



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

MECANISMOS DE TOXICIDADE DO COBALTO, NÍQUEL E MANGANÊS: DA EXPOSIÇÃO E HOMEOSTASIA ÀS SUAS INTERAÇÕES COM OS LÍPIDOS E AS BIOMEMBRANAS

[Mechanisms of Toxicity of Cobalt, Nickel, and Manganese: From Exposure and Homeostasis to their Interactions with Lipids and Biomembranes]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Daniela Pinho Lopes

Orientadores:

Doutora Carla Guimarães Moutinho

Doutora Carla Sousa e Silva

Julho 2025

MECANISMOS DE TOXICIDADE DO COBALTO, NÍQUEL E MANGANÊS: DA EXPOSIÇÃO E HOMEOSTASIA ÀS SUAS INTERAÇÕES COM OS LÍPIDOS E AS BIOMEMBRANAS

[Mechanisms of Toxicity of Cobalt, Nickel, and Manganese: From Exposure and Homeostasis to their Interactions with Lipids and Biomembranes]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Daniela Pinho Lopes

Orientadores:

Doutora Carla Guimarães Moutinho

Doutora Carla Sousa e Silva

Julho 2025

Dedico esta Dissertação de Mestrado à minha família por todo o apoio, coragem que me têm dado ao longo destes anos.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa por me dar a oportunidade de crescer não apenas como profissional, mas também a nível pessoal, por todos os recursos oferecidos e apoio ao longo desta jornada.

Sou inteiramente grata às minhas orientadoras de tese, Doutora Carla Guimarães Moutinho e Doutora Carla Sousa e Silva por toda a disponibilidade, apoio e ajuda desde o primeiro dia, para que pudesse concluir a minha tese com êxito.

A todos os professores que me acompanharam ao longo destes quatro anos demonstro a minha gratidão por todos os conhecimentos, apoio e ajuda que me deram, sendo sempre compreensíveis e incentivando sempre para que tudo se torna-se mais fácil.

Não é demais ainda agradecer a todos os funcionários da Universidade Fernando Pessoa que se cruzaram comigo ao longo desta temporada e que contribuíram com palavras de apoio e ensinamentos.

A todos os meus colegas, não tenho palavras pelo grupo que criamos, pela entajuda que sempre tivemos, mesmo nos momentos mais difíceis, fomos sempre o apoio uns dos outros sem largar a mão de ninguém.

minha família agradeço por serem a minha âncora, por me mostrarem o caminho da força, da resiliência e que conseguia atingir os meus objetivos.

Por fim, agradeço à minha entidade patronal, a possibilidade de que me deram de abraçar este projeto e contribuírem para o meu crescimento.

A todos o meu muito obrigada!

Resumo

Os metais essenciais cobalto (Co), níquel (Ni) e manganês (Mn) desempenham funções vitais no organismo humano, atuando como cofatores em múltiplas reações enzimáticas envolvidas na sinalização celular, metabolismo energético e resposta ao *stress* oxidativo. No entanto, desequilíbrios na sua homeostase, seja por carência ou por exposição crônica, podem conduzir a efeitos adversos significativos para a saúde. O cobalto tem sido implicado em quadros de cardiomiopatia, lesões pulmonares e ototoxicidade; o níquel destaca-se pelo seu potencial carcinogênico e elevado poder sensibilizante; já o manganês apresenta reconhecida neurotoxicidade, estando associado a um quadro clínico semelhante à doença de Parkinson, designado por “manganismo”. Uma área ainda pouco explorada diz respeito à interação destes metais com os lípidos e as membranas biológicas, estruturas fundamentais à integridade e funcionalidade celular, e que se revelam potenciais alvos críticos da toxicidade metálica. Neste contexto, a presente dissertação assume a forma de uma revisão narrativa da literatura, tendo como objetivo central analisar de forma integrada os dados mais recentes sobre a toxicidade do Co, Ni e Mn, abrangendo aspectos como a exposição humana, os mecanismos de homeostase e transporte, os principais alvos moleculares e, com especial destaque, as suas interações com os lípidos e biomembranas. A análise dos estudos científicos disponíveis permitiu concluir que estes metais, quando em excesso, comprometem de forma significativa a integridade das membranas celulares, promovem alterações no metabolismo lipídico e desencadeiam processos de peroxidação lipídica, com impacto relevante na função mitocondrial e na indução de *stress* oxidativo. Estes processos estão intimamente ligados à fisiopatologia de várias doenças crônicas, nomeadamente patologias cardiovasculares, neurodegenerativas e oncológicas. Em simultâneo, constatou-se que as abordagens terapêuticas atuais, nomeadamente os agentes quelantes, continuam a apresentar limitações em termos de seletividade e eficácia, sendo necessária a investigação de estratégias mais direcionadas, que integrem a modulação da interação metal-membrana como alvo terapêutico.

Palavras-chave: Cobalto; Níquel; Manganês; Toxicidade metálica; Homeostase; Biomembranas; Lípidos; Metabolismo lipídico; *Stress* oxidativo.

Abstract

The essential metals cobalt (Co), nickel (Ni), and manganese (Mn) play vital roles in the human body, acting as cofactors in numerous enzymatic reactions involved in cellular signaling, energy metabolism, and response to oxidative stress. However, imbalances in their homeostasis, whether due to deficiency or chronic exposure, can lead to significant adverse health effects. Cobalt has been implicated in cardiomyopathy, pulmonary injury, and ototoxicity. Nickel is known for its carcinogenic potential and strong sensitizing capacity. Manganese is a recognized neurotoxicant, associated with a clinical condition resembling idiopathic Parkinson's disease, known as "manganism". One area still underexplored concerns the interaction of these metals with lipids and biological membranes, which are fundamental to cellular structure and function and represent potential critical targets of metal-induced toxicity. In this context, the present dissertation adopts the format of a narrative literature review, aiming to provide an integrated analysis of the most recent findings on Co, Ni, and Mn toxicity. It explores various aspects including human exposure, homeostasis and transport mechanisms, major molecular targets, and, with particular emphasis, their interactions with lipids and biomembranes. Analysis of the available scientific literature reveals that excessive levels of these metals significantly compromise membrane integrity, induce alterations in lipid metabolism, and trigger lipid peroxidation processes. These effects have a marked impact on mitochondrial function and are strongly associated with oxidative stress induction. Altogether, these mechanisms are closely linked to the pathophysiology of several chronic diseases, including cardiovascular, neurodegenerative, and oncological disorders. Also, current therapeutic approaches, particularly chelating agents, remain limited in terms of selectivity and efficacy. This underscores the need for more targeted strategies that consider the modulation of metal-membrane interactions as a therapeutic target.

Keywords: Cobalt; Nickel; Manganese; Metal toxicity; Homeostasis; Biomembranes; Lipids; Lipid metabolism; Oxidative stress.

Índice geral

Agradecimentos	ix
Resumo	xi
Abstract.....	xiii
Índice de figuras	xvii
Índice de quadros.....	xix
Lista de abreviaturas.....	xxi
1.Introdução.....	1
2.Exposição humana e homeostase dos metais	5
2.1 Fontes de exposição do cobalto, níquel e manganês	5
2.2 Mecanismos de homeostase do cobalto, níquel e manganês.....	7
2.3 Impactos da exposição crónica e da deficiência do cobalto, níquel e manganês ...	10
3. Mecanismos de toxicidade celular dos metais.....	13
3.1 Toxicidade geral dos metais	13
3.2 Toxicidade do cobalto: efeitos cardíacos, pulmonares e auditivos	15
3.3 Toxicidade do níquel: carcinogenicidade e reações alérgicas.....	17
3.4 Toxicidade do manganês: neurotoxicidade e manganismo	19
4. Interações com lípidos e biomembranas.....	23
4.1 Estrutura e função das biomembranas	23
4.2 Interações físico-químicas dos metais com biomembranas.....	23
4.3 Efeitos na fluidez, permeabilidade e integridade das membranas.....	25
4.4 Composição lipídica como modulador da toxicidade metálica.....	27
5. Efeitos celulares e alvos tóxicos.....	29

5.1 Mitocôndrias e disfunções energéticas e morfológicas	29
5.3 Desregulação do metabolismo lipídico celular.....	31
6. Abordagens terapêuticas: Quelatoterapia	35
7. Conclusões e perspectivas futuras.....	39
8. Referências Bibliográficas.....	41

Índice de figuras

FIGURA 1	5
FIGURA 2	6
FIGURA 3	14
FIGURA 4	16
FIGURA 5	19
FIGURA 6	21

Índice de quadros

QUADRO 1	10
QUADRO 2	26
QUADRO 3	36

Lista de abreviaturas

ACC - Acetil-CoA carboxilase

ATGL - Lipase de triglicéridos do tecido adiposo, do inglês *adipose triglyceride lipase*

ATP - Adenosina trifosfato

CaMKII - Proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina, do inglês *calcium/calmodulin-dependent protein kinase I*

CL - Cardiolipina

EDTA- Ácido etilendiaminotetracético, do inglês *ethylenediaminetetraacetic acid*

ETC - Cadeia transportadora de elétrons, do inglês *electron transport chain*

DAC - Dermatite alérgica de contacto

DAT - Transportadores de dopamina, do inglês *dopamine transporter*

DDC - Dietilditiocarbamato

DMSA - Ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico, do inglês *meso-2,3-dimercaptosuccinic acid*

DMT1 - Transportador dos íons metálicos divalentes 1, do inglês *divalent metal transporter 1*

DNA -Ácido desoxirribonucleico, do inglês *desoxyribonucleic acid*

DPI - Doença de Parkinson idiopática

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

DRP1- Proteína 1 relacionada com a dinamina, do inglês *dynamin-related protein 1*

DTPA - Ácido dietileno-triaminopentacético, do inglês *diethylenetriaminepentaacetic acid*

ERK - Quinase regulada por sinal extracelular, do inglês *extracellular signal regulated kinases*

FAS -Sintase de ácidos gordos, do inglês *fatty acid synthase*

4-HNE - 4-Hidroxinoneal

HDL - Lipoproteína de alta densidade, do inglês *high density lipoprotein*

HIFs - Fatores induzíveis de hipoxia, do inglês *hypoxia inducible factors*

HIF-1 α - Fator induzível de hipóxia 1-alfa, do inglês *hypoxia inducible factor 1-alpha*

HMLD - Doença pulmonar por metal duro, do inglês *hard metal lung disease*

HSL - Lipase sensível a hormonas, do inglês *hormone-sensitive lipase*

IL-6- interleucina-6, do inglês *interleukin-6*

IL-8 - interleucina-8, do inglês *interleukin-8*

IV -Intravenoso

LDL - Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*

MAPK -Quinases ativadas por mitógenos, do inglês *mitogen-activated protein kinases*

MDA - Malondialdeído

MFN1- Mitofusina 1

MFN2- Mitofusina 2

MnSOD- Superóxido dismutase dependente de manganês, do inglês *manganese-dependent superoxide dismutase*

NikR - Regulador transcricional de níquel, do inglês *nickel-responsive transcriptional regulator*

NK-kB -Fator nuclear kappa B, do ingles *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NRF1 - Fator nuclear respiratório 1, do inglês *nuclear respiratory factor 1*

NRF2 - Fator nuclear respiratório 2, do inglês *nuclear respiratory factor 2*

OPA1- Proteína óptica atrofica, do inglês *opticotrophy 1 protein*

Pas-Na - Ácido *para*-aminossalicílico sódico, do inglês *sodium para-aminosalicylate acid*

PC - Fosfatidilcolina, do inglês *phosphatidylcholine*

PGC-1 α - Coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*

PKC δ -Proteína quinase C delta, do inglês *protein kinase C-delta*

PP2A -Proteína fosfatase 2 A, do inglês *protein phosphatase 2A*

PS -Fosfatidilserina, do inglês *phosphatidylserine*

RcnA- Bomba de efluxo para resistência ao cobalto e níquel A, do inglês *resistance to cobalto and nickel A*

RcnB- Bomba de efluxo para resistência ao cobalto e níquel B, do inglês *resistance to cobalto and nickel B*

RcnR- Repressor transcricional da bomba de efluxo para Rcn, do inglês *resistance to cobalto and nickel repressor*

RE - Retículo endoplasmático

RNA - Ácido ribonucleico, do inglês *ribonucleic acid*

ROS - Espécies reativas de oxigênio, do inglês *reactive oxygen species*

SNC - Sistema nervoso central

Tfr - Recetores de transferrina, do inglês *transferrin receptors*

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa, do inglês *tumor necrosis factor alpha*

1.Introdução

Os metais ultra-vestigiais são substâncias minerais essenciais, também conhecidos como oligoelementos, que se encontram naturalmente presentes no corpo humano em quantidades muito reduzidas, sendo indispensáveis para uma ampla variedade de processos e funções vitais do organismo (Sousa et al., 2019).

Entre os mecanismos fisiológicos em que estão envolvidos, destaca-se o seu papel como cofatores enzimáticos, fundamentais para a regulação do crescimento e divisão celular, bem como para o metabolismo e modulação de lípidos, proteínas e de carboidratos (Islam et al., 2023).

Alguns destes metais apresentam atividade antioxidante, contribuindo para a neutralização de radicais livres; desta forma, a sua deficiência pode estar associada a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de alguns tipos de cancro. Adicionalmente, participam na manutenção da função imunológica, promovendo a resposta imunitária do organismo. Destaca-se ainda a sua ação neuroprotetora, ao protegerem os neurónios contra lesões e disfunções, favorecendo o funcionamento do sistema nervoso (Islam et al., 2023; Sousa et al., 2019).

Os oligoelementos podem influenciar diretamente as membranas biológicas, alterando a sua fluidez, o que afeta não apenas a comunicação celular e o transporte de moléculas, mas também a permeabilidade celular, com impactos ao nível da absorção de nutrientes e da resposta imune. Além disso, têm capacidade para interferir nas proteínas da membrana, alterando a sua conformação e influenciando a atividade de canais iónicos e recetores que dependem de cofatores metálicos (Sule et al., 2022).

Em termos bioquímicos, estes minerais podem intervir em processos mediados por oxidação celular, com implicações na regulação da homeostase. Esta característica pode representar uma via relevante para a compreensão da fisiopatologia de diversas doenças, nomeadamente neoplasias malignas. A deficiência em oligoelementos pode resultar tanto de uma ingestão inadequada como de perturbações na absorção gastrointestinal, podendo manifestar-se através de sintomas específicos, como anemia megaloblástica, neuropatia periférica, problemas de crescimento e desenvolvimento ósseo, ou através de sinais inespecíficos, como fadiga, fraqueza muscular e tremores ligeiros (Alegre-Martinez et al., 2022; Baj et al., 2023; Hasbaoui et al., 2021; Sousa et al., 2019).

A relevância deste tema para a saúde pública é significativa, uma vez que, embora sejam essenciais ao funcionamento do organismo, níveis excessivos destes metais podem ter efeitos tóxicos, com potenciais repercussões clínicas. A sua investigação científica é crucial para compreender o impacto da toxicidade e/ou deficiência na homeostase e o seu papel no desenvolvimento de patologias, permitindo, assim, o delineamento de estratégias de prevenção e terapêutica (Anyachor et al., 2022; ATSDR, 2024; Baj et al., 2023; Cassera et al., 2025; Chen et al., 2023).

Entre os metais vestigiais, o cobalto, o níquel e o manganês destacam-se pela sua presença comum no ambiente e na dieta humana, mas também pelo potencial de toxicidade associado à exposição excessiva. Do ponto de vista biológico, os estados de oxidação destes metais exercem um papel determinante na sua reatividade, biodisponibilidade e função no organismo. O Co^{2+} , a forma iónica prevalente, é um constituinte essencial da vitamina B_{12} ; no entanto, concentrações elevadas estão associadas a efeitos cardiotoxicos e hematológicos. O Ni^{2+} , amplamente utilizado na indústria metalúrgica, pode provocar reações alérgicas e tem sido implicado na carcinogénese em contextos de exposição prolongada. Por sua vez, o Mn^{2+} e Mn^{3+} , biologicamente relevantes, são cruciais para o funcionamento de diversas enzimas antioxidantes e metabólicas, mas o seu excesso, frequentemente devido a exposição ocupacional ou disfunção hepática, pode levar a neurotoxicidade. A compreensão aprofundada dos mecanismos de toxicidade destes metais é, por isso, essencial para a avaliação do risco para a saúde humana e para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e intervenção (ATSDR, 2024; Baj et al., 2023; Baumann et al., 2020; Buton et al., 2019; Cassera et al., 2025; Chen et al., 2023).

Esta Dissertação de Mestrado teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura científica publicada nos últimos cinco a dez anos, com algumas exceções devidamente justificadas, visando compreender os mecanismos pelos quais o cobalto, o níquel e o manganês exercem efeitos tóxicos no organismo humano. Foram abordadas as vias de exposição, a homeostase e as interações destes metais com lípidos e biomembranas celulares. Além disso, foi dada ênfase às abordagens terapêuticas aplicadas em situações de toxicidade aguda, bem como às perspetivas futuras neste domínio.

A pesquisa bibliográfica foi realizada principalmente nas bases de dados (através da interface PubMed) e no Google Académico. Foi elaborada uma lista de termos

relevantes, a partir da qual se construíram diversas combinações de palavras-chave, em português e inglês, de forma a maximizar a sensibilidade da pesquisa. As palavras-chave utilizadas incluíram: *Cobalto; Níquel; Manganês; Toxicidade metálica; Homeostase; Biomembranas; Lípidos; Metabolismo lipídico; Stress oxidativo.*

Foram considerados todos os artigos relevantes, independentemente da sua tipologia. Para cada artigo selecionado, foram registados o título, os autores, o ano de publicação e o tipo de documento. Após a seleção inicial, procedeu-se à leitura dos resumos, excluindo-se os artigos cujo conteúdo não apresentava relação direta com o tema.

Mecanismos de toxicidade do cobalto, níquel e manganês: da exposição e homeostasia às suas interações com os lípidos e as biomembranas

2.Exposição humana e homeostase dos metais

2.1 Fontes de exposição do cobalto, níquel e manganês

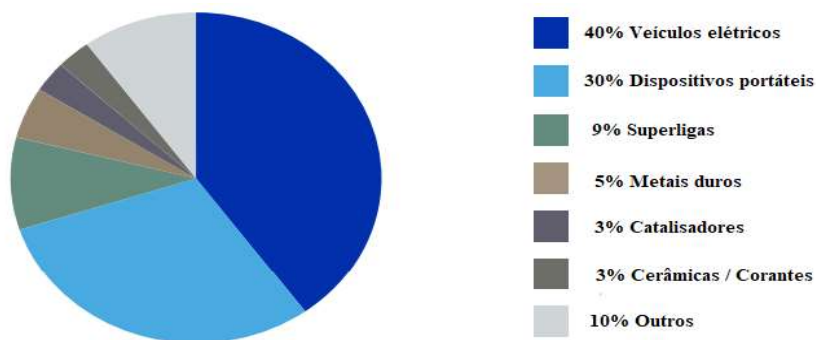
O cobalto não se encontra no organismo humano na sua forma elementar, mas sim integrado na estrutura da cobalamina (vitamina B₁₂), sendo esta obtida exclusivamente através da alimentação, nomeadamente pelo consumo de carnes, peixes, ovos e laticínios. Para garantir a ingestão da dose média considerada essencial ao funcionamento do organismo em adultos, recomenda-se uma ingestão diária entre 5 e 60 µg, uma vez que ainda não foi estabelecida uma dose dietética segura oficialmente recomendada (Islam et al., 2023; Milankovic et al., 2024; Russell et al., 2022).

A exposição ao cobalto pode ocorrer por vias ocupacionais ou ambientais, estando este elemento presente numa variedade de produtos e processos industriais, nomeadamente em pigmentos e corantes, porcelanas, cimento, borracha, superligas, produção de brocas e ferramentas de corte, catalisadores, implantes ortopédicos, dispositivos odontológicos, suplementação vitamínica e em processos de galvanoplastia (cf. Figura 1).

A exposição à forma elementar de cobalto verifica-se sobretudo em contextos industriais, por via inalatória, sendo esta a principal via de absorção associada à sua toxicidade. Já a exposição ao cobalto integrado na cobalamina dá-se por via oral, através da alimentação ou suplementação, sendo a sua toxicidade praticamente nula, uma vez que a biodisponibilidade oral é muito reduzida (Chen et.al.,2023).

FIGURA 1

Fontes de exposição ocupacional de cobalto



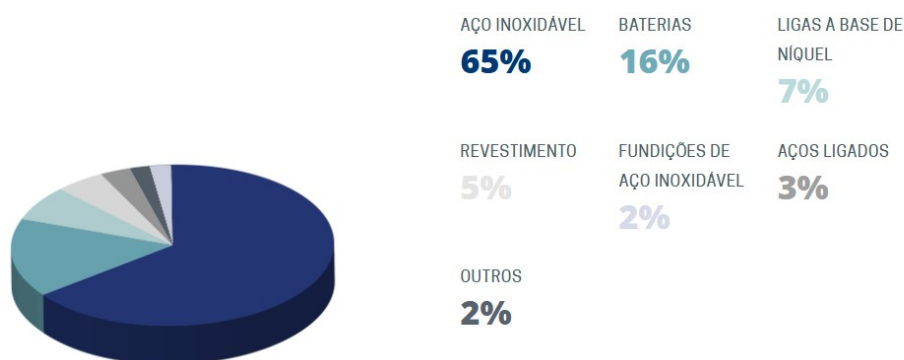
Nota: Fontes de exposição ocupacional ao cobalto, adaptado de “Cobalt is used in a wide variety of applications” de CobaltInstitute, 2022; <https://www.cobaltinstitute.org/about-cobalt/cobalt-life-cycle/cobalt-use/>

O níquel é igualmente essencial ao funcionamento do organismo humano, sendo por isso classificado como um oligoelemento, cuja obtenção ocorre através da alimentação, principalmente pela ingestão de grãos, legumes e vegetais, frutas, frutos secos, sementes e chocolate. Segundo a recomendação (UE) 2024/907 da Comissão, de 22 de março de 2024, relativa à monitorização do níquel nos alimentos, foi estabelecida no artigo 292.º, ponto 6, uma dose diária tolerável de 13 µg por kg de peso corporal (Sule et al., 2020).

Em doses reduzidas, este metal não apresenta geralmente efeitos tóxicos, embora possam surgir reações alérgicas em indivíduos particularmente sensíveis. De acordo com o perfil toxicológico para o níquel, publicado pela *Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)*, as exposições ocupacionais podem ocorrer sobretudo por via inalatória e cutânea, em contextos industriais associados à produção de aço inoxidável, ligas metálicas (incluindo superligas e ligas não ferrosas), galvanoplastia e fabrico de baterias (cf.Figura2) (ATSDR, 2024). Exposições ambientais também podem ocorrer, nomeadamente por inalação do ar contaminado e pela ingestão de água e alimentos com resíduos de níquel. Certos bens de consumo, como brinquedos e joias, também constituem fontes potenciais de contacto. Adicionalmente, os fumadores de tabaco convencional e cigarros eletrónicos apresentam níveis de exposição mais elevados, devido à presença de níquel no aerossol inalado (Cao et al.,2020).

FIGURA 2

Fontes de exposição ocupacional de níquel



Nota: Fontes de exposição ocupacional ao níquel, adaptado de “AboutNickel - First use of Nickel” de NickelInstitute - SMR – Steel & Metals Market Research GmbH, 2023; <https://nickelinstitute.org/en/nickel-applications/#01-nickel-properties>

O manganês é reconhecido como mineral essencial, participando em vários processos bioquímicos fundamentais que ocorrem no organismo humano, sendo as suas principais fontes alimentares de origem vegetal, como leguminosas, frutos secos, cereais integrais e pão, embora possa também ser obtido através de suplementação nutricional. Os valores de ingestão recomendados para adultos são de aproximadamente 2,3 mg/dia para homens e 1,8 mg/dia para mulheres, sendo o limite superior de ingestão tolerável estabelecido em 11 mg por dia (Evans et al., 2023; Sousa et al., 2019).

A água potável pode conter manganês em concentrações variáveis, pelo que existem limites máximos que visam prevenir a exposição tóxica por via hídrica. No caso dos lactentes, o leite materno e as fórmulas infantis constituem fontes importantes deste oligoelemento, assegurando níveis adequados durante os primeiros estágios do desenvolvimento e prevenindo situações de deficiência (Evans et al., 2023).

Em contextos laborais, a exposição ao manganês pode ocorrer principalmente em atividades de soldadura, fundição e mineração, enquanto as exposições ambientais se relacionam frequentemente com o consumo de águas subterrâneas contaminadas, particularmente provenientes de poços não monitorizados (Evans et al., 2023).

2.2 Mecanismos de homeostase do cobalto, níquel e manganês

Como referido anteriormente, os metais essenciais cobalto, níquel e manganês desempenham papéis fundamentais no organismo, mesmo em quantidades vestigiais, participando em processos biológicos cruciais, como a síntese proteica e o metabolismo celular. Para garantir que estas funções não sejam comprometidas por excessos ou deficiências, são indispensáveis mecanismos de regulação homeostática que envolvem proteínas transportadoras específicas e sistemas de influxo e efluxo, mantendo os níveis intracelulares dentro dos limites fisiológicos ideais (Sule et al., 2020).

O cobalto, sob a forma iónica Co^{2+} , é absorvido principalmente no intestino delgado através de transportadores específicos de baixa afinidade, mas seletivos, como os transportadores de iões metálicos divalentes (DMT1). Adicionalmente, os transportadores de dopamina (DAT) também poderão participar na absorção, dado que os iões Co^{2+} competem pelos mesmos locais de ligação, influenciando a cinética de absorção e distribuição tecidual do metal (Jomova et al., 2022; Ongey et al., 2024; Osman et al., 2021; Sule et al., 2020).

A homeostase intracelular do cobalto envolve uma complexa rede de mecanismos moleculares, incluindo proteínas transmembranares dependentes de ATP e permeases que reconhecem tanto íons Co^{2+} como Ni^{2+} . A expressão genética é regulada por *riboswitches* sensíveis à vitamina B_{12} e possivelmente ao próprio íon Co^{2+} , que detetam variações nos níveis intracelulares e modulam a transcrição de genes relacionados com o transporte e metabolismo do metal. Além disso, metalochaperonas e quelatases asseguram a entrega seletiva do cobalto a enzimas e cofatores, garantindo a sua incorporação controlada e prevenindo efeitos tóxicos (Osman et al., 2021; Sule et al., 2020).

A eliminação do excesso de cobalto é controlada pela proteína reguladora RcnR, que atua como sensor intracelular ao detetar a acumulação do metal e induzir a expressão da RcnB e RcnA, facilitando a remoção do cobalto em excesso e preservando o equilíbrio celular. A excreção ocorre predominantemente pela via urinária (ATSDR, 2024; Sule et al., 2020).

De forma análoga, o níquel exerce um papel essencial no metabolismo celular, sendo a sua concentração regulada para permitir a atividade enzimática sem alcançar níveis tóxicos. A absorção pode ocorrer por via oral, pulmonar ou dérmica, sendo a via oral a mais relevante em exposições ambientais e dietéticas. Após a absorção intestinal, o níquel circula maioritariamente ligado à albumina, o que limita a sua reatividade e facilita a distribuição sistémica, embora possa também estar associado a outras proteínas plasmáticas ou na forma livre, como íon Ni^{2+} . A internalização celular é mediada por transportadores de metais divalentes, os quais reconhecem catiões metálicos semelhantes (Alfano et al., 2020; ATSDR, 2024; Ongey et al., 2024; Risi et al., 2020).

O níquel distingue-se de outros metais essenciais por não apresentar, em mamíferos, um sistema molecular específico e bem estabelecido de regulação homeostática. Nas bactérias e plantas, contudo, existem reguladores específicos, como o NikR, que controlam a expressão de genes envolvidos no transporte de níquel. Nas células humanas, a homeostase é mantida indiretamente, através da modulação da expressão de transportadores e da capacidade de armazenamento celular, frequentemente associada ao dano oxidativo e às respostas inflamatórias. Além disso, o níquel pode interferir em vias de sinalização, ativando o HIF-1 α , mimetizando condições hipóxicas e modulando

a expressão de genes-alvo (Alegre-Martínez et al., 2022; Buxton et al., 2019; Cao et al., 2023; Vliet et al., 2002; Yuan et al., 2022).

A excreção do níquel ocorre sobretudo pela via renal, na forma solúvel, com a urina sendo o principal meio de eliminação do metal absorvido. A excreção fecal corresponde principalmente à fração não absorvida do níquel ingerido (ATSDR, 2024).

No que respeita ao manganês, a sua absorção tem lugar essencialmente no intestino delgado, mediada por diversos transportadores de membrana que regulam tanto a captação como a excreção. Destacam-se os transportadores ZIP8 (SLC39A8) e ZIP14 (SLC39A14), com o primeiro a desempenhar papel fundamental na absorção intestinal e o segundo na captação hepática e redistribuição sistémica do ião Mn^{2+} . A expressão destes transportadores é influenciada por fatores nutricionais, como a deficiência de ferro, que aumenta a absorção do manganês. Outros mecanismos envolvidos incluem o uniportador mitocondrial de cálcio, que permite a entrada do metal nas mitocôndrias, bem como recetores de transferrina, transportadores de citrato e simportadores de bicarbonato, que participam na sua distribuição celular (Baj et al., 2023; McCabe et al., 2021; Ongey et al., 2024; Sule et al., 2020).

A manutenção de níveis celulares adequados de manganês é crítica para o funcionamento de várias enzimas, como a superóxido dismutase dependente de manganês (MnSOD), essencial para a defesa antioxidante mitocondrial e proteção contra o *stress* oxidativo. Assim, a atuação coordenada dos transportadores e mecanismos regulatórios assegura a homeostase do manganês, equilibrando absorção, distribuição e excreção para preservar a integridade celular e evitar toxicidade por excesso (Liu et al., 2022).

Contudo, o papel do núcleo celular na regulação do manganês permanece pouco esclarecido. Sule et al., (2020) sugerem a participação da pirina, uma proteína nuclear presente no nucleoplasma, que pode estar envolvida na homeostase intracelular do manganês. Esta proteína está associada a respostas redox e pode ligar-se a Mn^{2+} e Fe^{2+} , possivelmente competindo pela ligação, o que influenciaria a acumulação destes iões no núcleo. Contudo, estas interações ainda não estão totalmente comprovadas, tal como o mecanismo preciso através do qual a pirina poderá modular a homeostase nuclear do manganês.

Finalmente, a excreção do manganês corre majoritariamente por via biliar, com o fígado a assumir um papel central na sua eliminação. Após a captação hepática, o metal é secretado na bilis e eliminado pelas fezes, constituindo o principal mecanismo para prevenir a sua acumulação no organismo. A excreção renal é limitada devido à reabsorção tubular. Desta forma, a homeostase do manganês depende do equilíbrio entre absorção intestinal, distribuição tecidual e eliminação hepática, sendo que disfunções hepáticas ou excretoras podem levar à acumulação sistémica e neurotoxicidade (Gurol et al., 2022; Hutchens et al., 2023).

O Quadro 1 apresenta uma síntese comparativa das principais fontes e dos mecanismos homeostáticos dos metais essenciais analisados.

QUADRO1

Resumo comparativo das fontes e mecanismos de homeostase

Metal	Cobalto	Níquel	Manganês
Fontes Alimentares	Carne, peixe, ovos, laticínios	Grãos, legumes, vegetais, frutas, frutos secos, sementes, chocolate	Principalmente plantas, suplementos, leite materno e fórmulas infantis, nozes e cereais
Fontes Ocupacionais / Ambientais	Tintas; porcelanas; cimento; ferramentas; implantes; dispositivos dentários; suplementos vitamínicos; galvanoplastia; inalação	Produção de aço inoxidável; ligas metálicas; baterias; galvanoplastia; exposição inalatória e dérmica; água e alimentos contaminados; jóias	Soldadura; fundição; exploração mineira; águas contaminadas
Mecanismos de Homeostase	DMT1, DAT; <i>Riboswitches</i> ; metalochaperonas, quelatases; sistema RcnR / RcnA	Transporte plasmático ligado à albumina, DMT1, regulação indireta via modulação de transportadores e armazenamento celular	ZIP8, ZIP14, MnSOD, DMT1, uniportador de Ca ²⁺ mitocondrial, TfR, transportadores de citrato, simportadores de bicarbonato
Referências	ATSDR, 2024; Chen et al., 2023; Islam et al., 2023; Milankovic et al., 2024; Osman et al., 2021; Russell et al., 2022; Sule et al., 2020	ATSDR, 2024; Alegre-Martínez et al., 2022; Alfano et al., 2020; Cao et al., 2020; Ongey et al., 2024; Sule et al., 2020	Baj et al., 2023; Evans et al., 2023; Gurol et al., 2022; Hutchens et al., 2023; Liu et al., 2022; Sule et al., 2020

2.3 Impactos da exposição crónica e da deficiência do cobalto, níquel e manganês

A exposição crónica a metais essenciais pode conduzir tanto à sua acumulação e consequente toxicidade, como à manifestação de efeitos adversos em casos de deficiência. Tal acontece porque estes oligoelementos são fundamentais para a

manutenção de diversos processos biológicos (Alfano et al., 2020; Amorim et al., 2022; Sousa et al., 2019).

No caso do cobalto, a exposição prolongada ocorre sobretudo por via ocupacional, através da inalação em ambientes industriais, podendo desencadear diversos efeitos adversos. Estão bem documentados efeitos tóxicos a nível pulmonar, como fibrose e asma ocupacional, assim como alterações cardíacas, incluindo cardiomiopatias e arritmias. O sistema nervoso também pode ser afetado, com ocorrência de distúrbios neurológicos e encefalopatias. Para além disso, há evidências da interferência do cobalto no sistema endócrino, nomeadamente na tiroide, bem como do seu potencial carcinogénico e da associação com dermatite de contacto (Al-Abcha et al., 2021; Chen et al., 2023; Giacon et al., 2021; Hernández et al., 2023; Linna et al., 2020; Osman et al., 2021).

Embora menos comum, a deficiência em cobalto também pode igualmente causar efeitos adversos, sobretudo pela sua relação com a síntese de vitamina B₁₂. Nestes casos, podem surgir quadros de anemia megaloblástica, neuropatia periférica, défices cognitivos e alterações cardíacas (Hasbaoui et al, 2021).

Adicionalmente, está descrita a interferência do cobalto na disponibilidade de ferro, dada a semelhança iónica entre ambos. Esta competição pode reduzir os níveis intracelulares de ferro, não só por disputa nos mecanismos de transporte, mas também na etapa final da biossíntese do grupo heme, onde a enzima ferroquelatase insere o ferro na protoporfirina IX. A substituição do ferro pelo cobalto nesta etapa compromete a formação do heme e, conseqüentemente, a funcionalidade dos citocromos presentes nas membranas celulares (Osman et al., 2021).

Além de afetar o ferro e a biossíntese do heme, o cobalto influencia o sistema imunitário, especialmente as células T, cuja população circulante diminui com a exposição crónica. Em situações como a presença de implantes de ligas de cobalto-cromo-molibdénio (Co-Cr-Mo), verifica-se uma ativação anérgica e sensibilizada destas células, contribuindo para a formação de pseudotumores peri-implantares. Em mulheres, essa ativação eleva a produção de IL-10, alterando a atividade dos osteoclastos e a remodelação óssea, o que pode levar à instabilidade do implante. Estes efeitos imunotoxicológicos evidenciam o impacto do cobalto crónico na integridade

celular, na resposta imunitária e na saúde óssea, com importantes repercussões clínicas (Crutsen et al., 2022; Lan et al., 2024).

De modo semelhante, a exposição crónica ao níquel ocorre principalmente em contextos ocupacionais, por inalação ou contacto dérmico, sendo comum em ambientes industriais. Esta exposição está associada a efeitos tóxicos variados, incluindo asma ocupacional, bronquite crónica, dermatite de contacto, toxicidade reprodutiva, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, alterações cardiovasculares, neurotoxicidade e neurodegeneração (Anyachor et al., 2022; Baumann et al., 2020; Hongrui et al., 2023; Li et al., 2020; Prueitt et al., 2020; Rishor-Olney et al., 2023; Mittal et al., 2022; Yin et al., 2024; Zeng et al., 2023).

Embora o níquel seja necessário em quantidades mínimas, a sua deficiência é rara, devido à absorção eficaz pela alimentação. No entanto, pode ocorrer em situações excepcionais, como dietas extremamente restritivas, perturbações na absorção intestinal (por exemplo, doenças inflamatórias intestinais) ou alterações genéticas/metabólicas. Nestes casos, são descritos distúrbios no crescimento, no desenvolvimento, perturbações metabólicas e défices na hematopoiese (Alegre-Martínez et al., 2022; Lijing et al., 2022; Nielsen et al., 2021).

Quanto ao manganês, a exposição prolongada é mais frequente em ambientes ocupacionais, como na indústria de fundição e mineração, principalmente por via inalatória. No entanto, também pode ocorrer através da nutrição parenteral ou da ingestão de água contaminada (Evans et al., 2023; Reinert et al., 2021).

Níveis elevados de manganês levam à sua acumulação em vários tecidos, nomeadamente ósseo, cerebral, renal, hepático e pancreático. Este acúmulo pode desencadear policitemia, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade e efeitos neurodegenerativos. Destaca-se ainda o “manganismo”, uma condição neurológica com sintomatologia semelhante à doença de Parkinson (Evans et al., 2023; Kasi et al., 2024; Mittal et al., 2022; Sousa et al., 2019).

Por fim, a deficiência em manganês pode comprometer o desenvolvimento ósseo e da cartilagem, causando deformações e osteoporose. Pode também afetar a função neurológica, a fertilidade e o metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono. Existe ainda evidência de um efeito carcinogénico associado à sua carência, decorrente da redução da defesa antioxidante contra a acumulação de radicais livres (Baj et al., 2023).

3. Mecanismos de toxicidade celular dos metais

3.1 Toxicidade geral dos metais

A toxicidade dos metais é influenciada por vários fatores, entre os quais se destacam o tipo de metal e o seu estado de oxidação. Metais em estados de oxidação mais elevados tendem a ser mais tóxicos para o organismo, uma vez que a sua maior reatividade aumenta o risco de efeitos nocivos. Além disso, a forma iónica de um metal apresenta geralmente maior reatividade do que a sua forma metálica, o que contribui para um risco acrescido de toxicidade. No que respeita à natureza química, os metais orgânicos apresentam uma afinidade superior para se ligarem a moléculas orgânicas, formando compostos organometálicos que, frequentemente, são mais tóxicos do que as suas formas inorgânicas (Rajkumar et al., 2023; Tchounwou et al., 2014)

Outro fator determinante na toxicidade dos metais é a dose, que está diretamente relacionada com a gravidade dos efeitos observados. A exposição a concentrações elevadas de um metal num curto espaço de tempo caracteriza uma toxicidade aguda, enquanto a exposição contínua a níveis baixos corresponde a uma toxicidade crónica (Rajkumar et al., 2023).

A via de exposição ao metal também desempenha um papel crucial, uma vez que os efeitos tóxicos podem variar significativamente consoante a exposição ocorra por inalação, ingestão ou contacto dérmico. Para além destes aspetos, outros fatores individuais influenciam o grau de toxicidade, como a idade, o sexo, a genética e o estado nutricional. Crianças e idosos revelam maior suscetibilidade, devido à imaturidade ou ao declínio das funções metabólicas e excretoras. Paralelamente, diferenças hormonais e na composição corporal entre sexos afetam a toxicocinética dos metais. Variações genéticas podem ainda alterar a expressão de transportadores ou enzimas envolvidas no metabolismo dos metais, enquanto o estado nutricional influencia a absorção e a competição entre elementos tóxicos e micronutrientes essenciais, podendo assim amplificar os efeitos adversos (Evans et al., 2023; Chen et al., 2023; Rajkumar et al., 2023; Tchounwou et al., 2014).

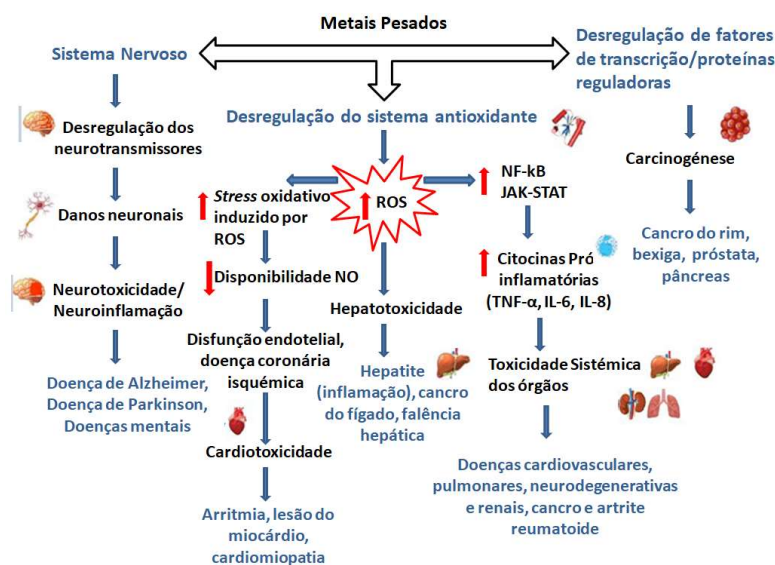
A acumulação de metais no organismo pode ter efeitos particularmente nocivos a nível celular. Um dos principais mecanismos envolvidos é a indução de *stress* oxidativo, através da produção de ROS, que danificam as membranas celulares por peroxidação lipídica, comprometendo a integridade estrutural das células (Jomova et al., 2022).

De acordo com Jomova et al., (2025), a exposição a certos metais pode provocar danos diretos no DNA e mutações genéticas, bem como disfunções mitocondriais. Os metais interferem ainda com proteínas e enzimas essenciais, perturbando vários processos biológicos fundamentais, como a síntese proteica e a atividade enzimática, podendo culminar na apoptose celular. Para além disso, os metais pesados competem com metais essenciais por locais de ligação e transporte, afetando o metabolismo, a sinalização celular e outros mecanismos homeostáticos (Jomova et al., 2025; Rajkumar et al., 2023).

O cobalto, o níquel e o manganês são metais de transição que, em quantidades vestigiais, atuam como oligoelementos essenciais ao normal funcionamento de diversos processos biológicos. Contudo, quando presentes em concentrações elevadas, podem desencadear efeitos toxicológicos semelhantes aos dos metais pesados. Como ilustrado na figura 3, a exposição a metais pesados provoca desregulações em vários sistemas biológicos, afetando o sistema nervoso, as defesas antioxidantes e vias de regulação génica. Estas alterações conduzem a fenómenos de neurotoxicidade, sobrecarga oxidativa e inflamação sistémica.

FIGURA 3

Efeitos tóxicos dos metais pesados no organismo



Nota: Efeitos tóxicos dos metais pesados do organismo. Adaptado de “Heavy metals: toxicity and human health effects.”, de Jomova et al, 2025, ArchToxicol, Vol.99 p. 153-209, (doi:10.1007/s00204-024-03903-2).

Além disso, metais pesados desencadeiam a ativação de vias pró-inflamatórias, nomeadamente o fator nuclear kappa B (NF- κ B), um regulador central da resposta inflamatória. A sua ativação persistente contribui para o desenvolvimento de doenças inflamatórias crónicas, bem como de patologias neurodegenerativas e cancerígenas. Paralelamente, a via de sinalização JAK-STAT, essencial na mediação da resposta a citocinas, é frequentemente afetada neste contexto. Esta desregulação leva ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), promovendo inflamação sistémica, lesão tecidual e a progressão de múltiplas patologias.

Como consequência, podem desenvolver-se doenças neurodegenerativas (como Alzheimer e Parkinson), cardiovasculares, hepáticas, renais, pulmonares, autoimunes e diferentes tipos de cancro.

3.2 Toxicidade do cobalto: efeitos cardíacos, pulmonares e auditivos

A toxicidade do cobalto resulta da sua acumulação em vários órgãos, levando a consequências significativas para a saúde. De acordo com Jenkinson et al., (2021), níveis de cobalto superiores a 250 μ g/L podem induzir cardiomiopatias. Este metal interfere em diversos mecanismos celulares, promovendo a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que geram dano oxidativo. Além disso, compromete a produção de ATP, devido à disfunção mitocondrial, o que pode resultar na apoptose de células cardíacas (Cheng et al., 2024).

O ião metálico Co^{2+} tem uma semelhança estrutural com o cálcio (Ca^{2+}), o que lhe permite competir pela ligação a proteínas da membrana plasmática das células musculares cardíacas, bem como interferir no transporte de cálcio para os miócitos. Este desequilíbrio afeta as proteínas e enzimas intracelulares dependentes de cálcio, como a proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII), responsáveis pela função normal do coração. Tais alterações estão associadas a patologias como cardiomiopatias, arritmias e insuficiência cardíaca. O processo inflamatório desencadeado pela presença de iões metálicos também exacerba os danos cardíacos, como descrito por Jenkinson et al., (2021).

No sistema respiratório, a toxicidade do cobalto está relacionada com a ativação de proteínas reguladoras da resposta ao défice de oxigénio, nomeadamente os fatores

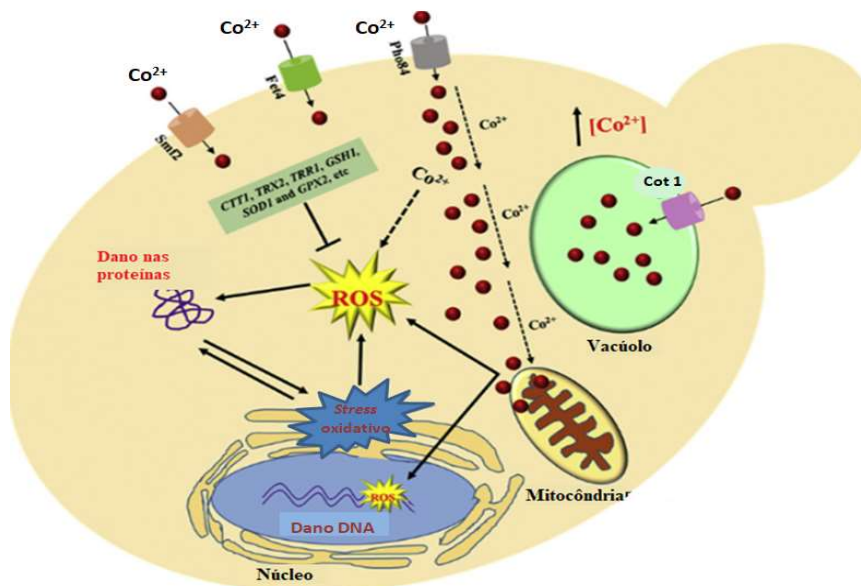
induzíveis de hipoxia (HIFs), que modulam processos inflamatórios e de imunidade inata.

A exposição a partículas poluentes, incluindo compostos de cobalto, contribui para o agravamento de doenças respiratórias, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Em contexto ocupacional, a exposição prolongada pode comprometer a imunidade inata e favorecer o desenvolvimento de patologias como asma ocupacional e doença pulmonar por metal duro (HMLD), caracterizada por broncoconstrição, alveolite, fibrose e pneumonite (Saini et al., 2010).

A exposição crônica ao cobalto é ainda reconhecida pelo seu potencial carcinogênico, particularmente ao nível pulmonar. Segundo Ton et al.(2021), as ROS interagem com o DNA celular, podendo induzir mutações que contribuem para a carcinogênese. Ambientes industriais com presença contínua de vapores de cobalto representam, por isso, um fator de risco acrescido para o desenvolvimento de cancro do pulmão.

FIGURA 4

Mecanismo de toxicidade celular induzido pelo stress oxidativo causado pelo cobalto



Nota: Mecanismo de toxicidade do *stress* oxidativo induzido pelo cobalto. Adaptado de “Genetic analysis of oxidative and endoplasmic reticulum stress responses induced by cobalt toxicity in budding yeast”, de Yun-ying Zhao et al., 2020; *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*, Vol. 1864; Issue 3 Ed. 3; (<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129516>)

Como demonstrado na figura 4, e segundo Zhao et al., (2020), o cobalto é internalizado na célula através dos mecanismos de transporte específicos da membrana plasmática, incluindo Smf2; Fet4 e Pho84, bem como por meio do transportador vacuolar Cot1, mais característico em fungos. Uma vez no interior da célula, promove a geração de ROS, que promovem danos no DNA, oxidação de proteínas e lípidos, culminando numa sobrecarga oxidativa no retículo endoplasmático (RE).

Adicionalmente, o cobalto tem sido associado a efeitos tóxicos decorrentes do uso de próteses da anca. Embora os materiais utilizados sejam biocompatíveis e biologicamente inertes, o desgaste mecânico e a corrosão ao longo do tempo podem libertar íons de cobalto, aumentando a sua toxicidade no organismo. Os danos celulares resultantes desse processo estão ligados à ototoxicidade, afetando as células ciliadas sensoriais, os neurónios e as células de suporte da cóclea, o que pode resultar em perda auditiva (Li et al., 2015).

Essa vasta gama de efeitos tóxicos do cobalto em diferentes sistemas orgânicos evidencia a complexidade dos impactos à saúde associados à exposição prolongada ou ocupacional a este metal.

3.3 Toxicidade do níquel: carcinogenicidade e reações alérgicas

A exposição ao níquel, frequentemente associada a contextos ocupacionais, ocorre principalmente nas indústrias onde as partículas deste metal são inaladas pelos trabalhadores. Este tipo de exposição está relacionado com o seu potencial carcinogénico, particularmente ao nível pulmonar, sendo agravado por fatores de risco adicionais, como o tabagismo (Prueitt et al., 2020; Zhao et al., 2022).

Uma vez inaladas, as partículas de níquel depositam-se no sistema respiratório. Os compostos com maior solubilidade em água são rapidamente absorvidos pelos pulmões, entrando na corrente sanguínea e sendo excretados principalmente pelos rins. Contudo, a principal preocupação incide sobre os compostos insolúveis, que tendem a acumular-se progressivamente no tecido pulmonar, aumentando o risco de efeitos crónicos, como fibrose pulmonar e outros distúrbios respiratórios. A longo prazo, essa acumulação pode contribuir para o desenvolvimento de doenças mais graves, como o cancro do pulmão e, em alguns casos, o cancro nasossinusal (Prueitt et al., 2020; Zhao et al., 2022).

O potencial carcinogénico do níquel é complexo e está intimamente ligado a mecanismos epigenéticos. Estudos indicam que o níquel pode interferir diretamente nos processos biológicos celulares, provocando alterações na metilação do DNA, modificações nas histonas e a regulação anómala de micro RNAs. Estes processos comprometem a reparação do DNA e predispõem à ocorrência de mutações, potenciando o desenvolvimento de neoplasias e outras condições degenerativas (Cameron et al., 201; Zhao et al., 2022).

Além dos efeitos carcinogénicos, o níquel é reconhecido pela sua capacidade de causar dermatite alérgica de contacto (DAC), uma condição inflamatória da pele que ocorre após o contacto direto com o metal. Este fenómeno é comum em ambientes laborais ou pela utilização de bijutaria e outros objetos que contêm níquel. Indivíduos previamente sensibilizados podem desenvolver reações cutâneas mesmo a pequenas quantidades do metal, seja por via cutânea ou, em casos raros, pela via alimentar. A exposição contínua pode levar a uma dermatite crónica, com sintomas como eritema, prurido e, em situações mais graves, formação de bolhas ou ulcerações na pele.

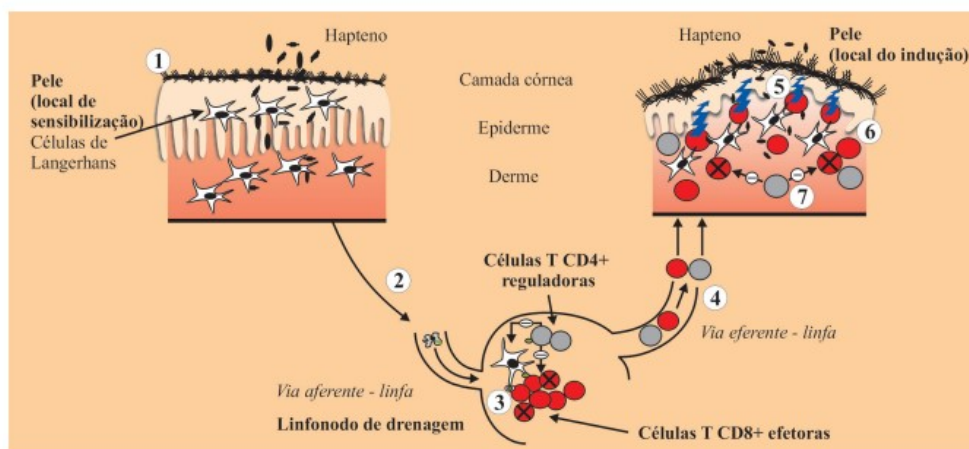
Embora o níquel não seja imunogénico por si, age como um hapteno, ou seja, uma molécula que, ao ligar-se a proteínas na pele, forma um complexo hapteno-proteína. Este complexo é então reconhecido pelo sistema imunitário, gerando uma resposta inflamatória (Rishor et al., 2023).

Como se pode verificar na Figura 4, a fisiopatologia da DAC envolve duas fases (Hennino et al., 2005):

- Fase de sensibilização (passos 1 a 4): o hapteno penetra a epiderme e é captado por células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans, que migram até aos gânglios linfáticos, onde apresentam o antígeno às células T CD8+ e CD4+ reguladoras, promovendo memória imunológica;
- Fase de indução (passos 5 a 7): numa reexposição ao hapteno, ocorre ativação rápida dos linfócitos T CD8+, que induzem apoptose dos queratinócitos e recrutamento de células inflamatórias, gerando a típica resposta inflamatória cutânea. As células CD4+ reguladoras podem, por sua vez, modular a intensidade dessa resposta.

FIGURA 5

Fisiopatologia da dermatite de contacto alérgica



Nota: Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica, adaptado de “Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efectoras e das células T CD4 regulatórias”, de Hennino, Ana et al., 2005, Anais Brasileiros de Dermatologia, Vol.80, p. 335-347 (DOI:10.1590/S0365-05962005000400003)

Além das reações locais, o níquel pode também provocar reações sistêmicas, especialmente em indivíduos com dispositivos implantados, como próteses que contêm níquel. A exposição contínua ao metal, mesmo em quantidades muito reduzidas, pode provocar sintomas alérgicos sistêmicos, incluindo urticária, dor nas articulações e problemas respiratórios. Por estas razões, a regulamentação e a consciencialização sobre os riscos associados ao níquel, tanto no ambiente de trabalho quanto em produtos de uso no quotidiano, são fundamentais para prevenir e controlar os seus efeitos tóxicos (Rishor-Olney et al., 2023).

3.4 Toxicidade do manganês: neurotoxicidade e manganismo

A exposição aguda ou crónica ao manganês, principalmente por via inalatória, ocorre predominantemente em ambientes ocupacionais e em zonas com contaminação ambiental. Esta exposição promove a acumulação do metal nos gânglios da base, estruturas subcorticais cerebrais fundamentais para a coordenação motora e o processamento cognitivo. Tal acumulação provoca distúrbios neurológicos severos, como o “manganismo”, que apresenta sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson. Além disso, também são relatados distúrbios neurocognitivos e casos de demência associados à exposição prolongada (Pajarillo et al., 2022).

A doença de Parkinson idiopática (DPI) é uma doença neurodegenerativa, cuja etiologia envolve fatores genéticos e ambientais. Clinicamente exibe degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos na substância negra, geralmente associada à presença de corpos de *Lewy*, agregados proteicos intracelulares. A DPI manifesta-se por uma disfunção neuronal, sintomas motores e cognitivos, que incluem tremor dominante, rigidez acinética, instabilidade postural, distúrbio da marcha e, em fases mais avançadas, demência. Os mecanismos patológicos subjacentes incluem disfunção mitocondrial (característica marcante), alterações em proteases e processos de neuroinflamação (Fontes et al., 2024).

O “manganismo” foi identificado pela primeira vez em 1837 por James Couper, após trabalhadores expostos de forma ocupacional desenvolverem paraplegia. Os primeiros sintomas incluíam fraqueza e letargia que, com o tempo, evoluíam para rigidez muscular, perturbações na marcha, distúrbios da fala, distonia, alucinações e psicose (Kasi et al., 2024).

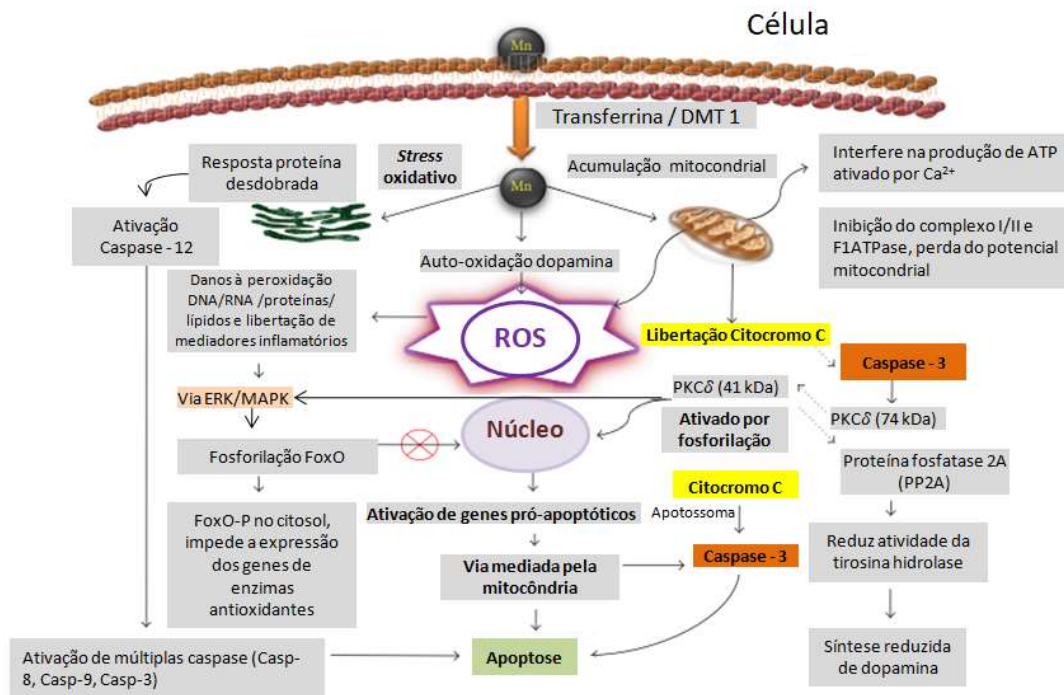
Os mecanismos de toxicidade do manganês estão principalmente associados à acumulação de radicais livres no sistema nervoso central, sobretudo nos gânglios da base. A disfunção mitocondrial, resultante da acumulação deste metal, compromete a homeostase celular e provoca desequilíbrio redox, podendo levar à apoptose. Esta neurotoxicidade é ainda agravada por processos de neuroinflamação e excitotoxicidade, causados pela libertação excessiva de glutamato, que afeta a estabilidade neuronal. Adicionalmente, alterações epigenéticas, que modulam a expressão génica sem modificar o DNA, podem contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Pajarillo et al., 2022; Tarale et al., 2016).

Como ilustrado na Figura 6, o manganês entra nos neurónios através dos recetores de transferrina/DMT1, e acumula-se nas mitocôndrias, onde inibe os complexos I e II comprometendo a produção de ATP. Esta disfunção leva à perda do potencial de membrana, libertação de citocromo C e acumulação de radicais livres, agravada pela auto-oxidação da dopamina. A sobrecarga oxidativa daí resultante provoca danos celulares e ativa vias inflamatórias como ERK/MAPK, que bloqueiam a translocação nuclear de FoxO e reduzem a expressão de enzimas antioxidantes. Simultaneamente, o manganês induz *stress* no retículo endoplasmático, ativando a caspase-12 e promovendo apoptose. A libertação de citocromo C ativa ainda a caspase-3, que estimula a PKC δ ,

envolvida na expressão de genes pró-apoptóticos e na inibição da síntese de dopamina via PP2A, culminando na morte de neurónios dopaminérgicos.

FIGURA 6

Apoptose mediada por ROS



Nota: Apoptose mediada por ROS, Adaptado de “Potencial Role of Epigenetic Mechanism in Manganese Induced Neurotoxicity” de Tarale et al., 2016., Biomed Research International, Vol. 2016, p 18; (<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2548792>)

4. Interações com lípidos e biomembranas

4.1 Estrutura e função das biomembranas

As biomembranas são estruturas dinâmicas e seletivas, essenciais a todas as células, que delimitam o meio intracelular do extracelular, formando uma barreira protetora. Para além de conferirem proteção, desempenham funções fundamentais na regulação iónica, controlando o fluxo de iões; na sinalização celular, permitindo a deteção de estímulos externos; e no transporte de substâncias, através de mecanismos passivos e ativos. Adicionalmente, participam em processos como a endocitose e a exocitose, responsáveis pelo transporte de partículas de maior dimensão (Watson et al., 2015).

Constituídas por uma bicamada fosfolipídica, incorporam também colesterol, carboidratos frequentemente ligados a proteínas formando glicoproteínas e glicolípidos, proteínas, que conferem fluidez e funcionalidade à estrutura. As proteínas inseridas na membrana estão envolvidas no transporte de moléculas, comunicação celular e na transdução de sinais (Renne et al., 2023).

Jonathan Singer e Garth Nicolson, em 1972, descreveram a estrutura das biomembranas através do modelo do mosaico fluido, que representa a membrana plasmática como uma bicamada de fosfolípidos, na qual se associam proteínas dispostas de forma irregular e dinâmica. Esta organização confere à membrana fluidez, seletividade e funcionalidade (Nicolson, 2013).

A fluidez, integridade e permeabilidade são três propriedades essenciais para a funcionalidade das biomembranas. A fluidez da membrana é influenciada por fatores como o grau de saturação de ácidos gordos, presença de colesterol e temperatura ambiente. A integridade é fundamental para a manutenção da homeostase, proteção celular e comunicação intracelular. Já a permeabilidade é a capacidade da biomembrana permitir a passagem de substâncias ao mesmo tempo que impede a de outras, baseando-se na carga e solubilidade (Sule et al., 2020; Renne et al., 2023).

4.2 Interações físico-químicas dos metais com biomembranas

As biomembranas desempenham um papel fundamental na regulação dos níveis de metais no organismo, funcionando como barreiras seletivas que controlam a entrada, acumulação e eliminação de iões metálicos. De acordo com Peters et al.(2024), esta

regulação é essencial para assegurar concentrações adequadas destes elementos, permitindo o seu envolvimento em processos fisiológicos, sem atingir níveis tóxicos. Contudo, vários metais podem interagir diretamente com os fosfolípidos e proteínas de membrana, provocando alterações físico-químicas que comprometem a estrutura e a função da membrana.

O cobalto, o níquel e o manganês apresentam afinidade pelas cabeças polares dos fosfolípidos, principalmente com os grupos fosfato e carboxilo, carregados negativamente, induzindo a compactação da bicamada lipídica. A interação inicial com os lípidos provoca uma alteração na densidade de carga à superfície da membrana, afetando a organização, estabilidade e fluidez da membrana (Degtyarenko et al., 2024; Peters et al., 2024; Sule et al., 2020; Sule, et al., 2022).

Estas alterações representam modificações estruturais iniciais que antecedem a disfunção celular. A interação dos metais com os fosfolípidos compromete a fluidez, a permeabilidade e a integridade da bicamada, perturbando o ambiente lipídico necessário para o correto funcionamento das proteínas integrais de membrana. Simultaneamente, os metais interagem diretamente com canais iônicos e transportadores, competindo com iões fisiologicamente relevantes (ferro, zinco e cálcio) pelos locais de transporte e ligação. A ligação a resíduos de aminoácidos funcionalmente importantes, como cisteína, histidina, glutamato e aspartato, compromete a seletividade e a funcionalidade dessas proteínas. Como consequência, ocorrem perturbações nos gradientes eletroquímicos, na homeostase iônica e na sinalização transmembranar. Adicionalmente, a presença de metais na interface lipídica favorece a peroxidação lipídica e a produção de ROS, amplificando os danos estruturais e funcionais da membrana (Degtyarenko et al., 2024; Mohamed et al., 2025; Osman et al., 2021; Peters et al., 2024; Sule et al., 2020; Sule et al., 2022).

As interações biológicas dos metais são também influenciadas por propriedades físico-químicas, como o raio atômico, eletronegatividade e especiação metálica. O cobalto, por apresentar um raio atômico inferior ao do níquel e do manganês, estabelece interações mais fortes com grupos carboxilo e fosfato, afetando a conformação de proteínas e lípidos. Por sua vez, o manganês, com menor eletronegatividade, revela maior reatividade com grupos oxigenados, interferindo em processos metabólicos e enzimáticos (Sule et al., 2020; Sule et al., 2022).

A especiação metálica, ou seja, o estado de oxidação do metal, varia em função do ambiente e influencia diretamente a sua toxicidade. O manganês destaca-se por existir em múltiplos estados de oxidação (de +2 a +7), o que lhe confere uma elevada versatilidade química e potencial para interações redox com estruturas celulares. Por sua vez, o cobalto e o níquel apresentam predominantemente os estados de oxidação +2 e +3, sendo Co^{2+} e Ni^{2+} os mais relevantes em contexto biológico. Estes estados permitem que ambos os metais formem complexos estáveis com grupos funcionais celulares (como tióis, fosfatos e grupos carboxilo), afetando a atividade de enzimas, a estrutura de proteínas e a integridade das membranas (Peters et al., 2024; Osman et al., 2021).

4.3 Efeitos na fluidez, permeabilidade e integridade das membranas

As propriedades físicas das biomembranas, como a fluidez e a permeabilidade, são cruciais para a manutenção da homeostase celular. Metais como o cobalto, níquel e manganês podem alterar essas propriedades por mecanismos que envolvem interação com cabeças polares de fosfolípidos, modulação de canais iônicos e indução de *stress* oxidativo (Ginez et al., 2022; Santhosh et al., 2023).

A fluidez da membrana é essencial para o transporte de substâncias, movimentação de proteínas, sinalização celular e interação entre organelos. É influenciada por fatores como temperatura, sendo maior em condições elevadas, e pela presença de metais com afinidade eletrostática pelos fosfolípidos, que induzem compactação da bicamada lipídica e reduzem a sua flexibilidade (Santhosh et al., 2023; Jenelle et al., 2018; Ginez et al., 2022).

Além disso, a presença de íons metálicos pode desencadear peroxidação lipídica, alterando a composição das membranas, o que leva à perda de mobilidade dos seus componentes e comprometimento funcional (Ginez et al., 2022; Sule et al., 2020).

Estas alterações estruturais repercutem-se também na permeabilidade seletiva das membranas. No caso do cobalto, a sua interação com canais iônicos pode aumentar os níveis intracelulares de cálcio, alterando o potencial de membrana. Simultaneamente, este metal pode inibir a atividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase, essencial para a manutenção do equilíbrio iônico, e aumentar a permeabilidade da membrana, facilitando o fluxo iônico desregulado e contribuindo para a disfunção celular (Valentina et al., 2009; Sule et al., 2020).

Por sua vez, o níquel afeta a permeabilidade aos íons cálcio, interferindo com os canais iônicos e provocando perda da seletividade nas trocas entre os meios intra e extracelular. Esta disfunção resulta da dissociação de proteínas de membrana, causada pela forte afinidade do níquel pelos grupos polares dos fosfolípidos, alterando a fluidez e integridade das membranas plasmáticas, mitocondriais e nucleares. Como consequência, compromete o transporte iônico e pode bloquear canais de cálcio, interferindo na oxidação mitocondrial de ácidos gordos e contribuindo para a disfunção celular (Jenelle et al., 2017; Uppala et al., 2015; Sule et al., 2020).

Analogamente ao níquel, o manganês também perturba a homeostase do cálcio, particularmente em células neuronais. Este metal é capaz de modular a atividade sináptica ao induzir um ambiente oxidativo e interferir com os canais de cálcio dependentes de voltagem, contribuindo para a sua neurotoxicidade. Pode induzir um aumento da permeabilidade das membranas ao nível dos neurónios dopaminérgicos, promovendo um maior fluxo de cálcio nas sinapses e alterando o funcionamento dos canais iônicos (Magro et al., 2025; Martinez-Finley et al., 2013).

Considerando os diversos efeitos destes metais sobre as biomembranas celulares, o Quadro 2 resume os principais impactos estruturais e funcionais, assim como os mecanismos envolvidos.

QUADRO 2

Comparação dos efeitos específicos de cobalto, níquel e manganês nas biomembranas celulares

Metal	Efeitos na membrana	Mecanismos / Moléculas envolvidas	Referências
Cobalto	Aumento da permeabilidade; alteração do potencial de membrana	Stress oxidativo; disfunção da bomba Na^+/K^+ -ATPase; interferência no gradiente eletroquímico; modulação de canais	Battaglia et al., 2009; Sule et al., 2020
Níquel	Perda da seletividade iônica; alteração da fluidez da membrana	Dissociação de proteínas membranares; ligação a fosfolípidos; alteração de canais de cálcio	Jenelle et al., 2017; Uppala et al., 2015; Sule et al., 2020
Manganês	Aumento da permeabilidade sináptica; desregulação neuronal	Estímulo de canais de cálcio dependentes de voltagem nas sinapses dopaminérgicas; acumulação mitocondrial	Magro et al., 2025; Martinez-Finley et al., 2013

Por conseguinte, a integridade das membranas pode ser comprometida por metais como o cobalto, o níquel e o manganês, devido à ativação das vias oxidativas lesivas, que induzem apoptose e consequente perda de viabilidade celular. Além disso, estes metais influenciam a permeabilidade das membranas, favorecendo a entrada passiva de íons e água, o que promove edema celular e pode culminar em lise (Korotkov et al., 2023).

4.4 Composição lipídica como modulador da toxicidade metálica

Como anteriormente referido, os lípidos, além do seu papel estrutural, são alvos preferenciais da peroxidação lipídica induzida por metais, particularmente em situações de *stress* oxidativo. A exposição crônica ao cobalto prejudica o sistema antioxidante, causando dano mitocondrial que afeta a produção de energia e ativa vias apoptóticas, sendo a disfunção mitocondrial um dos primeiros sinais de toxicidade.

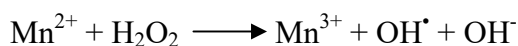
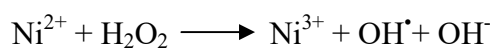
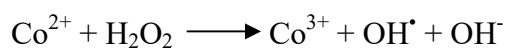
O impacto do cobalto depende da composição lipídica da membrana: a fosfatidilserina (PS), devido à sua carga negativa e elevado teor de insaturações, facilita a ligação do metal e intensifica a peroxidação lipídica, apresentando um efeito pró-oxidante; a fosfatidilcolina (PC), mais saturada e de natureza neutra, exerce um efeito estabilizador, protegendo a membrana contra a oxidação; por sua vez, a cardiolipina (CL), altamente insaturada e localizada nas mitocôndrias, é especialmente vulnerável à ação do cobalto, o que contribui para a disfunção mitocondrial (Genchi et al., 2023; Issler et al., 2024; Jenelle et al., 2018; Jomova et al., 2025; Yoo et al., 2025).

O níquel, para além de provocar dano oxidativo e peroxidação lipídica, é particularmente tóxico para as membranas mitocondriais e células do SNC. Este metal pode atuar tanto como protetor como promotor de peroxidação lipídica. Em membranas em que seja maior a presença de PS, o níquel possui maior afinidade para cargas negativas provocando alteração das membranas celulares e a formação de ROS que prejudicam a função neuronal e contribuem para doenças neurodegenerativas. Por outro lado, se a membrana apresentar uma maior concentração de PC, o níquel pode contribuir para uma estabilização da membrana, tornando-se protetor da peroxidação lipídica (Anyachor et al., 2022; Alexandra et al., 2012).

A peroxidação lipídica induzida pelo manganês pode igualmente apresentar efeitos protetores ou promotores, dependendo da composição lipídica da membrana. Em membranas ricas em PC, tende a exercer um efeito estabilizador, no entanto, em

membranas com elevado teor de PS, cuja carga negativa e maior grau de insaturação aumentam a afinidade eletrostática pelo metal, a peroxidação lipídica é facilitada, comprometendo a fluidez e integridade da membrana. Esta interação pode perturbar o transporte iônico e desencadear disfunção mitocondrial, reforçando os efeitos tóxicos do manganês a nível celular (Baj et al., 2023; Genchi et al., 2023; Jomova et al., 2025; Magro et al.; Martinez-Hernandez et al.; Pajarillo et al., 2022; Sule et al., 2022).

Estes metais participam em reações tipo Fenton, nas quais espécies metálicas em estado reduzido (como Co^{2+} , Ni^{2+} e Mn^{2+}) reagem com o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), promovendo a formação de espécies reativas de oxigénio. Exemplos genéricos destas reações incluem:



Nestas reações, ocorre a geração de radicais hidroxilo (OH^\bullet), espécies altamente reativas que provocam danos oxidativos em lípidos, proteínas e DNA (Cassera et al., 2025; Jomova et al., 2017).

O cobalto participa ativamente nestas reações, podendo atuar em sinergia com o ferro. O níquel pode também promover a mobilização de ferro intracelular, amplificando a formação de radicais hidroxilo. Já o manganês, embora possa ter efeito antioxidante em concentrações fisiológicas, em excesso participa nas reações de Fenton, sobretudo na presença de ferro e de H_2O_2 (Baj et al., 2023; Derr et al., 2022; Alexandra et al., 2012; Pajarillo et al., 2022; Sule et al., 2020).

Estas reações oxidativas têm importantes implicações na sinalização celular, com impactos na inflamação e na apoptose. Produtos derivados da peroxidação lipídica, além de possuírem uma ação citotóxica direta, também funcionam como efetores com capacidade de ativarem as vias de sinalização inflamatória, levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias (Baj et al., 2023; Genchi et al., 2023; Jomova et al., 2025; Korotkov et al., 2023).

5. Efeitos celulares e alvos tóxicos

5.1 Mitocôndrias e disfunções energéticas e morfológicas

As mitocôndrias são organelos essenciais para a homeostase celular, responsáveis pela produção de ATP através da fosforilação oxidativa, regulação da sinalização redox, metabolismo intermediário e controlo da apoptose (Andrieux et al., 2021; Fontes et al., 2024; Zhang et al., 2023).

A exposição a metais como cobalto, níquel e manganês compromete significativamente a função mitocondrial, promovendo sobrecarga oxidativa, falência bioenergética e ativação de vias de morte celular (Andrieux et al., 2021; Amorim et al., 2022).

O cobalto mimetiza condições de hipoxia ao estabilizar o fator de transcrição HIF-1 α , desviando o metabolismo para vias anaeróbias e comprometendo a eficiência energética. Esta alteração metabólica tem implicações diretas na bioenergética mitocondrial, afetando a eficiência da fosforilação oxidativa e contribuindo para a disfunção mitocondrial (Amorim et al., 2022; Andrieux et al., 2021; Fontes et al., 2024).

De forma semelhante, o níquel interfere com o metabolismo energético ao inibir ATPases mitocondriais e desestabilizar o gradiente de prótons na membrana interna, provocando a despolarização do potencial de membrana, perda da integridade estrutural e ativação de mecanismos apoptóticos. Além disso, compromete a biogénese mitocondrial ao reduzir a expressão de reguladores fundamentais como PGC-1 α , NRF1 e NRF2, prejudicando a formação de novas mitocôndrias e a manutenção da homeostase. Paralelamente, altera a dinâmica mitocondrial ao inibir proteínas associadas à fusão (MFN1, MFN2, OPA1) e ativar a proteína DRP1, responsável pela fissão, conduzindo a fragmentação mitocondrial e agravando a disfunção celular (Hernandez et al., 2020; Mohamed et al., 2025; Zhang et al., 2023).

O manganês, por sua vez, acumula-se seletivamente nas mitocôndrias, interferindo com enzimas dependentes de metais, como a MnSOD, reduzindo a defesa antioxidante e favorecendo a produção de ROS, peroxidação lipídica e danos no DNA mitocondrial. Estas alterações levam a um desequilíbrio na dinâmica mitocondrial, com diminuição da fusão e aumento da fissão. A exposição crónica ao manganês também reduz a expressão de reguladores fundamentais da biogénese, comprometendo a renovação e funcionalidade mitocondrial (Baj et al., 2023; Hongrui et al., 2023; Jenelle et al., 2018; Magro et al., 2025; Pajarillo et al., 2022; Sule et al., 2022).

As alterações mitocondriais induzidas por cobalto, níquel e manganês comprometem o equilíbrio energético e redox celular, conduzindo à disfunção e morte celular. Compreender os mecanismos moleculares envolvidos é crucial para avaliar a toxicidade e orientar estratégias terapêuticas, incluindo as vias de sinalização e reparação afetadas, bem como as consequências sistêmicas.

5.2 Genotoxicidade e instabilidade genómica

Os metais cobalto, níquel e manganês exercem efeitos genotóxicos significativos, comprometendo a integridade do DNA e contribuindo para processos carcinogénicos e neurodegenerativos. Entre os principais danos encontram-se quebras de cadeia simples e duplas, formação de aductose interferência nos mecanismos de reparação (Keyuna et al., 2011; Krawic et al., 2023).

No caso do cobalto, exposições elevadas induzem desequilíbrio redox e disfunção mitocondrial, resultando em fragmentação do DNA e consequente apoptose celular. O níquel, por sua vez, é amplamente reconhecido pelo seu elevado poder carcinogénico, mediado por mecanismos complexos que envolvem a inibição da reparação do DNA, a incorporação anómala de ribonucleótidos e a formação de complexo tóxicos com a enzima topoisomerase I. Estes mecanismos promovem instabilidade genómica, transformação celular e progressão tumoral em tecidos expostos (Derr et al., 2022; Genchi et al., 2023; Keyuna et al., 2011; Krawic et al., 2023; Lee et al., 2021; Mo et al., 2021; Mohamed et al., 2025; Osman et al., 2021).

Embora menos investigado, o manganês apresenta efeitos neurotóxicos através da desregulação da homeostase redox microglial, sendo capaz de danificar o DNA neuronal e comprometer funções essenciais do sistema nervoso central (Baj et al., 2023; Hernandez et al., 2020; Magro et al., 2025; Martinez-Finley et al., 2013).

De facto, um estudo recente de Solorio-Rodriguez et al., (2024) demonstrou que o manganês pode induzir quebras simples e duplas nas cadeias de DNA e provocar alterações cromossómicas, comprometendo a estabilidade genética das células. Estes efeitos estão associados a uma disfunção no sistema antioxidante, défice de reparação genética e subsequente aumento de mutações permanentes com potencial carcinogénico.

Em síntese, a genotoxicidade induzida por estes metais está intimamente relacionada com a disfunção mitocondrial, sendo o agravamento do *stress* oxidativo um fator determinante para os danos no DNA nuclear e mitocondrial. A incapacidade de reparar adequadamente estas lesões pode culminar em morte celular programadas ou no desenvolvimento de neoplasias (Amorim et al., 2022; Korotkov et al., 2023).

5.3 Desregulação do metabolismo lipídico celular

Para além dos seus efeitos sobre as membranas e mitocôndrias, cobalto, níquel e manganês afetam de forma significativa o metabolismo lipídico celular, especialmente em tecidos com elevada atividade metabólica (Amorim et al., 2022; Derr et al., 2022).

O cobalto, em particular, inibe enzimas-chave da biossíntese lipídica, como a acetil-CoA carboxilase (*ACC*) e a ácido gordo sintase (*FAS*), reduzindo a produção de lipídios estruturais essenciais. Esta diminuição compromete a integridade e fluidez das membranas celulares, afetando funções vitais como o transporte e a sinalização celular. Simultaneamente, a nível mitocondrial, observa-se uma disfunção na β -oxidação dos ácidos gordos, prejudicando a geração de ATP e levando à acumulação de lipídios tóxicos, como ceramidas e ácidos gordos livres (Genchi et al., 2023).

Estas alterações originam uma desregulação global do metabolismo lipídico, associada a processos inflamatórios, apoptose e disfunções celulares graves, especialmente em tecidos com elevada atividade metabólica, como fígado, cérebro e coração (Amorim et al., 2022; Derr et al., 2022; Genchi et al., 2023; Mohamed et al., 2025).

De modo semelhante, a toxicidade do níquel manifesta-se inicialmente pela modificação da composição lipídica das membranas, com alteração da fluidez, aumento da permeabilidade e desorganização da bicamada fosfolipídica (Guo et al., 2023). Influencia ainda a expressão dos genes lipogénicos *ACC* e *FAS*, bem como dos genes lipolíticos *HSL* e *ATGL*, que codificam, respetivamente, a lipase sensível a hormonas (*HSL*) e a lipase de triglicéridos do tecido adiposo (*ATGL*), enzimas essenciais para a oxidação dos ácidos gordos. Esta interferência compromete a homeostase energética, contribuindo para lipotoxicidade crónica (Guo et al., 2023; Lijing et al., 2022).

Adicionalmente, exposição ao níquel promove também a formação de radicais livres, que atacam os ácidos gordos poli-insaturados presentes nas membranas celulares, desencadeando a peroxidação lipídica. Este processo gera produtos secundários

altamente reativos, como o malondialdeído (MDA) e o 4-hidroxinonenal (4-HNE), aldeídos que formam ligações covalentes com proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, comprometendo a integridade celular estrutural e funcional. Estes produtos tóxicos contribuem para a disfunção mitocondrial, a ativação de vias inflamatórias e o dano oxidativo (Li et al., 2025; Mo et al., 2021).

A disfunção mitocondrial resultante deste estado pró-oxidante inibe enzimas da β -oxidação, levando à acumulação de triglicerídeos e lipídios não metabolizados, o que favorece respostas inflamatórias e desequilíbrio energético, estando associado ao desenvolvimento de esteatose hepática e resistência à insulina (Li et al., 2025; Mo et al., 2021).

O manganês interfere com o metabolismo lipídico por mecanismos distintos. Para além de comprometer a atividade das enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e reduzir a oxidação de lipídios para produção de ATP, altera a composição de fosfolípidos mitocondriais, em especial da cardiolipina, essencial à função mitocondrial (Baj et al., 2023).

Apesar de partilharem efeitos sobre o metabolismo lipídico, manganês e níquel atuam por vias diferentes: enquanto o níquel atua sobretudo por via indireta, induzindo *stress* oxidativo e peroxidação lipídica, o manganês interfere diretamente com enzimas da β -oxidação, diminuindo a capacidade de degradação lipídica e favorecendo a acumulação de gotículas lipídicas. Estes efeitos culminam na instalação de esteatose hepática e lipotoxicidade celular, promovendo disfunções metabólicas crônicas (Mo et al., 2021; Pajarillo et al., 2022).

Para além dos efeitos intracelulares, a exposição crónica a metais como cobalto, níquel e manganês pode também refletir-se em alterações do perfil lipídico plasmático, nomeadamente nos níveis de lipoproteínas de alta e baixa densidade (HDL e LDL, respetivamente). O cobalto tem sido associado à redução dos níveis de HDL, comprometendo a sua função antioxidante e protetora, o que se traduz num aumento do risco cardiovascular. Por sua vez, a exposição ao níquel está relacionada com o aumento dos níveis de LDL e triglicerídeos, bem como com uma diminuição do HDL, alterações que resultam, em grande parte, da intensificação do desequilíbrio redox e da peroxidação lipídica. No caso do manganês, embora os dados sejam menos consistentes, há evidência de aumento dos níveis de LDL associado a alterações hepáticas

decorrentes de uma exposição crónica (Chen et al., 2022; Ge et al., 2022; Wang et al., 2022).

6. Abordagens terapêuticas: Quelatoterapia

A exposição excessiva ao cobalto, níquel e manganês pode causar toxicidade sistêmica com consequências graves para a saúde humana. A intoxicação aguda, resultante de uma exposição súbita a elevadas concentrações, pode provocar sintomas graves e imediatos que requerem intervenção médica urgente, geralmente com quelatoterapia, com o objetivo de promover a remoção rápida do metal. Por outro lado, a intoxicação crônica, mais frequente em contextos ocupacionais ou ambientais, decorre da exposição contínua a baixas doses, conduzindo à acumulação gradual dos metais nos tecidos e ao surgimento de sintomas subtis e progressivos. Nestes casos, a quelatoterapia torna-se mais exigente implicando tratamentos prolongados, seletivos e frequentemente combinados com terapias adjuvantes para minimizar os efeitos secundários e preservar minerais essenciais (Aaseth et al., 2016; Gulcin et al., 2022).

Neste contexto, a quelatoterapia constitui uma abordagem terapêutica essencial, baseada na administração de agentes capazes de formar complexos estáveis com os metais tóxicos, facilitando a sua excreção. Entre os principais agentes utilizados incluem-se o EDTA (ácido etilendiaminotetracético), DMSA (ácido meso-2,3-dimercaptossuccínico), DTPA (ácido dietileno-triaminopentaacético) e desferroxamina, que exibem características específicas, como as apresentadas no quadro 3 (Aaseth et al., 2016; Aaseth et al., 2022; Gulcin et al., 2022; Yusoff et al., 2025).

O EDTA exerce a sua ação ligando-se a metais divalentes e trivalentes através de grupos carboxilato e amino, sendo eficaz principalmente na fase extracelular; mas a sua penetração celular é limitada, o que pode restringir a eficácia em casos de acumulação intracelular. Por outro lado, o DMSA também se liga a metais divalentes e trivalentes, mas destaca-se por uma maior penetração celular. O DTPA, contendo cinco grupos carboxílicos, forma complexos muito estáveis. A desferroxamina, embora tradicionalmente associada ao tratamento da sobrecarga de ferro, atua através de grupos hidroxamato, apresentando afinidade por diversos metais, destacando-se ainda pelas suas propriedades antioxidantes adicionais (Aaseth et al., 2016; Aaseth et al., 2022; Gulcin et al., 2022; Yusoff et al., 2025).

QUADRO3

Características dos principais agentes quelantes

Agente quelante	Tempo de semi-vida	Solubilidade	Metais alvo	Efeitos adversos	Referências
EDTA	20 - 60 minutos (IV)	Elevada (hidrossolúvel)	Cobalto, níquel e metais divalentes e trivalentes	Hipocalcemia; nefrotoxicidade; depleção de minerais essenciais	Gulcin et al., 2022
DMSA	2 - 3 horas (oral)	Elevada (hidrossolúvel)	Níquel, manganês, chumbo e mercúrio	Náuseas; cefaleias; reações alérgicas e aumento dos níveis de enzimas hepáticas	Gulcin et al., 2022
DTPA	< 20 min (IV)	Muito elevada (hidrossolúvel)	Cobalto; manganês e actínídeos	Neutropenia; náuseas; alterações hepáticas; excreção urinária excessiva de metais essenciais	Yusoff et al., 2025
Desferroxamina	20 -30 min (IV)	Moderada (parcialmente hidrossolúvel)	Ferro e manganês (moderada afinidade)	Hipotensão; toxicidade ocular e auditiva; síndrome respiratória aguda; reações alérgicas	Yusoff et al., 2025

Embora clinicamente úteis, os agentes quelantes apresentam limitações quanto à especificidade, biodisponibilidade, penetração celular e efeitos adversos. A sua escolha deve considerar o tipo de metal, o grau de intoxicação, a via de exposição e o estado clínico do paciente. Abordagens combinadas com antioxidantes e estratégias personalizadas têm sido exploradas para aumentar a eficácia e reduzir riscos, sobretudo em exposições prolongadas (Aaseth et al., 2016; Aaseth et al., 2022; Gulcin et al., 2022; Yusoff et al., 2025).

Apesar dos avanços no desenvolvimento de agentes quelantes, a especificidade para o íon Co^{2+} continua a representar um desafio significativo. Devido à semelhança química do cobalto com outros metais essenciais, como o zinco e o ferro, os agentes quelantes tendem a complexar múltiplos metais, o que pode resultar na depleção destes elementos vitais durante o tratamento. Esta falta de seletividade pode comprometer funções biológicas importantes e causar efeitos secundários adicionais, o que obriga a um cuidadoso equilíbrio entre eficácia e segurança na escolha e administração dos quelantes. Além disso, a complexa distribuição intracelular do Co^{2+} dificulta a sua remoção sem afetar o metabolismo de outros minerais essenciais, tornando a

investigação de novos agentes mais seletivos uma prioridade na terapêutica da intoxicação por cobalto (Aaseth et al., 2022; Yusoff et al., 2025).

No caso do níquel, as opções terapêuticas são escassas. O dietilditiocarbamato (DDC) tem sido usado em casos agudos, mas carece de evidência robusta. O dissulfiram, seu precursor metabólico, tem sido considerado como alternativa, embora com dados limitados. A dermatite induzida por níquel, por sua vez, é geralmente tratada com corticosteroides tópicos, emolientes e evitando o contacto com o metal (Gates et al., 2023).

Para o manganês, exploram-se terapias alternativas com resultados promissores. O ácido *para*-aminossalicílico sódico (Pas-Na) destaca-se por formar complexos solúveis e facilitar a excreção renal. A suplementação com ferro, vitaminas e antioxidantes como vitamina E, glutathione e N-acetilcisteína tem mostrado benefícios na redução do ambiente oxidante. Compostos naturais como silimarina, açaí, licopeno, nicotina e *Melissa officinalis* evidenciam potencial neuroprotetor. Entre as terapias emergentes, destacam-se a taurina, com efeitos mitocondriais e cognitivos, e a rasagilina, com ação neuroprotetora (Evans et al., 2023; Xie et al., 2024).

Em suma, o tratamento das intoxicações por metais como cobalto, níquel e manganês requer estratégias cada vez mais específicas e seguras, que conciliem eficácia quelante com proteção biológica, abrindo caminho para o desenvolvimento de agentes mais seletivos e protocolos terapêuticos otimizados.

7. Conclusões e perspectivas futuras

Os metais cobalto, níquel e manganês, embora essenciais em processos como a síntese enzimática, o metabolismo energético e a defesa antioxidante, tornam-se tóxicos quando presentes em excesso, seja por exposição ambiental, ocupacional ou ingestão desregulada. Níveis elevados destes metais estão associados a alterações neurológicas, respiratórias, cardiovasculares e genéticas. A nível celular, promovem *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, peroxidação lipídica e alterações epigenéticas, comprometendo a homeostase das membranas e das mitocôndrias, reduzindo a produção de ATP e ativando vias apoptóticas.

A quelatoterapia permanece como a principal estratégia terapêutica disponível, embora possua limitações significativas relacionadas com a baixa especificidade, toxicidade associada e eficácia limitada em casos de exposição crónica. Torna-se, por isso, urgente desenvolver agentes quelantes mais seletivos e seguros, bem como explorar abordagens complementares com antioxidantes e terapias personalizadas, com vista a melhorar os resultados clínicos e preservar a integridade celular.

Apesar dos avanços no entendimento dos efeitos tóxicos, subsistem lacunas quanto às interações do cobalto, níquel e manganês com os lipídios das membranas celulares. Essas interações influenciam diretamente a fluidez e permeabilidade membranar, intensificando a peroxidação lipídica e comprometendo a estabilidade celular. A investigação futura deverá privilegiar o uso de modelos biomiméticos, técnicas de microscopia de alta resolução, espectroscopia e abordagens de lipidómica, a fim de caracterizar, ao nível molecular, os mecanismos envolvidos.

Modelos tridimensionais de cultura celular, organoides e sistemas microfluídicos representam alternativas promissoras às culturas celulares convencionais, por mimetizarem com maior fidelidade o ambiente fisiológico. A integração de abordagens ômicas, como a lipidómica e a proteómica, revela-se igualmente promissora para a deteção precoce de alterações moleculares e identificação de biomarcadores de toxicidade, essenciais para a monitorização ambiental e para a prática clínica.

Finalmente, a prevenção continua a ser um eixo fundamental. A monitorização ambiental e ocupacional, especialmente em contextos industriais, deve articular-se com políticas de saúde pública que visem limitar a exposição a estes metais. Uma colaboração estreita entre a investigação científica, a prática clínica e os organismos

Mecanismos de toxicidade do cobalto, níquel e manganês: da exposição e homeostasia às suas interações com os lípidos e as biomembranas

reguladores é essencial para mitigar os riscos e proteger a saúde dos trabalhadores e da população em geral.

8. Referências Bibliográficas

- Aaseth, J. O., & Nurchi, V. M (2022). Chelation Combination-A Strategy to Mitigate the Neurotoxicity of Manganese, Iron, and Copper? *Biomolecules*, 12(11),18-1713. <http://doi.org/10.3390/biom12111713>
- Al-Abcha, A., Wang, L, Reilly, M. J., & Rosenman, K. D. (2021). Work-related asthma in cobalt-exposed workers. *J Asthma*, 58(8),1032-1041. <http://doi.org/10.1080/02770903.2020.1759090>
- Alegre-Martinez, A., Martinez-Martinez, M. I., Rubio-Briones, J., & Cauli, O. (2022). Plasma Nickel Levels Correlate with Low Muscular Strength and Renal Function Parameters in Patients with Prostate Cancer. *Diseases*, 10(3),30-39. <http://doi.org/10.3390/diseases10030039>
- Alexandra, M., & Max, C. (2012). Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake_ A review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity - ScienceDirect.pdf. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 260(1),1-16. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.12.014>
- Alfano, M. & Cavazza, C. (2020). Structure, function, and biosynthesis of nickel-dependent enzymes. *Protein Sci*, 29(5),1071-1089. <http://doi.org/10.1002/pro.3836>
- Amorim, J. A., Coppotelli, G., Rolo, A. P., Palmeira, C. M., Ross, J. M., & Sinclair, D. A. (2022). Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 18(4),243-258. <http://doi.org/10.1038/s41574-021-00626-7>
- Andersson, L., Hedbrant, A., Persson, A., Bryngelsson, I. L., Sjogren, B., Stockfelt, L., Sarndahl, E. & Westberg, H. (2021). Inflammatory and coagulatory markers and exposure to different size fractions of particle mass, number and surface area air concentrations in the Swedish hard metal industry, in particular to cobalt. *Biomarkers*, 26(6),557-569. <http://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1941260>
- Andrieux, P., Chevillard, C., Cunha-Neto, E., & Nunes, J. P. S. (2021). Mitochondria as a Cellular Hub in Infection and Inflammation. *Int J Mol Sci*, 22(21),22-11338. <http://doi.org/10.3390/ijms222111338>
- Anna, S., & Tatiana, E. (2022). Cobalt (Co) - importance for the body and health, where it contains 15 (2).pdf. *Journal.edaplus.info*, 20(2),83-89. <https://doi.org/10.59316/vi20.183>
- Anyachor, C. P., Dooka, D. B., Orish, C. N., Amadi, C. N., Bocca, B., Ruggieri, F., Senofonte, M., Frazzoli, C. & Orisakwe, O. E. (2022). Mechanistic considerations and biomarkers level in nickel-induced neurodegenerative diseases: An updated systematic review. *IBRO Neurosci Rep*, 13,136-146. <http://doi.org/10.1016/j.ibneur.2022.07.005>
- Arrazola, A. (1994). Biología de la membrana celular. *Nefrologia XIV*, 418-426.
- ATSDR- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2024). Toxicological Profile for Cobalt. *Potencial for Human Exposure*, 11-247.
- ATSDR- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2024). Toxicological Profile for Nickel. *Chapter 3*, 160-172.
- Baj, J., Flieger, W., Barbachowska, A., Kowalska, B., Flieger, M., Forma, A., Teresinski, G., Portincasa, P., Buszewicz, G., Radzikowska-Buchner, E., & Flieger, J., (2023).

Consequences of Disturbing Manganese Homeostasis. *Int J Mol Sci*, 24(19),24-14959. <http://doi.org/10.3390/ijms241914959>

Baumann, C. A., & Crist, B. D. (2020). Nickel allergy to orthopaedic implants: A review and case series. *J Clin Orthop Trauma*, 11(Suppl 4),596-603. <http://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.02.008>

Buxton, S., E., Garman, Heim, K. E., Lyons-Darden, T., Schlekot, C. E., Taylor, M. D., & Oller, A. R. (2019). Concise Review of Nickel Human Health Toxicology and Ecotoxicology. *Inorganics*, 7(7), 1-89. <http://doi.org/10.3390/inorganics7070089>

Cameron, K. S., Buchner, V., & Tchounwou, P. B. (2011). Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Rev Environ Health*, 26(2),81-92. <http://doi.org/10.1515/reveh.2011.012>

Cao, D. J., Aldy, K., Hsu, S., McGetrick, M., Verbeck, G., Silva, I. & Feng, S. Y. (2020). Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*, 16(3),295-310. <http://doi.org/10.1007/s13181-020-00772-w>

Cao, K., Li, S., Wang, Y., Hu, H., Xiang, S., Zhang, Q., & Liu, Y. (2023). Cellular uptake of nickel by NikR is regulated by phase separation. *Cell Rep*, 42(6),112518. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112518>

Sousa, C., Moutinho, C., Vinha, A. F., & Matos, C. (2019). Trace Minerals in Human Health: Iron, Zinc, Copper, Manganese and Fluorine. *Human Journals*, 13(3),57-80.

Sousa, C., Moutinho, C., Vinha, A. F., & Matos, C. (2019). Ultra-Trace Elements in Human Health: Selenium, Chromium, Molybdenum, Cobalt, Boron and Iodine. *Human Journals*, 14(1),45-72.

Cassera, E., Ferrari, E., Vignati, D. A. L., & Capucciati, A. (2025). The interaction between metals and catecholamines: oxidative stress, DNA damage, and implications for human health. *Brain Res Bull*, 226,111366. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111366>

Chen, R. J., & Lee, V. R. (2023). Cobalt Toxicity. StatPearls [Internet]. 1-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587403/>

Chen, Z., He, J., Chen, L., Wu, X., & Yu, X. (2022). Association between the nickel exposure and lipid profiles in general population from NHANES. *Environ Sci Pollut Res Int*, 29(44),66383-66388. <http://doi.org/10.1007/s11356-022-20509-2>

Cheng, C. H., Hao, W. R., & Cheng, T. H. (2024). Cardiotoxicity concerns in total joint arthroplasty. *World J Orthop*, 15(11),1007-1014. <http://doi.org/10.5312/wjo.v15.i11.1007>

European Commission. COMMISSION RECOMMENDATION (EU) 2024/90 (2024). *Official Journal of the European Union:2024/907(L)*, 1-2. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reco/2024/907/oj/eng>

Crutsen, J. R. W., Koper, M. C., Jelsma, J., Heymans, M., Heyligers, I. C., Grimm, B., Mathijssen, N. M. C., & Schotanus, M. G. M (2022). Prosthetic hip-associated cobalt toxicity: a systematic review of case series and case reports. *EFORT Open Rev*, 7(3),188-199. <http://doi.org/10.1530/EOR-21-0098>

- Degtyarenko, I., Nieminen, R. M., & Rovira, C. (2006). Structure and dynamics of dioxygen bound to cobalt and iron heme. *Biophys J*, 91(6), 2024-2034. <http://doi.org/10.1529/biophysj.106.083048>
- Derr, R., Moelijker, N., Hendriks, G., & Brandsma, I. (2022). A tiered approach to investigate the inhalation toxicity of cobalt substances. Tier 2 b: Reactive cobalt substances induce oxidative stress in ToxTracker and activate hypoxia target genes. *Regul Toxicol Pharmacol*, 129(105120), 1-9. <http://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105120>
- NDA, Turck, D., Bohn, T., Castenmiller, J., Henauw, S., Hirsch-Ernst, K. I., Knutsen, H. K., Maciuk, A., Mangelsdorf, I., McArdle, H. J., Pentieva, K., Siani, A., Thies, F., Tsabouri, S., Vinceti, M., Bornhorst, J., Cubadda, F., Dopter, A., FitzGerald, R., SesmaisonsLecarre, A., Ferreira, P. N., Fabiani, L., Horvath, Z., Matijevic, L., & Naska, A. (2023). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for manganese. *EFSA J*, 21(3), 12-14. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.8413>
- Evans, G. R., & Masullo, L. (2023). *Manganese Toxicity*. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing; 2025 Jan, 1-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560903/>
- Flones, I. H., Toker, L., Sandnes, D. A., Castelli, M., Mostafavi, S., Lura, N., Shadad, O., Fernandez-Vizarra, E., Painous, C., Perez-Soriano, A., Compta, Y., Molina-Porcel, L., Alves, G., Tysnes, O. B., Dolle, C., Nido, G. S., & Tzoulis, C. (2024). Mitochondrial complex I deficiency stratifies idiopathic Parkinson's disease. *Nat Commun*, 15(1), 3631. <http://doi.org/10.1038/s41467-024-47867-4>
- Flora, S. J. & Pachauri, V. (2010). Chelation in metal intoxication. *Int J Environ Res Public Health*, 7(7), 2745-2788. <http://doi.org/10.3390/ijerph7072745>
- Fontes, A., Jauch, A. T., Sailer, J., Engler, J., Azul, A. M., & Zischka, H. (2024). Metabolic Derangement of Essential Transition Metals and Potential Antioxidant Therapies. *Int J Mol Sci*, 25(14), 18-7880. <http://doi.org/10.3390/ijms25147880>
- Gates, A, Jakuboeski, J. A., & Regina, A.C. (2023). *Nickel Toxicology - StatPearls - NCBI Bookshelf*. 1-9. pdf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592400/>
- Ge, X., Ye, G., He, J., Bao, Y., Zheng, Y., Cheng, H., Feng, X., Yang, W., Wang, F., Zou, Y., & Yang, X. (2022). Metal mixtures with longitudinal changes in lipid profiles: findings from the manganese-exposed workers healthy cohort. *Environ Sci Pollut Res Int*, 29(56), 85103-85113. <http://doi.org/10.1007/s11356-022-21653-5>
- Genchi, G., Lauria, G., Catalano, A., Carocci, A., & Sinicropi, M. S. (2023). Prevalence of Cobalt in the Environment and Its Role in Biological Processes. *Biology (Basel)*, 12(10), 12-1335. <http://doi.org/10.3390/biology12101335>
- Giacon G, & Boon. K. (2021). Cobalt toxicity: a preventable and treatable cause for possibly life threatening cardiomyopathy. *N Z Med J*, 103-134.
- Ginez, L. D., Osorio, A., Vazquez-Ramirez, R., Arenas, T., Mendoza, L., Camarena, L., & Poggio, S., (2022). Changes in fluidity of the E. coli outer membrane in response to temperature, divalent cations and polymyxin-B show two different mechanisms of membrane fluidity adaptation. *FEBS J*, 289(12), 3550-3567. <http://doi.org/10.1111/febs.16358>
- Rishor-Olney, C. R., Gnugnoli, D. M. (2023). *Nickel Allergy - StatPearls - NCBI Bookshelf*. pdf. Nickel Allergy - StatPearls - NCBI Bookshelf. 1-5.

- Gulcin, İ., & Alwasel, S. H. (2022). Metal Ions, Metal Chelators and Metal Chelating Assay as Antioxidant Method. *Processes*, 10(1), 10-132. <http://doi.org/10.3390/pr10010132>
- Guroi, K. C., Aschner, M., Smith, D. R., & Mukhopadhyay, S. (2022). Role of excretion in manganese homeostasis and neurotoxicity: a historical perspective. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 322(1), 79-92. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00299.2021>
- Hasbaoui, B. E., Mebrouk, N., Saghir, S., Yajouri, A. E., Abilkassem, R., & Agadr, A. (2021). Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*, 4, 38:237. <http://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.237.20967>.
- Hennino, A., Vocanson, M., Chavagnac, C., Saint-Mezard, P., Dubois, B., Kaiserlian, D., & Nicolas, J. F. (2005). Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efetoras e das células T CD4 regulatórias. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80(4), 335-347. <http://doi.org/10.1590/s0365-05962005000400003>
- Hernandez, R. B., Carrascal, M., Abian, J., Michalke, B., Farina, M., Gonzalez, Y. R., Iyirhiaro, G. O., Moteshareie, H., Burnside, D., Golshani, A., & Sunol, C. (2020). Manganese-induced neurotoxicity in cerebellar granule neurons due to perturbation of cell network pathways with potential implications for neurodegenerative disorders. *Metallomics*, 12(11), 1656-1678. <http://doi.org/10.1039/d0mt00085j>
- Guo, H., Wei, L., Wang, Y., Cui, H., Deng, H., Zhu, Y., Deng, J., Geng, Y., Ouyang, P., Lai, W., Du, Z., Ni, X., Yin, H., Fang, J., & Zuo, Z. (2023). Nickel induces hepatotoxicity by mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy dysfunction. *Environmental Toxicology*, 1185-1195. <http://doi.org/https://doi.org/10.1002/tox.23758>
- Huang, L., He, F., & Wu, B. (2022). Mechanism of effects of nickel or nickel compounds on intestinal mucosal barrier. *Chemosphere*, 305, 135429. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135429>
- Hutchens, S., Jursa, T. P., Melkote, A., Grant, S. M., Smith, D. R., & Mukhopadhyay, S. (2023). Hepatic and intestinal manganese excretion are both required to regulate brain manganese during elevated manganese exposure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 325(3), 251-264. <http://doi.org/10.1152/ajpgi.00047.2023>
- Cobalt Institute, (2022). *Cobalt is used in a wide variety of applications*. <https://www.cobaltinstitute.org/about-cobalt/cobalt-life-cycle/cobalt-use/>
- Nickel Institute, (2023). *About nickel - First use of nickel*. <https://nickelinstitute.org/en/nickel-applications/#01-nickel-properties>.
- Islam, M. R., Akash, S., Jony, M. H., Alam, M. N., Nowrin, F. T., Rahman, M. M., Rauf, A., & Thiruvengadam, M. (2023). Exploring the potential function of trace elements in human health: a therapeutic perspective. *Mol Cell Biochem*, 478(10), 2141-2171. <http://doi.org/10.1007/s11010-022-04638-3>
- Issler, T., Sule, K., Lewrenz, A. M., & Prenner, E. J. (2024). Differential interactions of essential and toxic metal ions with biologically relevant phosphatidic acid and phosphatidylserine membranes. *Biometals*, 37(3), 631-648. <http://doi.org/10.1007/s10534-023-00576-9>

- Jenelle, U. & Evan, K. E. J. P. (2018). Cobalt and nickel affect the fluidity of negatively-charged biomimetic membranes - ScienceDirect.pdf. *Chemistry and Physics of Lipids*, 210,28-37. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.11.016>
- Jenkinson, M. R. J., Meek, R. M. D., Tate, R., MacMillan, S., Grant, M. H., &Currie, S. (2021). Cobalt-induced cardiomyopathy - do circulating cobalt levels matter? *Bone Joint Res*, 10(6),340-347.<http://doi.org/10.1302/2046-3758.106.BJR-2020-0414.R2>
- Jomova, K., Alomar, S. Y., Nepovimova, E., Kuca, K., &Valko, M. (2025). Heavy metals: toxicity and human health effects. *Arch Toxicol*, 99(1),153-209.<http://doi.org/10.1007/s00204-024-03903-2>
- Jomova, K., Makova, M., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., Rhodes, C. J., &Valko, M. (2022). Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact*, 367,110173.<http://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
- Karunakaran, V., Harding, K., Sarnowski, A., &Walter, E. (2025). Trace elements: Clinical perspectives in the critically ill. *J Intensive Care Soc*, 26(2),223-236.<http://doi.org/10.1177/17511437241305269>
- Kasi, L. S., Shah, N. D., Mahadevia, H. J., Von, E. J. B., &McBride, J. M. (2024). Mystery of Manganism in the Mind. *Prim Care Companion CNS Disord*, 26(1),23-26.<http://doi.org/10.4088/PCC.23cr03622>
- Cameron, K. S., Buchner, V., &Tchounwou, P. B. (2011). Exploring the Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Genotoxicity and Carcinogenicity: A Literature Review. *National Institutes of Health*,26-92.
- Korotkov, S. M. (2023). Mitochondrial Oxidative Stress Is the General Reason for Apoptosis Induced by Different-Valence Heavy Metals in Cells and Mitochondria. *Int J Mol Sci*, 24(19),22-24.<http://doi.org/10.3390/ijms241914459>
- Krawiec, C., Luczak, M. W., Valiente, S., &Zhitkovich, A (2023). Atypical genotoxicity of carcinogenic nickel(II): Linkage to dNTP biosynthesis, DNA-incorporated rNMPs, and impaired repair of TOP1-DNA crosslinks. *J Biol Chem*, 299(12),105385.<http://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105385>
- Lan, L., Feng, Z., Liu, X., &Zhang, B. (2024). The roles of essential trace elements in T cell biology. *J Cell Mol Med*, 28(10), 18390.<http://doi.org/10.1111/jcmm.18390>
- Lee, H. W., Jose, C. C., &Cuddapah, S. (2021). Epithelial-mesenchymal transition: Insights into nickel-induced lung diseases. *Semin Cancer Biol*, 76,99-109.<http://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.020>
- Lee., R. J. C. V. R. (2023). Cobalt Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf.pdf NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health.
- Li, B., Xia, M., Zorec, R., Parpura, V., &Verkhatsky, A. (2021). Astrocytes in heavy metal neurotoxicity and neurodegeneration. *Brain Res*, 1752,147234.<http://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147234>
- Li, P., Ding, D., Salvi, R., &Roth, J. A. (2015). Cobalt-Induced Ototoxicity in Rat Postnatal Cochlear Organotypic Cultures. *Neurotox Res*, 28(3),209-221.<http://doi.org/10.1007/s12640-015-9538-8>
- Li, X., Chen, W., Jia, Z., Xiao, Y., Shi, A., &Ma, X. (2025). Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenesis and Therapeutic Strategy for Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Int J Mol Sci*, 26(9), 1-29.<http://doi.org/10.3390/ijms26094256>

- Lijing, H., Fang, H., & Bangyuan, W. D. (2022). Mechanism of effects of nickel or nickel compounds on intestinal mucosal barrier - ScienceDirect.pdf. *Chemosphere*, 305, 305-135429. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135429>
- Linna, A., Uitti, J., Oksa, P., Toivio, P., Virtanen, V., Lindholm, H., Halkosaari, M., & Sauni, R. (2020). Effects of occupational cobalt exposure on the heart in the production of cobalt and cobalt compounds: a 6-year follow-up. *Int Arch Occup Environ Health*, 93(3), 365-374. <http://doi.org/10.1007/s00420-019-01488-3>
- Liu, M., Sun, X., Chen, B., Dai, R., Xi, Z., & Xu, H. (2022). Insights into Manganese Superoxide Dismutase and Human Diseases. *Int J Mol Sci*, 23(24), 1-26. <http://doi.org/10.3390/ijms232415893>
- Magro, G., Laterza, V., Tosto, F., & Torrente, A. (2025). Manganese Neurotoxicity: A Comprehensive Review of Pathophysiology and Inherited and Acquired Disorders. *Journal of Xenobiotics*, 15(2), 54. <http://doi.org/10.3390/jox15020054>
- Martinez-Finley, E. J., Gavin, C. E., Aschner, M., & Gunter, T. E. (2013). Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 62, 65-75. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.032>
- Martinez-Hernandez, M. I., Acosta-Saavedra, L. C., Hernandez-Kelly, L. C., Loeza-Loeza, J., & Ortega, A. (2023). Microglial Activation in Metal Neurotoxicity: Impact in Neurodegenerative Diseases. *Biomed Res Int*, 2023, 7389508. <http://doi.org/10.1155/2023/7389508>
- McCabe, S. M. & Zhao, N. (2021). The Potential Roles of Blood-Brain Barrier and Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Maintaining Brain Manganese Homeostasis. *Nutrients*, 13(6), 1-14. <http://doi.org/10.3390/nu13061833>
- Milankovic, V., Tasic, T., Leskovic, A., Petrovic, S., Mitic, M., Lazarevic-Pasti, T., Novkovic, M., & Potkonjak, N. (2024). Metals on the Menu-Analyzing the Presence, Importance, and Consequences. *Foods*, 13(12), 1-38. <http://doi.org/10.3390/foods13121890>
- Mittal, S., Saini, S. A. T. P., & Singh, P. (2022). Manganese availability and transformations in soil profiles under different wheat based cropping systems in north-western India. *The Indian Journal of Agricultural Sciences*, 92(6), 689-694. <http://doi.org/10.56093/ijas.v92i6.101593>
- Mo, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Yuan, J., Mo, L., & Zhang, Q. (2021). Nickel nanoparticle-induced cell transformation: involvement of DNA damage and DNA repair defect through HIF-1 α /miR-210/Rad52 pathway. *J Nanobiotechnology*, 19(1), 370. <http://doi.org/10.1186/s12951-021-01117-7>
- Mohamed, H. R. H., Mohamed, B. A., Hakeem, G. M., Elnawasani, S. H., Nagy, M., Essam, R., Diab, A., & Safwat, G. (2025). Cobalt oxide nanoparticles induce cytotoxicity and excessive ROS mediated mitochondrial dysfunction and p53-independent apoptosis in melanoma cells. *Sci Rep*, 15(1), 2220. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-85691-y>
- Mohammad, S., Gregory, M. Z., & Henry, E. A. (2023). Profiling Metal-Induced Genotoxic Endpoints.pdf. *J Environ Health*, 30-35.
- Nicolson, G. L. (2013). Update of the 1972 Singer-Nicolson Fluid-Mosaic Model of Membrane Structure. *Discoveries (Craiova)*, 1(1), 3. <http://doi.org/10.15190/d.2013.3>
- Ongey, E. L., & Banerjee, A. (2024). In vitro reconstitution of transition metal transporters. *J Biol Chem*, 300(8), 107589. <http://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107589>

- Osman, D., Cooke, A., Young, T. R., Deery, E., Robinson, N. J., & Warren, M. J. (2021). The requirement for cobalt in vitamin B(12): A paradigm for protein metalation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1868(1), 118896. <http://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118896>
- Pajarillo, E., Nyarko-Danquah, I., Digman, A., Multani, H. K., Kim, S., Gaspard, P., Aschner, M., & Lee, E. (2022). Mechanisms of manganese-induced neurotoxicity and the pursuit of neurotherapeutic strategies. *Front Pharmacol*, 13, 1011947. <http://doi.org/10.3389/fphar.2022.1011947>
- Peters, K., Staehlke, S., Rebl, H., Jonitz-Heincke, A., & Hahn, O. (2024). Impact of Metal Ions on Cellular Functions: A Focus on Mesenchymal Stem/Stromal Cell Differentiation. *Int J Mol Sci*, 25(18), 10127. <http://doi.org/10.3390/ijms251810127>
- Prueitt, R. L., Li, W., Chang, Y. C., Boffetta, P., & Goodman, J. E. (2020). Systematic review of the potential respiratory carcinogenicity of metallic nickel in humans. *Crit Rev Toxicol*, 50(7), 605-639. <http://doi.org/10.1080/10408444.2020.1803792>
- Rajkumar, V., Lee, V. R., & Gupta, V. (2023). *Heavy Metal Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf.pdf*. Heavy Metal Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf.
- Ray, S., & Gaudet, R. (2023). Structures and coordination chemistry of transporters involved in manganese and iron homeostasis. *Biochem Soc Trans*, 51(3), 897-923. <http://doi.org/10.1042/BST20210699>
- Reinert, J. P., & Forbes, L. D. (2021). Manganese Toxicity Associated With Total Parenteral Nutrition: A Review. *J Pharm Technol*, 37(5), 260-266. <http://doi.org/10.1177/87551225211023686>
- Renne, M. F., & Ernst, R. (2023). Membrane homeostasis beyond fluidity: control of membrane compressibility. *Trends Biochem Sci*, 48(11), 963-977. <http://doi.org/10.1016/j.tibs.2023.08.004>
- Risi, R., Masieri, S., Poggiogalle, E., Watanabe, M., Caputi, A., Tozzi, R., Gangitano, E., Masi, D., Mariani, S., Gnassi, L., & Lubrano, C. (2020). Nickel Sensitivity Is Associated with GH-IGF1 Axis Impairment and Pituitary Abnormalities on MRI in Overweight and Obese Subjects. *Int J Mol Sci*, 21(24), 21-24. <http://doi.org/10.3390/ijms21249733>
- Rizwan, M., Usman, K., & Alsafran, M. (2024). Ecological impacts and potential hazards of nickel on soil microbes, plants, and human health. *Chemosphere*, 357, 142028. <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142028>
- Russell, M. J. (2022). Cobalt: A must-have element for life and livelihood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 119(3), 1-3. <http://doi.org/10.1073/pnas.2121307119>
- Saini, Y., Greenwood, K. K., Merrill, C., Kim, K. Y., Patial, S., Parameswaran, N., Harkema, J. R., & LaPres, J. J. (2010). Acute cobalt-induced lung injury and the role of hypoxia-inducible factor 1alpha in modulating inflammation. *Toxicol Sci*, 116(2), 673-681. <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfq155>
- Santhosh, P. B., Tenev, T., Sturm, L., Ulrih, N. P., & Genova, J. (2023). Effects of Hydrophobic Gold Nanoparticles on Structure and Fluidity of SOPC Lipid Membranes. *Int J Mol Sci*, 24(12), 10226. <http://doi.org/10.3390/ijms241210226>
- Solorio-Rodriguez, S. A., Wu, D., Boyadzhiev, A., Christ, C., Williams, A., & Halappanavar, S. (2024). A Systematic Genotoxicity Assessment of a Suite of

Metal Oxide Nanoparticles Reveals Their DNA Damaging and Clastogenic Potential. *Nanomaterials (Basel)*, 14(9),743. <http://doi.org/10.3390/nano14090743>

Sule, K., &Prenner, E. J. (2022). Lipid headgroup and side chain architecture determine manganese-induced dose dependent membrane rigidification and liposome size increase. *EurBiophys J*, 51(3),205-223. <http://doi.org/10.1007/s00249-022-01589-x>

Sule, K., Umbsaar, J., &Prenner, E. J. (2020). Mechanisms of Co, Ni, and Mn toxicity: From exposure and homeostasis to their interactions with and impact on lipids and biomembranes. *BiochimBiophys Acta Biomembr*, 1862(8),183250. <http://doi.org/10.1016/j.bbmem.2020.183250>

Tarale, P., Chakrabarti, T., Sivanesan, S., Naoghare, P., Bafana, A., &Krishnamurthi, K. (2016). Potential Role of Epigenetic Mechanism in Manganese Induced Neurotoxicity. *Biomed Res Int*, 2016,2548792. <http://doi.org/10.1155/2016/2548792>

Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl*, 101,133-164. http://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6

Ton, T. T., Kovi, R. C., Peddada, T. N., Chhabria, R. M., Shockley, K. R., Flagler, N. D., Gerrish, K. E., Herbert, R. A., Behl, M., Hoenerhoff, M. J., Sills, R. C., &Pandiri, A. R. (2021). Cobalt-induced oxidative stress contributes to alveolar/bronchiolar carcinogenesis in B6C3F1/N mice. *ArchToxicol*, 95(10),3171-3190. <http://doi.org/10.1007/s00204-021-03146-5>

Uppala, R., McKinney, R. W., Brant, K. A., Fabisiak, J. P., & Goetzman, E. S. (2015). Nickel inhibits mitochondrial fatty acid oxidation. *BiochemBiophys Res Commun*, 463(4),806-810. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.017>

Battaglia, V., Compagnone, A., Bandino, A., Bragadin, M., Rossi, A. C., Zanetti, F., Colombatto, S., Grillo, M. A., &Toninello, A. (2009). Cobalt induces oxidative stress in isolated liver mitochondria responsible for permeability transition and intrinsic apoptosis in hepatocyte primary cultures - ScienceDirect.pdf. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(3),586-594. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.07.012>

Vliet, A. H. V., Poppelaars, S. W., Davies, B. J., Stoof, J., Bereswill, S., Kist, M., Penn, C. W., Kuipers, E. J., &Kusters, J. G. (2002). NikR mediates nickel-responsive transcriptional induction of urease expression in *Helicobacter pylori*. *InfectImmunity*, 70(6),2846-2852. <http://doi.org/10.1128/IAI.70.6.2846-2852.2002>

Wang, H., Li, F., Xue, J., Li, Y., &Li, J. (2022). Association of blood cobalt concentrations with dyslipidemia, hypertension, and diabetes in a US population: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 101(2),28568. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000028568>

Watson, H. (2015). Biological membranes. *EssaysBiochem*, 59,43-69. <http://doi.org/10.1042/bse0590043>

Xie, Y.H., Song, H. X., Peng, J. C., Li, S. J., Ou, S. Y., Aschner, M., & Jiang, Y. M. (2024). Treatment of manganese and lead poisoning with sodium para-aminosalicylic acid: A contemporary update. *Toxicology Letters*, 398,69-81. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.06.009>

- Yang, K., Kotak, H. A. & Haynes, C. J. E. (2022). Metal-organic ion transport systems. *Coordination Chemistry Reviews*, 470, 1-13. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214705>
- Yin, H., Wang, C., Guo, H., Li, X., & Liu, J. (2024). The mechanism of nickel-induced autophagy and its role in nephrotoxicity. *Ecotoxicol Environ Saf*, 273, 116150. <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116150>
- Yoo, Y., Yeon, M., Yoon, M. S., & Seo, Y. K. (2025). Role of cardiolipin in skeletal muscle function and its therapeutic implications. *Cell Commun Signal*, 23(1), 36. <http://doi.org/10.1186/s12964-025-02032-2>
- Yuan, J., Mo, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., & Zhang, Q. (2022). Nickel nanoparticles induce epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells via the HIF-1 α /HDAC3 pathway. *Nanotoxicology*, 16(6-8), 695-712. <http://doi.org/10.1080/17435390.2022.2142169>
- Yusoff, N. S. N., Knight, V. F., Shakrin, N. N. S. M., & Yunus, W. M. Z. W. (2025). Heavy Metal Toxicity and its Treatment. *Advances in Human Biology*, 15(1), 30-46. http://doi.org/10.4103/aihb.aihb_70_24
- Zeng, Y., Yang, Q., Ouyang, Y., Lou, Y., Cui, H., Deng, H., Zhu, Y., Geng, Y., Ouyang, P., Chen, L., Zuo, Z., Fang, J., & Guo, H. (2023). Nickel induces blood-testis barrier damage through ROS-mediated p38 MAPK pathways in mice. *Redox Biol*, 67, 102886. <http://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102886>
- Zhao, L., Islam, R., Wang, Y., Zhang, X., & Liu, L. Z. (2022). Epigenetic Regulation in Chromium-, Nickel- and Cadmium-Induced Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*, 14(23), 5768. <http://doi.org/10.3390/cancers14235768>
- Zhao, Y., Cao, C., Liu, Y., Wang, J., Li, S., Li, J., & Deng, Y. (2020). Genetic analysis of oxidative and endoplasmic reticulum stress responses induced by cobalt toxicity in budding yeast. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1864(3), 129516. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129516>
- Zhao, S. C., Xu, Z. R., Xu, C. L., He, Q. K., Yang, G. M., Li, Y. P., Luo, Y. S., Wang, H. L., Qi, Z. Q., & Liu, L. (2021). Nickel sulfate exposure induces ovarian inflammation and fibrosis and decreases oocyte quality in mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, 224, 112634. <http://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112634>