras biológicas para realização de novos exames toxicológicos, observando os critérios listados nos itens 2 e 3, abaixo.
2. Levantamento de informações sobre:
 - a) doenças preexistentes, com o objetivo de avaliar a interferência na toxicocinética e dinâmica dos metais no organismo. Especial atenção para doenças hepáticas preexistentes que interfiram com a capacidade da excreção e detoxificação desse metal pelo organismo [8,14].
 - b) ocupação atual, histórico ocupacional e tempo de trabalho para avaliação da exposição no local de trabalho;
 - c) local de moradia e tempo de residência atual e pregresso, para avaliação da exposição a poeiras oriundas do solo contaminado, de origem antropogênica ou não;
 - d) fonte de água para consumo, em particular o uso de água de poço;
 - e) uso de medicamentos e suplementos alimentares;

- f) hábito de fumo, álcool e outras drogas;
 - g) realização de atividades complementares de renda ou de lazer com exposição química (marcenaria, mecânica, pintura, metalurgia, artesanatos com cerâmica e/ou metais, etc.);
 - h) história e tipo de alimentação, especialmente, dos 3 dias anteriores ao momento da coleta, em particular referente a ingestão recente de feijão, soja, grão de bico, lentilha, arroz integral, alimentos que contenham trigo, espinafre, batata, abobora, palmito em conserva, abacaxi, açaí, frutos do mar, coentro, chá verde e preto, castanha e nozes.
3. Caso sejam positivas quaisquer das informações listadas acima, elas podem ter interferido nos resultados das análises do Mn. Sendo assim, **faz-se necessário repetir estas análises laboratoriais**. Quando for repetir a coleta das amostras para análise, considerar a possibilidade de **interrupção das seguintes condições**: hábito do fumo e álcool, consumo de água de poço e dos alimentos listados acima, uso de suplementos, atividades complementares (pelo menos nos 3 dias anteriores à coleta da amostra).
4. Avaliação clínica incluindo exame geral e neurológico específico;
5. Avaliação laboratorial do perfil hematológico e avaliação de alterações precoces hepáticas (enzimas hepáticas – TGO, TGP, GGT e Fosfatase alcalina) e renais (microalbuminúria e alfa1 microglobulina).
6. Outras análises laboratoriais e de imagem que se fizerem necessárias na avaliação clínico-toxicológica.

Referências Bibliográficas

- [1]. Carvalho Filho, Amaury de et al. Óxidos de manganês em solos do quadrilátero ferrífero (MG). Revista Brasileira de Ciência do Solo. 2011; 35(3), 793-804. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-06832011000300015>.
- [2]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2000. Toxicological profile for manganese US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151-c2.pdf>
- [3]. da Silva Santos V, Bisen-Hersh E, Yu Y, Cabral ISR, Nardini V, Culbreth M, Aschner, M. Anthocyanin-rich açaí (Euterpe oleracea Mart.) extract attenuates manganese-induced oxidative stress in rat primary astrocyte cultures. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2014; 77(7), 390-404.
- [4]. Li L, Yang, X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. Oxidative medicine and cellular longevity, 2018.
- [5]. Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, Garey JD, Zaccaria K, Citra M. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease

Registry (US); 2012 Sep. PMID: 24049862. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049862/>

[6]. Chen P, Bornhorst J, Aschner, MA. Manganese metabolism in humans. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2018; 23(9), 1655-1679.

[7]. Crossgrove, J., & Zheng, W. (2004). Manganese toxicity upon overexposure. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 17(8), 544-553.

[8]. Dobbs MR. *Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments*. 2009. Saunders.

[9]. Levy BS, Nassetta WJ. Neurologic effects of manganese in humans: a review. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2003; 9(2), 153-163.

[10]. Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC. From manganism to manganese-induced parkinsonism: a conceptual model based on the evolution of exposure. *Neuromolecular Medicine*. 2009; 11(4), 311-321.

[11]. Liu W, Xin Y, Li Q, Shang Y, Ping Z, Min J, Wang, F. Biomarkers of environmental manganese exposure and associations with childhood neurodevelopment: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Health*. 2020; 19(1), 1-22.

[12]. Lucchini R, Placidi D, Cagna G, Fedrighi C, Oppini M, Peli M, Zoni S. Manganese and developmental neurotoxicity. *Neurotoxicity of Metals*. 2017; 13-34.

[13]. Lucchini RG, Aschner M, Kim Y, Šarić M. Chapter 45 – Manganese. Gunnar F. Nordberg, Bruce A. Fowler, Monica Nordberg. *Handbook on the Toxicology of Metals (4th Edition)*, Academic Press. 2015, 975-1011. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00045-7>.

[14]. Burtis B, Burns T. *Tietz: Fundamentos de Química Clínica e Diagnostico Molecular*. 2016; 7^a edição. Elsevier Brasil.

[15]. Mayo Clinic. Test ID: MNB Manganese, Blood. Disponível em:
<https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/89120>

[16]. Hauser RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez C, Olanow CW. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994; 36(6), 871-875.