

DOI:10.3395/vd.v2i1.130



ARTIGO

Arsênico - saúde: uma relação que exige vigilância

Arsenic and health: a relationship that needs surveillance

Juliana Monteiro Bastos da Silva

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: juliana.bastosdasilva@gmail.com

Ramon J. Barrio

Facultad de Farmácia, Universidad del Pais Vasco, Vitoria-Gasteiz, Alava, Espanha

Josino Costa Moreira

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

Sob o ponto de vista da saúde humana o arsênico (As) é um elemento paradoxal: é um componente natural do organismo, onde se acredita participe de funções essenciais, é considerado comprovadamente carcinogênico, fazendo parte do Grupo 1 do IARC, e é utilizado como medicamento contra alguns tipos de câncer. Essa ambiguidade expõe a necessidade de se compreenderem os reais mecanismos dos processos biológicos que envolvem esse elemento. Sabe-se que esse mecanismo é complexo e influenciado por uma série de fatores ambientais e genéticos. Assim, este artigo procura apontar algumas lacunas no atual conhecimento e apresenta alguns resultados que justificam a importância de se estruturar nacionalmente um programa de vigilância à saúde que deveria se iniciar pelo conhecimento das concentrações relativas das formas arsenicais nos alimentos consumidos no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Arsênico; Contaminação Humana; Vigilância à Saúde; Vigilância Sanitária; Arsênico em Alimentos

ABSTRACT

Under the point of view of human health, the arsenic (As) is a paradox element: it is a natural component of the organism where probably it is essential, it is considered carcinogenic, being part of Group 1 of the IARC and it is also used as medicine against some types of cancer. This ambiguity displays the necessity of understanding the real biological mechanisms of the processes involving this element into the body. It is known that this mechanism is complex and suffers influence of several environmental and genetic factors. Thus, this article focuses some gaps in the current knowledge and presents some results that justify the importance of structuralizing at national level a program of health surveillance that must be initiated for determining the relative concentrations of the arsenic species in foods consumed in Brazil.

KEYWORDS: Arsenic; Human Contamination; Health Surveillance; Arsenic Species in Foods



Introdução

Sob o ponto de vista biológico, o arsênico é um elemento químico que tem um comportamento paradoxal: é um constituinte normal dos organismos vivos (12º elemento químico em abundância no corpo humano), onde se suspeita que participe de ações essenciais, e, por outro lado, é considerado um elemento reconhecidamente carcinogênico para humanos, sendo classificado como pertencente ao Grupo 1, de acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer – IARC, um órgão especializado da Organização Mundial da Saúde^{1,2}. Para complicar um pouco mais esse espectro funcional, compostos arsenicais têm sido utilizados na medicina como medicamentos e o trióxido de arsênico, bem como outras drogas arsenicais têm demonstrado eficácia no tratamento de leucemia promielocítica e outros tumores sólidos^{3,4}.

As exposições crônicas e agudas ao As têm sido associadas com o aparecimento de cânceres, doenças cardiovasculares (hipertensão e aterosclerose), distúrbios gastrointestinais, doenças renais e hepáticas, efeitos reprodutivos e outros⁵.

O homem está exposto ao arsênico principalmente por via ambiental (contaminação atmosférica e hídrica) ou alimentar. Hoje em dia estima-se que cerca de 100 milhões de pessoas estão expostas ao As somente por via hídrica, sem considerar as demais formas de exposição⁶.

Na natureza, o arsênico pode ser encontrado sob as formas inorgânicas de arsenito – As^{3+} e de arsenato – As^{5+} , enquanto como organoarsênicos se apresenta principalmente sob as formas metiladas: ácido monometilarsênico (MMA) e ácido dimetilarsênico (DMA). A biotransformação dos compostos arsenicais é comum, e nesses casos são formadas espécies voláteis que posteriormente retornam ao solo, onde são adsorvidas, absorvidas, lixiviadas, reduzidas a arsina, etc⁷.

Sendo relativamente comum no ambiente, o As pode ser encontrado nas águas, no solo e virtualmente em todos os tecidos vivos. Grandes quantidades desse elemento são introduzidas no ambiente através de atividades industriais (fundições, mineração, geração de eletricidade a partir do carvão, etc.) e agrícolas (herbicidas, inseticidas, algicidas, dissecantes, preservativos para madeira, estimulantes do crescimento para plantas e animais, etc.), expondo diretamente todos os organismos vivos à contaminação direta ou ainda através da contaminação dos alimentos⁷.

No Brasil, significativa contaminação ambiental por As foi encontrada na região de Nova Lima, Ouro Preto, Mariana e áreas circunvizinhas, resultante de extensiva exploração mineral. Nesse contexto, estima-se que entre 390 e 3.900 t de As foram introduzidas no ambiente. Concentrações tão elevadas quanto 260-1.710 $\mu\text{g/L}$ foram encontradas nas águas do Rio da Velhas e de até 7.000 $\mu\text{g/L}$ em outros aquíferos⁸.

De fato, elevadas concentrações de As foram detectadas em amostras de solos (concentrações entre 50-1000 mg/kg) e de águas (concentrações de até 350 $\mu\text{g/L}$) coletadas no Quadrilátero Ferrífero de Minas Gerais. Com isso, vegetais recolhidos nessa região também evidenciaram concentrações elevadas de

As. Amostras de inhame, por exemplo, apresentaram concentrações médias de 207 mg/kg e de feijões, 8,3 mg/kg^{9,10}.

Toxicidade do As e seus compostos

As ações biológicas do As estão intimamente ligadas às suas formas químicas e a seus estados de oxidação (sua especiação química). Em geral os compostos de As inorgânicos são mais tóxicos que os orgânicos, e os sais de As (III) são mais tóxicos que os de As (V). Realmente as formas inorgânicas são cerca de 100 vezes mais tóxicas que as orgânicas, e dentre as inorgânicas o As (III) é cerca de 60 vezes mais tóxico que o As (V)¹¹⁻¹⁵.

Essa regra, entretanto, não é absoluta; de fato, existem várias exceções a ela. Estudos mais recentes têm demonstrado que as formas MMA (III) e DMA (III) possuem maior toxicidade e genotoxicidade que seus compostos semelhantes (As (V), MMA (V) e DMA)^{16,17}.

As espécies trivalentes são mais reativas perante as macromoléculas que as pentavalentes^{11,15}.

O As(III) é capaz de reagir com grupamentos tiol de resíduos de cisteína espacialmente próximos, formando uma estrutura estável e levando a inativação de proteínas e enzimas cujas funções se baseiem na química desse grupamento. O DMA (III) também é capaz de reagir com grupamentos tiol em proteínas ricas nesses grupos¹⁸.

Entretanto, os mecanismos responsáveis pela toxicidade do As ainda não são totalmente conhecidos.

Sabe-se que ele tem a habilidade de inibir a replicação e o reparo do DNA, bem como participar de processos de fosforilação devido à analogia química entre os ions arsenato e fosfato. Essa semelhança dificultaria ainda a síntese de ATP^{19,20}.

De fato, entre as enzimas mais afetadas, cerca de 200, estão aquelas responsáveis pela produção de energia ou na síntese e reparo do DNA²¹⁻²³.

Alguns estudos têm demonstrado que as formas metiladas podem ser mais tóxicas que as formas inorgânicas originais tanto em ensaios “in vivo” quanto “in vitro”^{24,25}.

Por outro lado, a simples presença do arsênico em fluidos biológicos (sangue ou urina), por si só, não significa que o organismo esteja doente. Esse tipo de interpretação, embora comum, é totalmente equivocado, uma vez que outros determinantes de natureza pessoal (exposição a outros fatores de risco, temporalidade da exposição, etc.) e biológica também contribuem para o adoecimento e devem ser considerados²¹.

Metabolismo do As no organismo humano

Acredita-se que as patologias resultantes da contaminação humana pelo As advêm da produção endógena de espécies oxigenadas e nitrogenadas reativas (ROS)^{5,18}.

Uma vez absorvido, os compostos do arsênico sofrem biotransformações, como representado na Figura 1.

No organismo, o arsênico não é capaz de se ligar às proteínas do plasma, sendo rapidamente removido do sangue e distribuído aos tecidos de forma ampla^{26,27}.

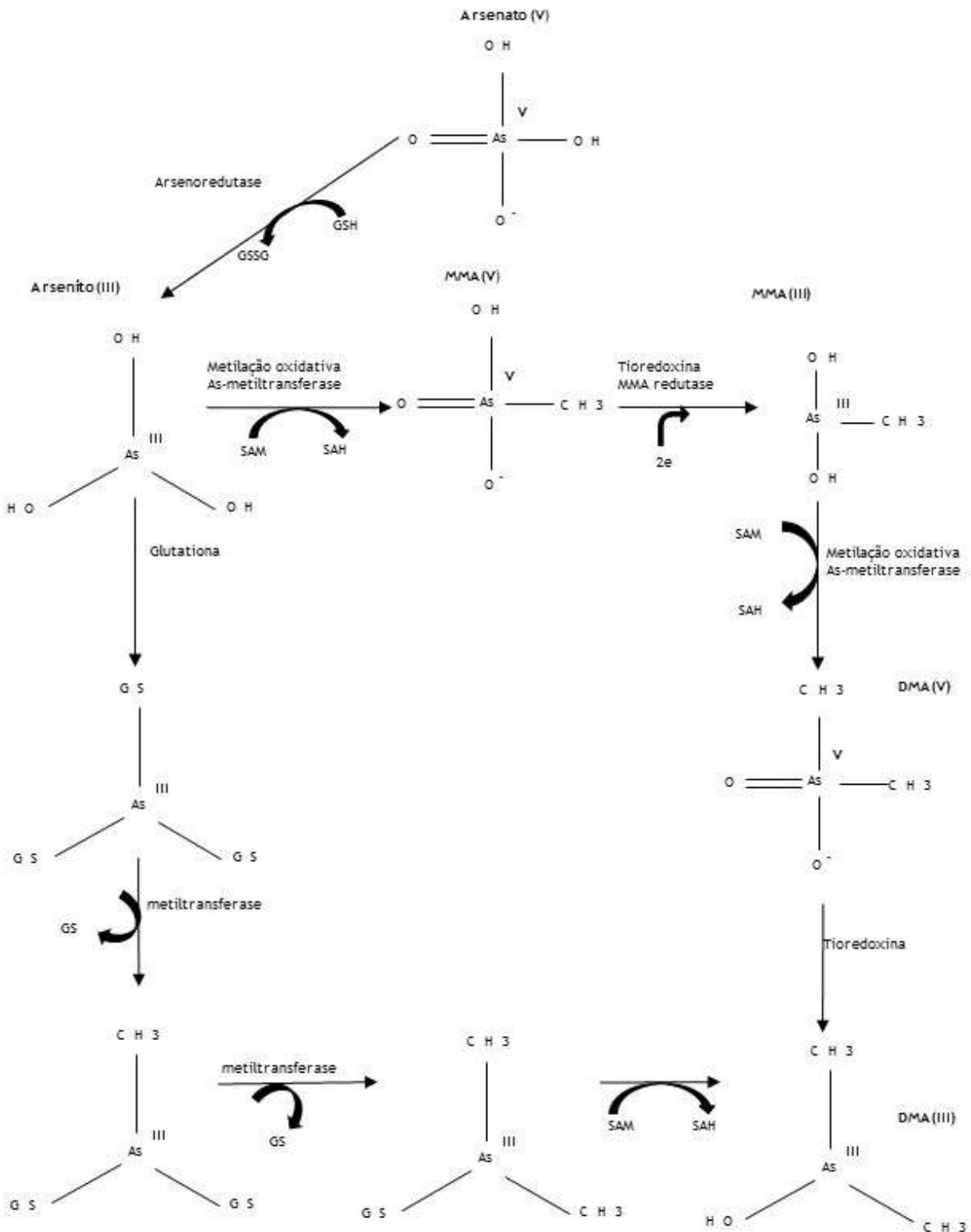


Figura 1. Representação esquemática dos processos de biotransformação do arsênio no organismo humano e principais metabólitos. MMA(III) = ácido monometilarsenioso; MMA (V) = ácido monometilarsênico; DMA (III) = ácido dimetilarsenioso; DMA (V) = ácido dimetilarsênico; SAM = S-adenosilmetionina, SAH = S-adenosilhomocisteína, GS = glutathione reduzida

Estima-se que entre 50-70% do As (V) absorvido é reduzido a As (III) ainda na corrente sanguínea através de uma reação não enzimática com a glutathione (GSH), ou enzimaticamente através de reação catalisada por arsenato-redutases. Uma vez que o As (III) é mais tóxico que o As (V), essa etapa é considerada como uma bioativação. No interior das

celas, o As (III) é bioativado para As (V) através de reação catalisada por metiltransferases. Uma vez que o As (V) é menos tóxico que o As (III), essa etapa é considerada como uma bioinativação. No interior das



células o arsenito é metilado oxidativamente a MMA ou DMA por um processo catalisado pela metiltransferase, através de um mecanismo que envolve a participação de inosina, de um tiocomposto e de um doador de grupos metila, como a S-adenosilmetionina. Esses derivados metilados são eliminados pela urina²⁷.

Alguns estudos mostram que a porcentagem de MMA eliminada pela urina é mais elevada em indivíduos que sofrem efeitos tóxicos causados pelo As, mas essa relação ainda não está totalmente elucidada²⁷.

Atualmente acredita-se que a metilação do arsenito pode produzir intermediários reativos trivalentes ainda mais tóxicos que o primeiro²⁷⁻²⁹.

Ocorrida a exposição, as primeiras formas arsenicais a serem eliminadas pela urina são as formas inorgânicas e somente após cerca de oito horas as espécies metiladas passam a ser preponderantes. A meia vida do elemento arsênico no corpo humano é de aproximadamente 10 horas e 50-80% é excretado em até três dias. A meia vida biológica dos compostos arsenicais metilados é de aproximadamente 30 dias.

A capacidade individual do organismo humano em metabolizar os compostos arsenicais difere de indivíduo para indivíduo e seus efeitos biológicos dependem não apenas da quantidade ingerida, mas dessa capacidade de metabolização e detoxificação. Realmente várias enzimas que participam desse processo, como as GST e as COMT, são polimórficas; a frequência desses polimorfismos varia com a etnia^{30,31}.

Efeitos adversos

O mecanismo relacionado à patogenia causada pelo As inorgânico é multifatorial e complexo, e ainda não totalmente conhecido³². Aparentemente esses mecanismos envolvem a indução de danos ao DNA devido à ação de espécies oxigenadas e nitrogenadas reativas (ROS e RNS, respectivamente). O estresse oxidativo produzido por esses radicais, especialmente os radicais OH· e ONOO·, produzidos durante a biotransformação dos arsenicais, pode peroxidar lipídios, formar adutos e quebras nas moléculas de DNA e aberrações cromossômicas, conforme mostrado na Figura 2^{28,34}.

Assim, a suscetibilidade individual às doenças relacionadas com a contaminação arsenical difere grandemente entre indivíduos, e essa diferença tem sido atribuída a variações interindividuais no metabolismo do As capazes de afetar a retenção e a distribuição de seus metabólitos tóxicos⁵.

As patologias associadas à contaminação arsenical variam desde lesões na pele até vários tipos de câncer, doenças cardiovasculares (hipertensão e aterosclerose), desordens neurológicas, distúrbios gastrointestinais, doenças renais e hepáticas, efeitos reprodutivos, etc.

Sabe-se que o As e seus derivados, incluindo os metabólitos metilados, têm a capacidade de produzir efeitos genéticos e epigenéticos. Entretanto, há necessidade de se aprofundarem os estudos sobre os efeitos epigenéticos, sobre as relações dose-efeito e sobre os danos causados pela exposição crônica²³.

Adicionalmente os mecanismos pelos quais o As induz seus efeitos tóxicos, incluindo a formação dos cânceres, as disfunções cardiovasculares e metabólicas, são pouco conhecidos.

O As nos alimentos

A água e outros alimentos constituem importantes fontes de contaminação humana pelo As. Nas fontes hídricas, em particular das áreas reconhecidamente ricas nesse elemento, a contaminação tem sido utilizada como base para a grande maioria dos estudos toxicológicos. Ou seja, pouco se sabe sobre as contribuições de outras fontes, dentre as quais a dieta, para as doenças arsênico-induzidas.

Os organismos aquáticos são capazes de absorver, acumular e transformar o As. Na cadeia alimentar aquática, esse elemento é incorporado como As inorgânico e metilado por micro-organismos a MMA, DMA ou organo-açúcares. De fato, cerca de 90% do As encontrado em peixes e crustáceos marinhos estão sob a forma orgânica, principalmente arsenobetaina, arsenocolina e DMA, e apenas 10% sob a forma inorgânica. Em peixes de água doce, as espécies arsenicais predominantes são a arsenobetaina e a DMA. No entanto, muito pouco se conhece sobre a especiação química do As em peixes da água doce³⁴.

Assim, a contaminação humana resultante da ingestão de alimentos de origem aquática não é significativa sob o ponto de vista toxicológico, uma vez que as espécies mais abundantes nesses alimentos têm baixa toxicidade quando comparada com as outras formas inorgânicas. Entretanto, essa ingestão contribui para a quantidade total de As ingerida e, em algumas situações onde há elevado consumo de produtos de origem aquática, esse somatório pode elevar os riscos de adoecimento³⁴.

Isso ocorre não apenas com alimento de origem aquática, mas sempre que há ingestão de alimentos contaminados. Essa contaminação, mesmo em níveis significativamente menores que o da água contaminada, representa uma via de exposição crônica capaz de contribuir para a produção de efeitos nefastos ao organismo humano³⁴.

A concentração de As observada em alguns alimentos significativos é amplamente variável e dependente de inúmeros fatores. Em geral valores médios desse elemento (em ng/g de peso úmido) em peixes podem variar entre 160 e 2.300 para peixes marinhos, entre 400 e 3.000 para crustáceos (camarão), entre 20 e 500 para peixes de água doce, e entre 200 e 500 para o arroz³⁵⁻³⁷.

Dentre os alimentos de origem terrestre, o arroz tem significativa importância, uma vez que é capaz de acumular esse elemento. Sendo um alimento capaz de concentrar o As e de amplo consumo, pois faz parte da dieta básica do brasileiro, o arroz contribui de maneira importante para a quantidade diária ingerida.

Em realidade existem muitas informações sobre a concentração de As e de suas formas químicas principais no arroz, mas muito pouca informação está disponível sobre essa concentração em seus produtos, como, por exemplo, nos alimentos em que o arroz substitui o trigo^{38,9}.

Recentemente o Codex Alimentarius propôs como limite máximo permissível em arroz o valor de 0,3 mg/kg para As total ou As

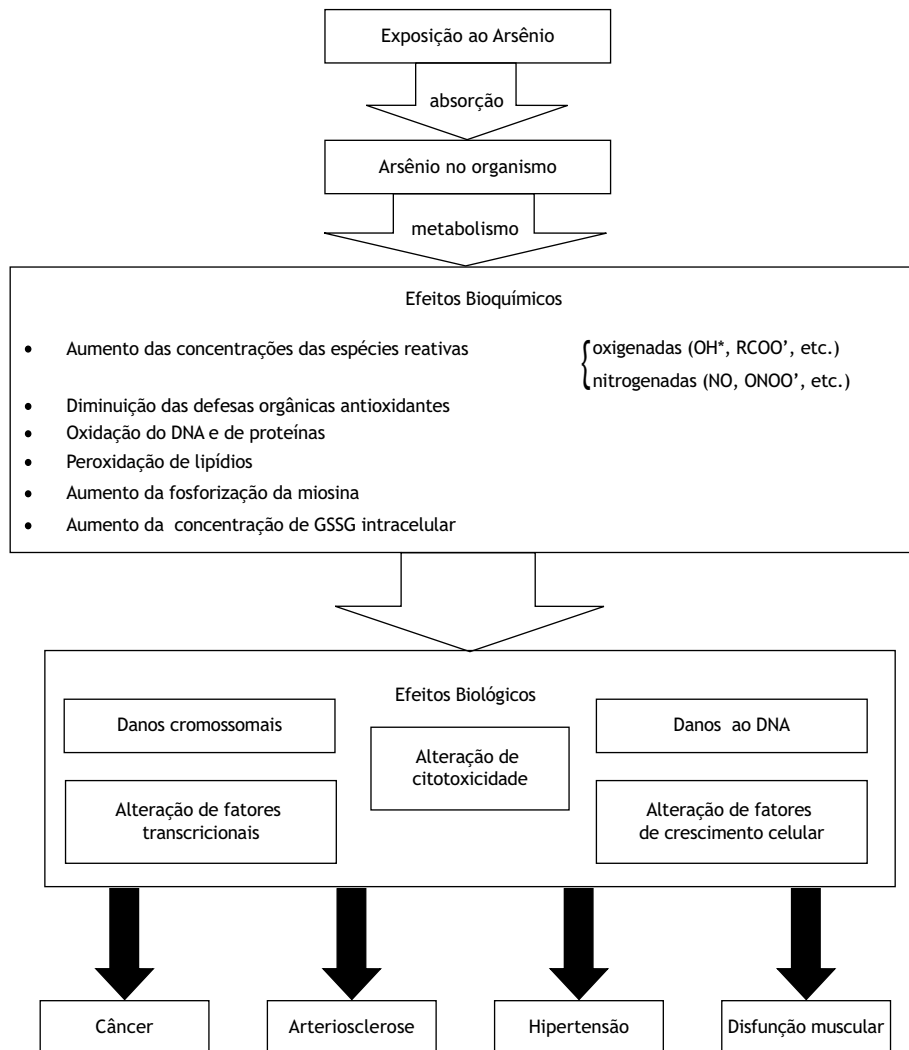


Figura 2. Representação dos efeitos que a contaminação pelo arsênico pode causar no organismo humano.

inorgânico⁴⁰. De acordo com esse documento, valores tão elevados quanto 5,71 mg/kg foram determinados em amostras desse cereal.

No Brasil, a análise de 44 amostras de vários tipos de arroz provenientes de diversas regiões do País mostraram concentrações médias de As total de 222,8 ng/g, com cerca de 25% delas apresentando concentrações superiores aos limites recomendados pelo Codex. As formas inorgânicas e o DMA foram as espécies mais abundantes³⁷.

Por outro lado, o As geralmente é encontrado em concentrações mais baixas no trigo (cerca de uma ordem de grandeza menor) quando comparado ao arroz, mas no trigo predomina a forma inorgânica (até 70%). Isso corrobora a afirmação de que o trigo é o maior contribuinte para a ingestão de As inorgânico através da dieta, quando esta é rica em seus derivados^{38,40}.

Recentemente alguns casos de contaminação arsenical em outros tipos de alimentos têm sido reportados.

Na Holanda, a análise de 56 amostras de preparações herbáceas (chás) utilizadas nas medicinas chinesa, tibetana e Ayurvédica tradicionais evidenciaram que 26 (46%) apresen-

taram resultados muito superiores aos limites recomendados para ingestão desse elemento, constituindo-se em causa de apreensão e requerendo estrito controle de qualidade sobre esses produtos⁴¹.

Em amostras de alimentos infantis como biscoitos, cereais à base de arroz, pasta, noodles, etc., a concentração de As inorgânico encontrada foi significativamente maior que nos cereais à base de trigo, expondo principalmente crianças celíacas a altos riscos. Além disso, quando a ingestão de As por crianças entre 8 e 12 meses foi calculada, mostrou-se elevada^{42,43}.

Concentrações preocupantes de As também foram encontradas em carne de frangos. Nesse caso é importante lembrar que o Brasil é um dos principais países produtores e exportadores de frangos do mundo e que o consumo interno desse alimento é também elevado.

Estudos de risco sugerem que o consumo de carne de frango contaminada por As seja responsável por um aumento de 3,7 casos de câncer na bexiga e ou pulmão por 100.000 casos de câncer nos EUA⁴⁴.



Naquele mercado, a análise de 116 amostras de carne de frango cruas e 142 de carne cozida mostraram que 65 (56%) das amostras cruas e 78 (55%) das cozidas apresentaram As total $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso seco^{45,46}.

Esse problema parece não estar circunscrito apenas aos EUA. No Brasil, também há registro de concentrações elevadas de arsênio em amostras de ração para aves, que podem estar associadas ao uso de estimulante à base de arsênico. Esse estimulante é adicionado na ração em concentrações que podem variar de 22,7 g até 45,4 g por tonelada. Nesses casos a concentração de As total nas amostras provenientes de granjas de criação de galinhas situou-se entre 1,30 e 29,8 mg/kg-1⁴⁷.

Conclusões

O As está presente em uma gama de alimentos grandemente consumidos no Brasil sobre os quais pouco se conhece tanto de sua especificação química quanto de suas concentrações presentes. Essa ignorância também é grande quanto à contribuição desses alimentos para a ingesta diária deste elemento e talvez maior ainda no conhecimento de seus efeitos e dos grupos populacionais de maior risco.

O entendimento dos efeitos paradoxais resultantes de sua presença no organismo exige maior conhecimento dos mecanismos biológicos que regulam suas ações biológicas, das concentrações relativas de formas químicas nos alimentos, de sua ingesta, bem como os demais fatores ambientais e principalmente a suscetibilidade individual a esse agente tóxico.

Como seus efeitos biológicos são influenciados por fatores ambientais, biológicos e também pela etnia, próprios de grupos populacionais, este tema, embora complexo, tem significativa relevância para a saúde pública e justifica a necessidade de se criar um projeto de vigilância em saúde da população associada a esse elemento que, a nosso ver, deveria se iniciar por um Programa de Vigilância Sanitária de controle alimentar.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPERJ e ao CNPq pelo apoio e à Dra. Thelma Pavesi pelas contribuições.

Referências

- Shibata Y, Morita M, Fuwa K. Selenium and arsenic in biology: their chemical forms and biological functions. *Adv Biophys* 1992;28:31-80.
- Aposhian HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:397-419.
- Andrew M, Tallman MS, Gartenhaus RB. The potential of arsenic trioxide in the treatment of malignant disease: past, present, and future. *Leuk Res* 2004;28(9):891-900.
- Dilda PJ, Hogg PJ. Arsenical-based cancer drugs. *Cancer Treat Rev* 2007;33(6):542-64.
- Faita F, Cori L, Bianchi F, Andreassi MG. Arsenic-Induced Genotoxicity and Genetic Susceptibility to Arsenic-Related Pathologies. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(4):1527-46.
- International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;84:1-477.
- The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Arsenic*. Atlanta; 2007.
- Bundschuh J, Litter MI, Parvez F, Román-Ross G, Nicolli HB, Jean J-S, et al. One century of arsenic exposure in Latin America: a review of history and occurrence from 14 countries. *Sci Total Environ* 2012;429:2-35.
- Bundschuh J, Nath B, Bhattacharya P, Liu C-W, Armentia MA, Lopez MVM, et al. Arsenic in the human food chain: the Latin American perspective. *Sci Total Environ* 2012;429:92-106.
- McClintock TY, Chen Y, Bundschuh J, Oliver JT, Navoni, J, Olmos V, et al. Arsenic exposure in Latin America: Biomarkers, risk assessments and related health effects. *Sci Total Environ* 2012;429:76-91.
- Sharma VK, Sohn M. Aquatic arsenic: toxicity, speciation, transformations, and remediation. *Environ Int* 2009;35:743-59.
- Meharg AA, Hartley-Whitaker J. Arsenic uptake and metabolism in arsenic resistant and nonresistant plant species. *New Phytol* 2002;154:29-43.
- Ng JC. Environmental contamination of arsenic and its toxicological impact on humans. *Environ Chem* 2005;2:146-60.
- Mass MJ, Tennant A, Roop BC, Cullen WR, Styblo M, Thomas DJ. Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol* 2001;14:355-61.
- Jain CK, Ali I. Arsenic occurrence, toxicity and speciation techniques. *Wat Res* 2000;34(17):4304-12.
- Levy JL, Stauber JL, Adams MS, Maher WA, Kirby JK, Jolley DF. Toxicity, biotransformation, and mode of action of arsenic in two freshwater microalgae (*Chlorella* sp. and *Monoraphidium arcuatum*). *Environ Toxicol Chem* 2005;24(10):2630-9.
- Pawlik-Skowronska, B. Pirszel J, Kalinowska R, Skowronski T. Arsenic availability, toxicity and direct role of GSH and phytochelatins in As detoxification in the green alga *Stichococcus bacillaris*. *Aquat Toxicol*. 2004;70(3):201-12.
- Ventura-Lima J, Reis Bogo M, Monserrat JM. Arsenic toxicity in mammals and aquatic animals: a comparative biochemical approach. *Ecotoxicol Environ Saf* 2011;74(3):211-8.
- Tseng C-H. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective. *J Environ Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007;25(1):1-22.
- Li JH, Rossman TC. Inhibition of DNA Ligase activity by arsenite: a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol* 1989;2(1):1-9
- LaKind JS, Barraj L, Tran N, Aylward LL. Environmental chemicals in people: challenges in interpreting biomonitoring information. *J Environ Health* 2008;70(9):61-9.



22. Singh AP, Goel RK, Kaur T. Mechanisms pertaining to arsenic toxicity. *Toxicol Int.* 2011;18(2):87-93.
23. Rossman TG, Klein CB. Genetic and epigenetic effects of environmental arsenicals. *Metallomics* 2011;3(1):1135-41.
24. Petrick JS, Jagadish B, Mash EA, Aposhian HV. Monomethylarsonous acid (MMA^{III}) and arsenite: LD₅₀ in hamsters and in vitro inhibition of pyruvate dehydrogenase. *Chem Res Toxicol* 2001;14(6):651-6.
25. Styblo M, Drobna Z, Jaspers I, Lin S, Thomas DJ. The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ Health Perspect* 2002;110(5):767-71.
26. Ren X, McHale CM, Skibola CF, Smith AH, Smith MT, Zheng L. An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 2011;119(1):11-9.
27. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 2002;181-182:211-7.
28. Kitchin KT, Conolly R. Arsenic-induced carcinogenesis oxidative stress as a possible mode of action and future research needs for more biologically based risk assessment. *Chem Res Toxicol* 2010;23:327-35.
29. Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KS, Rowbotham D, Lam S, Lam WL, et al. Molecular features in arsenic-induced lung tumors. *Mol Cancer* 2013;12(20):1-11.
30. Kelada SN, Eaton DL, Wang SS, Rothman NR, Khoury MJ. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environ Health Perspect* 2003;111(8):1055-64.
31. Loffredo CAH, Aposhian V, Cebrian ME, Yamauchi H, Silbergeld EK. Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res* 2003;92(2):85-91.
32. Engström KS, Broberg K, Concha G, Nerwell B, Warholm M, Vahter M. Genetic Polymorphisms Influencing Arsenic Metabolism: Evidence from Argentina. *Environ Health Persp* 2007;115(4):599-605.
33. Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem* 2004;255(1-2):67-78.
34. Rahman MA, Hasegawa H, Lim RP. Bioaccumulation, biotransformation and tropic transfer of arsenic in the aquatic food chain. *Environ Res* 2012;116:118-35.
35. Schoof RA, Yost LJ, Eickhoff J, Crecelius EA, Cragin DW, Meacher DM, et al. Market Basket Survey of Inorganic Arsenic in Food. *Food Chem Toxicol* 1999;37(8):839-46.
36. Jackson BP, Taylor VF, Karagas MR, Punshon T, Cottingham KL. Arsenic, organic foods, and brown rice syrup. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):623-6.
37. Batista BL, Souza JMO, Souza SS, Barbosa Jr F. Speciation of arsenic in rice and estimation of daily intake of different arsenic species by Brazilians through rice consumption. *J Hazard Mater* 2011;191(1-3):342-8.
38. Cubadda F, Ciardullo S, D'Amato M, Raggi A, Aureli F, Carcea M. Arsenic Contamination of the Environment-Food Chain: A Survey on Wheat as a Test Plant To Investigate Phyto available Arsenic in Italian Agricultural Soils and as a Source of Inorganic Arsenic in the Diet *J Agric. Food Chem* 2010;58:10176-83.
39. D'Amato M, Aureli F, Ciardullo S, Raggi A, Cubadda F. Arsenic speciation in wheat and wheat products using ultrasound and microwave-assisted extraction and anion exchange chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 2011;26(1):207-13.
40. Codex Alimentarius. Proposed draft maximum levels for arsenic in rice. Rome; 2012 [acessado 2013 Out 01]. Disponível em: <http://www.usarice.com/doclib/188/6255.pdf>
41. Martena MJ, Van Der Wielena JCA, Rietjens IMCM, Klerxa WNM, De Groota HN, Konings EJM. Monitoring of mercury, arsenic, and lead in traditional Asian herbal preparations on the Dutch market and estimation of associated risks. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27(2):190-205.
42. Meharg AA, Sun G, Williams PN, Adomako E, Deacon C, Zhu Y-G, et al. Inorganic arsenic levels in baby rice are of concern. *Environ Pollut* 2008;152(3):746-9.
43. Carbonell-Barrachina AA, Wu X, Ramirez-Gandolfo A, Norton GJ, Burló F, Deacon C, Meharg AA. Inorganic arsenic contents in rice-based infant foods from Spain, UK, China and USA. *Environ Pollut* 2012;163:77-83.
44. Jackson BP, Taylor VF, Karagas MR, Punshon T, Cottingham KL. Arsenic, organic foods, and brown rice syrup. *Environ Health Persp* 2012;120(5):623-6.
45. Schmidt CS. Inorganic arsenic may accumulate in the meat of treated chickens. *Environ Health Persp* 2013;121(7):A226.
46. Nachman KE, Baron PA, Raber G, Francesconi KA, Navas-Acien A, Love DC. Roxarsone, inorganic arsenic, and other arsenic species in chicken: a U.S. based market basket sample. *Environ Health Perspect* 2013;121(7):818-24.
47. Dionísio AGG, Gonzalez MH, Nóbrega JA.. Determinação de As em amostras da cadeia produtiva de frangos de corte por espectrometria de absorção atômica com forno de grafite. *Quim Nova* 2011;34(1):49-52.

Data de recebimento: 04/10/2013

Data de aceite: 06/02/2014