



Artigo de Revisão

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO ARSÊNIO NA SAÚDE HUMANA

EFFECTS OF ARSENIC EXPOSURE IN HUMAN HEALTH

Resumo

Aline Sueli de Lima Rodrigues¹
Guilherme Malafaia²

¹Programa de Pós-Graduação em Evolução Crustal e Recursos Naturais, Laboratório de Geoquímica Ambiental (LGQA), Departamento de Geologia (DEGEO), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)
Ouro Preto – MG – Brasil

²Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas (NUPEB), Laboratório de Imunoparasitologia (LIP), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP)
Ouro Preto – MG – Brasil

E-mail
aline@degeo.ufop.br

Nos últimos anos, a ingestão de arsênio inorgânico através da água, tem emergido como uma importante questão de saúde pública. O elemento chega aos corpos d'água por fontes de depósitos naturais ou por práticas agrícolas e industriais, principalmente a mineração. As consequências para a saúde humana da exposição crônica ao arsênio incluem um aumento no risco de várias formas de câncer e numerosos efeitos patológicos, tais como doenças cutâneas (hiperpigmentação e hiperqueratose), gastro-intestinais, vasculares, diabetes melitus e neuropatias periféricas. Desta forma, este estudo tem como objetivo apresentar através de uma revisão crítica da literatura, os aspectos atuais mais relevantes sobre as consequências imunológicas, carcinogênicas e genéticas resultantes da intoxicação humana por arsênio. Para isso foram identificados e analisados 50 trabalhos publicados sobre o assunto entre os anos de 1979 e 2008, tendo como fontes principais para a pesquisa os bancos de dados LILACS-BIREME MEDLINE/Index Medicus, SciELO e PubMed. Os efeitos específicos da intoxicação por arsênio sobre a saúde humana ainda não estão completamente elucidados, e em vista disto é possível que este elemento afete funções ainda desconhecidas, tornando-se importante a exploração científica sobre o assunto.

Palavras-chave: arsênio, saúde humana, exposição humana, meio ambiente, sistema imune.

Abstract

In recent years, ingestion of inorganic arsenic from drinking water has emerged as an important public health concern. It enters drinking water supplies from natural deposits in the earth or from agricultural and industrial practices, mainly the mining. The health consequences of chronic arsenic exposure include increased risk for various forms of cancer and numerous pathologic effects, such as cutaneous effects (hyperpigmentation and hyperkeratoses), gastrointestinal effects, vascular effects, diabetes mellitus, and peripheral neuropathy. This way, this study presents through a critical revision of the literature, the more relevant current aspects on the immunological consequences, carcinogenic and resulting genetics of the human intoxication for arsenic. They were identified and analyzed 50 works published on the subject among the years of 1979 and 2008, being used as main sources LILACS-BIREME MEDLINE/Index Medicus, SciELO and PubMed. The specific

effects of the intoxication for arsenic about the human health are not still completely elucidated. Thus, is possible that this element affects functions still unknown, becoming important the scientific exploration on the subject.

Key words: arsenic, human health, human exposure, environment, immune system.

Introdução

Em virtude das conseqüências prejudiciais ao organismo causadas pelo arsênio (As), a exposição ao elemento tem emergido como uma importante questão de saúde pública. Milhões de pessoas no mundo, principalmente em países em desenvolvimento, são expostas ao As. De acordo com a *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) dos Estados Unidos, o As é considerado o elemento químico mais perigoso da *Priority List of Hazardous Substances* de 2007 da *Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act*¹, o que o faz um elemento merecedor de grande atenção.

O arsênio é um metalóide sólido, cristalino, acinzentado, com as valências químicas de 3-, 0, 3+ e 5+, cuja forma química predominante na água depende essencialmente do pH e do potencial redox do meio. De acordo com von Sperling², sua toxicidade é maior em águas brandas com pH ácido e em águas cuja temperatura é elevada. Segundo a *Environmental Protection Agency* (EPA)³, a toxicidade das diversas espécies de arsênio decresce na seguinte ordem: compostos de As³⁺ inorgânico > compostos de As⁵⁺ inorgânico > compostos de As³⁺ orgânico > compostos de As⁵⁺ orgânico, sendo o As³⁺ inorgânico cerca de 60 vezes mais tóxico que o As⁵⁺ inorgânico⁴.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵, a via mais comum de exposição humana ao As é o consumo de água contaminada. O elemento é comumente usado na fabricação de ligas metálicas, pigmentos, vidros e pesticidas². Estudos ambientais relacionados à exposição ao elemento têm verificado que a contaminação de águas superficiais e subterrâneas pelo elemento deriva principalmente das atividades de mineração, sendo as pilhas de rejeitos as principais fontes de liberação do elemento no meio ambiente^{6,7,8,9}.

Para se ter uma idéia, na Tailândia concentrações de As de até 5000µg/L foram registradas em águas provenientes de aquíferos rasos formados por sedimentos aluvionares contaminados pela mineração de cassiterita. Já em Bangladesh, na Índia, em 1993 foi descoberto que mais de 90% das águas de poços consumidas pela população estava contaminada com As, e que somente cerca de 10% dos moradores recebiam água encanada. Estudos realizados na região constataram que os poços rasos, com menos de 100m de profundidade (n=1662), foram os que apresentaram maiores problemas de contaminação por As, sendo que 40% excedia o limite

estabelecido em Bangladesh que é de 50µg/L. Dos poços com mais de 150m de profundidade (n= 317), somente 1% superou o limite estabelecido pela OMS⁵ (10µg/L). Segundo Smedley & Kinniburgh¹⁰ aproximadamente 42 milhões de pessoas, em Bangladesh, foram intoxicadas ao beber água com concentrações de As de até 2000µg/L, um índice cerca de 200 vezes superior ao recomendado pela OMS⁵.

Em nível molecular, há evidências que o As proporciona efeitos prejudiciais na saúde humana devido a diversos fatores. O As pode interromper a expressão de diversos genes (particularmente os envolvidos nas vias de transdução de sinal), prejudicar o processo de divisão celular¹¹, provocar disfunções imunológicas¹² e inibir os mecanismos de reparo do DNA¹³. Em função disto, um grande número de estudos revelam uma forte associação entre a exposição ao elemento e os seus múltiplos efeitos na saúde humana. Indivíduos sujeitos à exposição crônica ao As (média de 10 a 20 anos) podem desenvolver várias formas de câncer (por exemplo, câncer de pele, pulmão, próstata, bexiga, rins e fígado) e graves doenças como patologias cutâneas, gastro-intestinais, cardiovasculares, hematológicas, pulmonares, neurológicas, endocrinológicas e reprodutivas⁵. Além disto, estudos recentes como os desenvolvidos por Milton *et al.*¹⁴, Kwok *et al.*¹⁵ e von Ehrenstein *et al.*¹⁶ demonstram ainda os efeitos adversos do elemento no crescimento e desenvolvimento fetal.

Desta forma, este trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão crítica de estudos que tratam especificamente da relação existente entre a exposição ao As e a saúde humana. Ao longo deste trabalho serão abordados os aspectos mais relevantes sobre as conseqüências da intoxicação por As em indivíduos expostos e sobre as pesquisas atuais que abordam os fatores imunológicos, carcinogênicos e genéticos envolvidos na exposição ao elemento. Além disso, trata da ocorrência do elemento no Brasil e dos adventos científicos recentes sobre o assunto. Diante dos inúmeros agravos à saúde humana causados pelo As, é importante que sejam divulgadas mais informações sobre as especificidades envolvidas neste agravamento.

Metodologia

Utilizando materiais de fonte secundária, disponíveis nas Bibliotecas da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) e no programa de comutação bibliográfica (COMUT), bem como nos bancos de dados LILACS-BIREME (Base de dados da literatura Latino Americana, em Ciência da Saúde), MEDLINE/*Index Medicus (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)*, SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed (mantido pela *National Library of Medicine*) foram selecionados trabalhos que abordam direta ou indiretamente os principais aspectos envolvidos na relação específica existente entre a exposição ao As e a saúde humana nos quais são investigadas as conseqüências da intoxicação pelo elemento. Além disso, foram analisados trabalhos desenvolvidos no Brasil nos quais a ocorrência do elemento no país é investigada.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, livros, anais de congresso e simpósio, teses e dissertações, escritos nas línguas inglesa ou portuguesa. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) *arsenic*; 2) *environment*; 3) *geochemistry*; 4) *human health*; 5) *human exposure*; 6) *immunotoxicity*; 7) *immune system*; 8) *cancer*; 9) *Quadrilátero Ferrífero*; 10) *drinking water*; 11) *DNA methylation*.

O recorte temporal abrangeu o período compreendido entre os anos de 1979 e 2008, no total foram identificados e analisados 50 trabalhos e para a seleção dos artigos os seguintes critérios foram utilizados: i) artigos que tratam da exposição humana ao As, considerando os aspectos específicos sobre efeitos ocasionados a saúde humana, bem como a ocorrência do elemento no Brasil e no mundo; ii) procedência e idioma: artigos nacionais e internacionais publicados em revistas especializadas com considerável índice de impacto ou conceito Qualis/CAPEs e iii) tipo de publicação: periódicos.

Intoxicação por arsênio e suas conseqüências

De acordo com Sakuma¹⁷, a exposição crônica ao As inorgânico pode estar relacionada principalmente à ingestão de alimentos contaminados de forma inadvertida ou ingestão de água contaminada por ação geológica natural ou por ação industrial. Na natureza o elemento é usualmente encontrado em minérios de ouro (Au), prata (Ag), cobalto (Co), níquel (Ni), chumbo (Pb), cobre (Cu), manganês (Mn) e antimônio (Sb), existindo mais de 200 espécies minerais cujo componente principal é o As. O mineral mais comum é a arsenopirita (FeAsS). A tabela 1 mostra os minerais de As mais comuns e as porcentagens do elemento.

Tabela 1 - Minerais de arsênio mais comuns e as porcentagens do elemento.

Mineral	Fórmula química	% de arsênio
Arsenopirita	FeAsS	46
Lollingita	FeAs ₂	73
Orpimenta	As ₂ S ₃	61
Realgar	AsS	70
Arsênio nativo	As	90-100

Para Sakuma¹⁷ em todas as situações de exposição ao elemento a dose, mesmo que baixa, é persistente. Nessas situações, muitos dos sinais e sintomas que ocorrem nos quadros agudos e, principalmente, nos quadros subagudos, podem se manifestar de forma menos intensa e mais estável. Segundo Mazumder et al.¹⁸, os sintomas gerais incluem fraqueza, perda de apetite, perda de peso e anemia e dos sintomas gastro-intestinais mais comuns destacam-se a cólica abdominal, náusea e diarréia crônica.

Com relação aos efeitos neuropatológicos do As, Rahman et al.¹⁹ estudando populações expostas à água contaminada em Bangladesh e Bengala Ocidental, observaram, em dois grupos populacionais, índices consideráveis de casos de neuropatias entre os indivíduos expostos e em um

deles este índice chegou a 86,8%. Para os autores quando métodos de diagnósticos mais precisos são utilizados, como os eletrofisiológicos, a constatação da prevalência de acometimento neuropático periférico pode ser ainda maior.

Segundo Morton & Dunnette²⁰, perda auditiva pode ocorrer em exposições crônicas, principalmente em crianças como ocorreu no Japão em 1955, após consumo em longo prazo de leite em pó contaminado e, na então Checoslováquia em 1977, quando pessoas residentes de uma área próxima à fundição foram expostas ao elemento.

No fígado a hepatotoxicidade crônica tem sido extensivamente diagnosticada em populações expostas. Segundo os estudos revistos por Sakuma¹⁷, a toxicidade hepática manifesta-se principalmente como cirrose, hipertensão portal sem cirrose, degeneração gordurosa e neoplasia primária do fígado.

Já com relação aos efeitos da exposição ao As na pele observam-se diversas manifestações de acometimento dermatológico. Para Morton & Dunnette²⁰, o quadro inicial eritematoso pode dar lugar a uma queratose actínica e à hiperqueratose das palmas das mãos e plantas dos pés, característica marcante do arsenicismo crônico. Além disto, podem ocorrer episódios recorrentes de urticária, eventualmente prurido generalizado e hiperpigmentação em áreas de exposição ao sol (homogênea ou moteada). A hiperqueratose palmar e plantar pode ocorrer em crianças em idade tão baixa quanto 2 anos²¹. Pode haver inibição e retardo do crescimento das unhas, nas quais se podem observar linhas transversais esbranquiçadas que provavelmente representam alterações do processo de crescimento normal das mesmas. Segundo Shannon & Strayer²², a pele da face e ombros pode apresentar coloração vermelho arroxeadada, simulando a cianose, sendo, porém devida à lesão capilar crônica e não hipóxia.

Com relação aos efeitos vasculares observados em indivíduos sujeitos à exposição crônica ao As, estudos recentes de caráter epidemiológico têm revelado uma maior propensão de desenvolvimento de doenças vasculares em indivíduos expostos ao elemento^{23,24,25}. Os estudos mais importantes sobre essa relação provêm de Taiwan, onde a ingestão de água contaminada por As, entre os anos de 1900 e 1960, provocou o diagnóstico de mais de 1000 casos da doença do pé preto (*blackfoot disease*). Trata-se da manifestação grave de insuficiência arterial periférica levando à gangrena das extremidades, particularmente dos pés²¹.

De acordo com o *National Research Council* (NRC)²¹, a intoxicação crônica por As pode ainda causar anemia, leucopenia bem como trombocitopenia sendo essas alterações responsáveis por milhares de mortes no mundo. Além disto, o NRC²¹ destaca a alta prevalência de *diabetes melitus* em populações expostas ao As, o que parece indicar um efeito em nível endocrinológico fundamentado na inibição da enzima piruvato desidrogenase e seu conseqüente efeito no metabolismo normal de carboidratos, o que levaria à intolerância à glicose, já observada em estudos experimentais.

Aspectos imunológicos, carcinogênicos e genéticos da intoxicação por arsênio

Sabe-se que a grande maioria dos estudos que visam elucidar as especificidades da avaliação dos riscos e os efeitos da exposição ao As no sistema imunológico derivam de estudos onde modelos animais são utilizados.

No estudo de Patterson et al.²⁶, por exemplo, envolvendo a exposição de camundongos da linhagem BALB/c ao As, os autores verificaram que o elemento não só suprimiu a produção de anticorpos das classes IgM e IgG, como inibiu a apresentação antigênica, diminuiu a proliferação e atividade dos macrófagos, reduziu o número dos linfócitos TCD4+, e ainda suprimiu a resposta de hipersensibilidade tardia nos animais estudados. Estes dados podem explicar a maior susceptibilidade dos animais expostos ao As à infecções virais e bacterianas, constatada no estudo recente de Akshata et al.²⁷. Na ocasião os pesquisadores utilizaram o peixe-zebra (*Danio Rerio*) como modelo animal (importante nos estudos relacionados à embriologia, genética e imunologia) e verificaram que até mesmo por um curto período de exposição ao elemento, através da ingestão de água contaminada, a susceptibilidade destes animais à infecções causadas por vírus e bactérias foi aumentada significativamente.

Já com relação à natureza carcinogênica do As, estudos recentes de Lee et al.²⁸ desenvolvido na Coreia demonstrou que em uma população exposta à solos e águas contaminadas por As, o risco de câncer aumentou em mais de 10 vezes, quando comparado a uma população não exposta ao elemento. Andrés²⁹ propõe que os mecanismos que explicariam o surgimento de neoplasias em populações expostas ao As, estariam relacionados justamente às disfunções imunes observadas nos modelos animais expostos ao elemento. De acordo com Abbas et al.³⁰, defeitos nas respostas imunes podem ser responsáveis por falhas na prevenção do crescimento tumoral. Os autores alertam para o fato de que há inúmeras razões para a imunidade anti-tumoral não conseguir erradicar as células transformadas e destacam que a exposição crônica ao As pode ser uma delas. A figura 1 propõe de modo esquemático as formas pelas quais o As pode suprimir as respostas imunes de células T contra as células cancerosas e impedir a destruição de eventuais neoplasias em humanos.

De fato, tem sido relatado em populações humanas expostas ao As uma inibição da proliferação de linfócitos estimulados com fitohemaglutinina (PHA). No estudo de Soto-Pena et al.¹², por exemplo, os autores verificaram uma correlação positiva entre a diminuição da proliferação de células mononucleares sanguíneas (estimuladas com PHA) e o aumento dos níveis de As na urina de crianças com idade entre 6 e 10 anos expostas cronicamente ao elemento. Além disto, a secreção da interleucina-2 (IL-2), um fator de crescimento para linfócitos T estimulados por antígenos e responsável pela expansão das células T após o reconhecimento antigênico³⁰, foi suprimido significativamente frente à exposição ao elemento.

Quanto aos fatores genéticos, múltiplas vias têm sido propostas para explicar os quadros patológicos induzidos pelo As. Nos estudos recentes de Mahata et al.³¹ e Basu et al.³², alterações significativas no material genético são

observadas em indivíduos expostos ao As, indicadas pela detecção de aberrações cromossômicas e aneuploidias. Além disto, tem sido verificado que o As provoca inibição do ciclo celular, através do bloqueio da mitose ou da indução de apoptose³³. Já outros estudos destacam a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) frente à exposição ao As, capazes de alterar o controle das funções celulares³⁴ e inibição do sistema de reparo e metilação do DNA durante sua replicação^{35,36} as quais em conjunto com os prejuízos verificados na geração de sinais intracelulares, além da indução de apoptose e mutações, acabam agravando ainda mais a saúde dos indivíduos expostos cronicamente ao elemento.

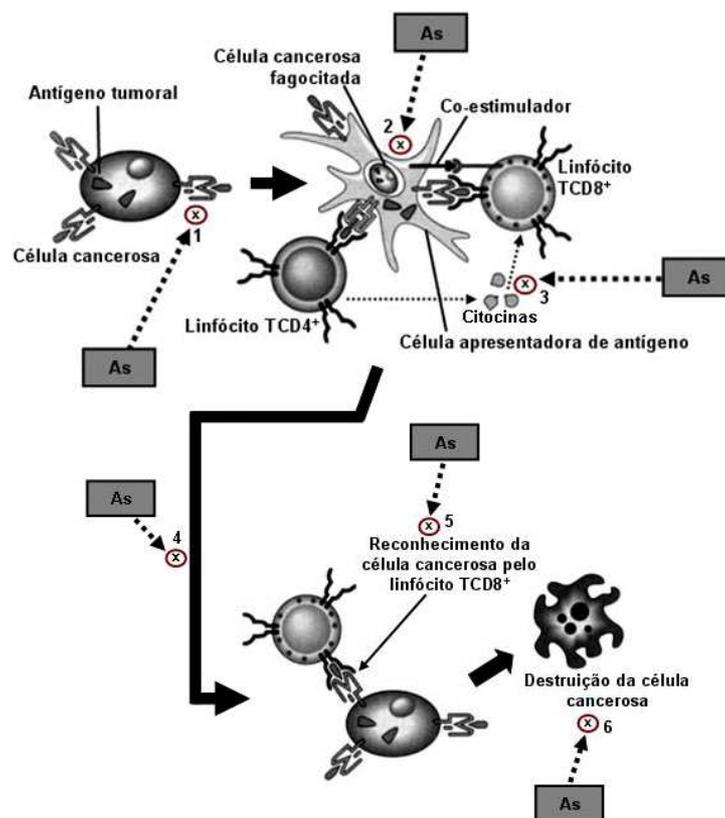


Figura 1 - Supressão da resposta imune de células T pelo arsênio. As respostas de células TCD8⁺ aos tumores podem ser induzidas por apresentação cruzada, na qual as células cancerosas ou os antígenos tumorais são capturados, processados e apresentados para células T pelas células apresentadoras de antígenos profissionais (APCs). Em alguns casos, co-estimuladores B7 expressos pelas APCs fornecem os sinais secundários para a diferenciação das células TCD8⁺. As APCs também podem estimular células TCD4⁺, que fornecem sinais secundários para o desenvolvimento dos linfócitos TCD8⁺. Estes linfócitos diferenciados destroem as células cancerosas sem que seja necessário haver co-estimulação ou ajuda de células TCD4⁺. (1) inibição por As da apresentação antigênica, (2) diminuição da proliferação e atividade das APCs, (3) inibição da produção de citocinas, (4) interferência na ativação e proliferação de linfócitos TCD8⁺, (5) inibição do reconhecimento da célula cancerosa pelo linfócito TCD8⁺ e (6) diminuição da destruição das células cancerosas.  : inibição pelo arsênio

Discussão

Conforme exposto nos itens anteriores, os efeitos da exposição ao As na saúde humana provocando diferentes sintomas são internacionalmente reconhecidos. Em termos numéricos, estima-se que no mundo todo mais de 140 milhões de pessoas estejam expostas ao elemento através da ingestão de água contaminada com pelo menos 10µg/L de As³⁷. Seja por falta de recursos humanos especializados ou de recursos financeiros disponíveis para a realização de estudos mais aprofundados, no Brasil, apesar da ocorrência do As em algumas áreas severamente poluídas, há uma escassez de dados geoquímicos sobre a distribuição do elemento no território do país. Além de faltarem dados e informações que relacionem a prevalência do elemento com a incidência de doenças no contexto brasileiro.

A título de informação, no território brasileiro os estudos desenvolvidos nos últimos anos têm se concentrado em apenas três regiões: i) região do Quadrilátero Ferrífero, MG, na qual o elemento é liberado no ambiente por meio de atividades ligadas à mineração de Au^{38,39,40,41,42,43}; ii) região do Vale do Ribeira, SC e SP, altamente contaminada devido às atividades de mineração, beneficiamento e refino de minérios de “Pb-Zn-Ag” na qual o As é naturalmente encontrado nas rochas e solos^{44,45,46} e iii) região Amazônica, incluindo a área do município de Santana, no estado do AP, onde o As é associado a minérios de manganês (Mn) explorados nos últimos 50 anos^{47,48,49}. Segundo Figueiredo et al.⁵⁰ nestas três regiões pode ser constatada a exacerbação da ocorrência natural do elemento pelas atividades antropogênicas como a extração de metais bases, Mn e Au, o que conduz a uma severa contaminação dos sistemas fluviais e solos das regiões. Contudo, há de se considerar a existência de outras áreas ainda desconhecidas ou pouco estudadas onde milhares de pessoas podem estar sofrendo exposição crônica ao elemento sem nenhum amparo governamental.

Se por um lado a falta de dados relativos à distribuição do elemento e à determinação de níveis de exposição ao elemento no Brasil dificulta a realização de estudos clínicos específicos sobre a ação do elemento no organismo humano, por outro, a exposição crônica ao As pode estar ocorrendo em áreas ainda não reconhecidas como altamente contaminadas.

Neste sentido, há necessidade eminente da prática de monitoramento das condições de saúde pública ligadas à contaminação e intoxicação por As, baseada principalmente no contexto geoquímico das regiões do país, nas atividades antropogênicas desenvolvidas localmente que podem exacerbar as concentrações do elemento nos recursos utilizados pelos seres humanos e nos indicadores biológicos de exposição ao elemento.

É essencial que o estabelecimento de práticas de monitoramento das condições de risco da exposição ao As seja realizado de maneira articulada entre as diversas instituições, para que a análise do risco de exposição ao elemento possa ser ao mesmo tempo abrangente e específica. A adoção do monitoramento generalizado da presença do elemento em mananciais de águas de abastecimento também seria uma medida importante, já que este procedimento não é comum entre as companhias de saneamento.

De posse de uma análise conjunta dos aspectos ligados à exposição ao elemento, seria possível preencher diversas lacunas que impedem comparações entre diferentes estudos publicados na literatura, que dizem respeito principalmente ao caráter metodológico adotado na coleta de dados, ao tipo de exposição (crônica ou aguda) em que as pessoas são submetidas, à maneira de expressão dos resultados obtidos, às variações inter-individuais dentro de uma população estudada e aos valores de referências na população humana. Além disto, seria possível o desenvolvimento de pesquisas para fins terapêuticos de pacientes com sintomas relacionados à exposição ao elemento, conforme o recente estudo desenvolvido pelo grupo de pesquisadores da *University School of Sciences* em Gujarat na Índia. No referido estudo, os autores constataram que a co-administração da vitamina A pode ser uma opção eficiente no combate aos efeitos provocados pelo As na função dos linfócitos humanos³⁴.

Em relação ao tratamento de águas para abastecimento, von Sperling² afirma que existe a necessidade de uma maior disseminação das técnicas para remoção de As, sendo que algumas delas são de grande facilidade operacional, como o uso de microorganismos capazes de oxidar o elemento em condições de pH neutro, tais como as ferrobactérias, ou a assimilação de As por algas, ou ainda técnicas como adição de cal ou outros meios sortivos na água contaminada.

Conclusão

No intuito de divulgar os aspectos específicos sobre a ação do As na saúde humana e seus efeitos prejudiciais, pode-se concluir, com base nos dados apresentados neste trabalho, que é necessário o desenvolvimento de estudos mais aprofundados sobre a problemática ligada à intoxicação por As, para que se possa compreender melhor os fatores específicos que determinam os prejuízos na saúde das populações expostas ao elemento. Além disso, é necessário o empenho das instituições no desenvolvimento de técnicas de remediação ou remoção do elemento de águas, solos e sedimentos contaminados, bem como na investigação de áreas ainda não reconhecidas como altamente contaminadas.

Em face da complexidade dos mecanismos que regem a homeostasia dos sistemas orgânicos que mantém as populações saudáveis e ao considerar que os fatores que proporcionam prejuízos à saúde humana devido à exposição ao As não estão completamente elucidados, é possível que este elemento afete funções ainda desconhecidas, tornando-se recomendável a exploração científica sobre este elemento tanto no que se refere ao estado clínico quanto ao cenário ambiental.

Referências Bibliográficas

1. Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act (CERCLA). Priority List of Hazardous Substances. U.S. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. [Citado 2008 Mar 30]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/cercla/index.html>.
2. von Sperling, E. Considerações sobre o problema do arsênio em águas de abastecimento. In: VI Simpósio Ítalo Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental; Vitória, ES; 2002.
3. Environmental Protection Agency (EPA). National Primary Drinking Water Regulations, Arsenic and Clarifications to Compliance and New Source Contaminants Monitoring. Proposed Rule. Federal Register 2000; 65:38888-983.
4. Mabuchi K, Lilienfeld AM, Snell LM. Lung-cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. Arch Environ Health 1979; 34:312-20.
5. World Health Organization (WHO). Arsenic and arsenic compounds. Geneva: International Programme on Chemical Safety; 2001.
6. Howell RJ. Sorption of arsenic by iron oxides and oxyhydroxides in soils. Applied geochemistry 1994; 9:279-86.
7. Williams TM. Arsenic in mine waters: an international study. Environ Geol 2001; 40:267-78.
8. Smedley PL, Zhang G, Luo Z. Mobilization of arsenic and other trace elements in fluviolacustre aquifers of the Hunhot Basin, Inner Mongolia. Applied Geochemistry 2003; 18(9):1453-78.
9. Ko I, Ahn JS, Park YS, Kim K. Arsenic contamination of soils and sediments from tailings in the vicinity of Myungbong Au mine, Korea. Chemical Speciation and Bioavailability 2003; 15(3):67-74.
10. Smedley PL, Kinniburgh DG. A review of the source, behavior and distribution of arsenic in natural waters. Applied Geochemistry 2002; 17:517-68.
11. Abernathy CO, Liu YP, Longfellow D, Aposhian HV, Beck B, Fowler B, et al. Arsenic: Health effects, mechanisms of actions, and research issues. Environ Health Perspect 1999; 107:593-7.
12. Soto-Peña GA, Luna AL, Acosta-Saavedra L, Conde P, López-Carrillo L, Cebrián ME, et al. Assessment of lymphocyte subpopulations and cytokine secretion in children exposed to arsenic. FASEB 2006; 20:779-81.
13. Andrew AS, Burgess JL, Meza MM, Demidenko E, Waugh MG, Hamilton JW, et al. Arsenic exposure is associated with decreased DNA repair in vitro and in individuals exposed to drinking water arsenic. Environ Health Perspect 2006; 114:1193-8.
14. Milton AH, Smith W, Rahman B, Hasan Z, Kulsum U, Dear K, et al. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh. Epidemiology 2005; 16:82-6.
15. Kwok RK, Kaufmann RB, Jakariya M. Arsenic in drinking-water and reproductive health outcomes: a study of participants in the Bangladesh Integrated Nutrition Programme. J Health Popul Nutr 2006; 24:190-205.
16. von Ehrenstein OS, Guha Mazumder DN, Hira-Smith M, Ghosh N, Yuan Y, Windham G, et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. Am J Epidemiol 2006; 163(7):662-9.
17. Sakuma AMA. Avaliação da exposição humana ao arsênio no Alto Vale do Ribeira, Brasil [Tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2004.

18. Mazumder DNG, et al. Chronic arsenic toxicity: epidemiology, natural history and treatment. In: Cappell WR, Abernathy CO, Calderon RL. (Eds), Arsenic Exposure and Health Effects. Amsterdam: Elsevier; 1999.
19. Rahman MM, Chowdhury UK, Mukherjee SC, Mondal BK, Paul K, Lodh D, et al. Chronic arsenic toxicity in Bangladesh and West Bengal, India – a review and commentary. Clin Tóxicol 2001, 39:683-700.
20. Morton WE, Dunnet DA. Health effects of environmental arsenic. In: Nriagu JO (Eds), Arsenic in the Environment, Part II: Human Health and Ecosystem Effects. New York: John Wiley e Sons Inc; 1994.
21. National Research Council (NRC). Arsenic in drinking water. Washington (DC): National Academic Press; 2000.
22. Shannon RL, Strayer DS. Arsenic induced skin toxicity, Human Toxicol 1989; 113:99-104.
23. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Hsueh YM, Chiou HY, Tseng CC, et al. Long-term arsenic exposure and ischemic heart disease in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. Toxicol Lett 2003; 137:15-21.
24. Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, Schwartz BS, Nachman KE, Burke TA, et al. Arsenic Exposure and Cardiovascular Disease: A Systematic Review of the Epidemiologic Evidence. Am J Epidemiol 2005; 162:1037-49.
25. Wu MM, Chiou HY, Hsueh YM, Hong CT, Su CL, Chang SF, et al. Effect of plasma homocysteine level and urinary monomethylarsonic acid on the risk of arsenic-associated carotid atherosclerosis. Toxicol Appl Pharmacol 2006 Oct 1;216(1):168-75.
26. Patterson R, Vega L, Trouba K, Bortner C, Germolec D. Arsenic-induced alterations in the contact hypersensitivity response in Balb/c mice. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 198:434-43.
27. Akshata SN, Christopher RL, Carol HK. Effects of Low Concentrations of Arsenic on the Innate Immune System of the Zebrafish (*Danio Rerio*). Toxicological Sciences 2007; 98(1):118-24.
28. Lee JS, Chon HT, Kim KW. Human risk assessment of As, Cd, Cu and Zn in the abandoned metal mine site. Environ Geochem Health 2005; 27(2):185-91.
29. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56:71-85.
30. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
31. Mahata J, Basu A, Ghoshal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. Mutation Research 2003; 534:133-43.
32. Basu A, Ghosh P, Das JK, Banerjee A, Ray K, Giri AK. Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: a comparative study in three cell types. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2004; 13:820-7.
33. Ling YH, Jiang JD, Holland JF, Perez-Soler R. Arsenic trioxide polymerization of microtubules and mitotic arrest before apoptosis in human tumor cell lines. Molecular Pharmacology 2002; 62:529-38.
34. Avani G, Rao MV. Genotoxic effects in human lymphocytes exposed to arsenic and vitamin A. Toxicology in Vitro 2007; 21:626-31.
35. Cui X, Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Hatakeyama K, Hirano S. Arsenic trioxide inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced genes in human liver cancer cells. Hum Pathol 2006; 37:298-311.

36. Reichard JF, Schnekenburger M, Puga A. Long term low-dose arsenic exposure induces loss of DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352:188-92.
37. CMAJ. Arsenic threat reaching global dimensions. 2007; 177(11):1344-5.
38. Deschamps E, Ciminelli VST, Lange FT, Matschullat J, Raue B, Schmidt H. Soil and Sediment Geochemistry of the Iron Quadrangle, Brazil: The Case of Arsenic. *Journal of soils and sediments* 2002; 2(4):216-22.
39. Borba RP, Figueiredo BR, Matschullat J. Geochemical distribution of arsenic in waters, sediments and weathered gold mineralizes rocks from Iron Quadrangle, Brazil. *Environment Geology*. 2003; 44(1):39-52.
40. Borba RP, Figueiredo BF. A influência das condições geoquímicas na oxidação da arsenopirita e na mobilidade do Arsênio em ambientes superficiais tropicais. *Revista Brasileira de Geociências* 2004; 34(3):489-500.
41. Palmieri HEL. Distribuição, especiação e transferência de Hg e As para a biota em áreas do sudeste do Quadrilátero Ferrífero, MG. [Tese]. Ouro Preto: Departamento de Geologia, Universidade Federal de Ouro Preto; 2006.
42. Pereira MA. Estudo de elementos-traço em águas de abastecimento urbano e contaminação humana: um caso de Ouro Preto, MG. [Dissertação]. Ouro Preto: Departamento de Geologia, Universidade Federal de Ouro Preto; 2006.
43. Costa AT. Registro histórico de contaminação por metais pesados, associados à exploração aurífera no alto e médio curso da bacia do ribeirão do Carmo, QF: Um estudo de sedimentos de planícies de inundação e terraços aluviais. [Tese]. Ouro Preto: Departamento de Geologia, Universidade Federal de Ouro Preto; 2007.
44. Cunha FG. Contaminação Humana e Ambiental por Chumbo no Vale do Ribeira, nos Estados de São Paulo e Paraná, Brasil. [Tese]. São Paulo: Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas; 2003.
45. Figueiredo BR, Cunha FG, Paoliello MMB, Capitani EM, Sakuma A, Enzweiler, J. Environment and human exposure to lead, cadmium and arsenic in the Ribeira Valley, southeastern Brazil. In: *Proceedings of the 6th International Symposium on Environmental Geochemistry*, Edinburgh, Scotland; 2003.
46. Abreu MC, Figueiredo BR. Mapeamento geoquímico de arsênio e metais pesados em solo da unidade Piririca, Vale do Ribeira (SP). In: *Proceedings of the 41th Brazilian Geological Congress*, João Pessoa, Paraíba; 2004.
47. Lima MO. Caracterização geoquímica de arsênio total em águas e sedimentos em áreas de rejeitos de minérios de manganês no Município de Santana Estado do Amapá. [Dissertação]. Pará: Universidade Federal do Pará; 2003.
48. Santos ECO, Jesus IM, Brabo ES, Fayal KF, Lima MO. Exposição ao mercúrio e ao arsênio em estados da Amazônia: síntese dos estudos do Instituto Evandro Chagas/FUNASA. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2003; 6(2):171-85.
49. Mandal BK, Ogra Y, Anzai K, Suzuki KT. Speciation of arsenic in biological samples. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198:307-18.
50. Figueiredo BR, Borba RP, Angélica RS. 2007. Arsenic occurrence in Brazil and human exposure. *Environ Geochem Health* 2007; 29:109-18.

Endereço para correspondência

Rua Vereador Paulo Elias, n. 8A – Vila Itacolomy
 Ouro Preto – Minas Gerais - Brasil
 CEP: 35400-000

Recebido em 09/04/2008

Aprovado em 16/10/2008