

_Exposição a arsénio na população portuguesa: resultados preliminares do estudo INSEF-ExpoQuim

Arsenic exposure in the Portuguese population: INSEF-ExpoQuim preliminary results

Sónia Namorado^{1,2,3}, Inês Delgado⁴, Inês Coelho⁴, Sandra Gueifão⁴, Marta Ventura⁴, Clara Alves Alves⁵, Emília Castilho⁶, Eugénio Cordeiro⁷, Ana Dinis⁸, Bruna Gouveia⁹, Tamara Prokopenko¹⁰, Patrícia Vargas¹¹, Susana Silva¹

sonia.namorado@insa.min-saude.pt

- (1) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal
(2) Centro de Investigação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
(3) Centro de Investigação Integrada em Saúde, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
(4) Departamento de Alimentação e Nutrição, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal
(5) Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde do Norte, Porto, Portugal
(6) Departamento de Planeamento e Saúde Pública, Administração Regional de Saúde do Algarve, Faro, Portugal
(7) Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde do Centro, Coimbra, Portugal
(8) Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa, Portugal
(9) Instituto de Administração de Saúde, Secretaria Regional da Saúde, Funchal, Portugal
(10) Departamento de Saúde Pública, Administração Regional de Saúde do Alentejo, Évora, Portugal
(11) Direção Regional da Saúde, Secretaria Regional da Saúde, Angra do Heroísmo, Portugal

_Resumo

O arsénio é um elemento naturalmente presente no meio ambiente e que também pode ser libertado em resultado de atividades antropogénicas, podendo encontrar-se na forma de compostos orgânicos ou inorgânicos. O arsénio é considerado pela Organização Mundial de Saúde como um dos dez químicos de maior preocupação para a saúde pública, uma vez que o arsénio e os compostos inorgânicos de arsénio estão classificados como cancerígenos pela Agência Internacional para a Investigação do Cancro. A exposição a arsénio inorgânico ocorre principalmente por via alimentar, através do consumo de água e de alimentos contaminados. Em Portugal são escassos os dados sobre a exposição a arsénio na população geral, pelo que o objetivo do presente estudo é a caracterização da exposição da população adulta portuguesa a arsénio, utilizando amostras de urina colhidas num estudo populacional nacional (INSEF-ExpoQuim). O presente trabalho incluiu 171 participantes do estudo INSEF-ExpoQuim que forneceram uma amostra de urina para análise da concentração de arsénio total por espectrometria de massa com plasma indutivo acoplado (ICP-MS). Observou-se uma média geométrica de 47,1 µg As/L [IC95%: 41,4-53,5] e 8,8% dos indivíduos apresentavam valores de arsénio considerados elevados. Não se observaram diferenças nos níveis de arsénio por sexo, grupo etário, grau de urbanização da área de residência, nível de escolaridade e situação face ao trabalho. Os resultados preliminares obtidos apontam para a necessidade de monitorização dos níveis de arsénio na população portuguesa.

_Abstract

Arsenic is an element naturally present in the environment, but it can also be released as a result of anthropogenic activities. In the environment, arsenic can be found in the form of organic compounds and in the form of inorganic compounds. Arsenic is considered by the World Health Organ-

ization as one of the ten chemicals of greatest concern for public health, since arsenic and inorganic arsenic compounds are classified as carcinogenic by the International Agency for Research on Cancer. Exposure to inorganic arsenic occurs mainly through food, through consumption of contaminated water and contaminated food. In Portugal, data on arsenic exposure in the general population are scarce, so the aim of the present study is to characterize the exposure of the Portuguese adult population to arsenic, using urine samples collected in a national population study (INSEF-ExpoQuim). The present work included 171 participants in the INSEF-ExpoQuim study who provided a urine sample for analysis of total arsenic concentration by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). A geometric mean of 47.1 µg As/L [95% CI: 41.4-53.5] was observed and 8.8% of the individuals had arsenic levels considered high. No differences were observed in arsenic levels by sex, age group, degree of urbanization of the area of residence, educational level and employment situation. The obtained preliminary results point to the need of monitoring the levels of arsenic in the Portuguese population.

_Introdução

O arsénio é um elemento naturalmente presente no meio ambiente, mas que também pode ser libertado em resultado de atividades antropogénicas como a mineração, fundição de minério e outras atividades industriais. O arsénio é utilizado industrialmente na produção de vidro, pigmentos, têxteis, papel, adesivos metálicos, conservantes de madeira e munições. Também é utilizado no processo de



curtimento de peles e, de forma limitada, em pesticidas, aditivos para rações e produtos farmacêuticos (1,2).

No ambiente o arsénio pode encontrar-se quer na forma de compostos orgânicos quer na forma de compostos inorgânicos, sendo os compostos inorgânicos os que causam maior preocupação dada a sua toxicidade. A exposição a arsénio inorgânico ocorre principalmente através do consumo de água e de alguns alimentos, como o arroz e algumas frutas. Também é possível que a exposição ocorra através do consumo de outros alimentos, como peixe, marisco, carne, produtos lácteos e cereais. Outras vias de exposição possíveis são o consumo de tabaco, e o contacto com solo contaminado ou com madeira preservada com compostos de arsénio (1,2).

O arsénio é considerado pela Organização Mundial de Saúde como um dos dez químicos de maior preocupação para a saúde pública (2). Os primeiros sintomas da exposição crónica a arsénio inorgânico são habitualmente observados na pele e incluem alterações de pigmentação, lesões dérmicas e manchas nas palmas das mãos e solas dos pés (hiperqueratose) (2,3). O arsénio e os compostos inorgânicos de arsénio encontram-se classificados como cancerígenos (Grupo 1) pela Agência Internacional para a Investigação do Cancro (IARC) (4). Outros efeitos adversos na saúde que poderão estar associados à exposição crónica a arsénio incluem diabetes, doença pulmonar, doença cardiovascular, e alterações no desenvolvimento (2).

Assim, é importante que a exposição a arsénio seja avaliada e se necessário reduzida. Para a avaliação da exposição podem ser usados estudos de biomonitorização humana que permitem a determinação da exposição interna total a uma substância química resultante de todas as fontes e vias de exposição. Os níveis de arsénio na urina são indicativos da exposição nos dois ou três dias anteriores à colheita (5).

Vários estudos populacionais avaliaram os níveis de arsénio na urina em indivíduos não ocupacionalmente expostos. Os dois estudos mais abrangentes são o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (6) nos EUA e o

Canadian Health Measures Survey no Canadá (7). Como exemplos adicionais existem ainda estudos realizados na Coreia (KNHANES, (8)), França (Esteban (9), IMEPOGE (10)), Bélgica (FLEHS (11)) e Alemanha (GerES III (12)). Em Portugal, apenas dois estudos realizados em trabalhadores de minas da região Centro (Mina da Panasqueira) e do sul do país e que incluíram grupos de controlo sem exposição ocupacional produziram resultados sobre os níveis de arsénio na urina (13,14).

Assim, considerando a escassez de dados sobre a exposição a arsénio na população portuguesa é urgente a caracterização desta exposição por forma a permitir realizar a avaliação do risco associado e se necessário, apoiar o desenvolvimento de medidas políticas que visem minimizar a exposição a este químico e contribuir para a melhoria da saúde da população.

_Objetivo

O objetivo do presente estudo é a caracterização da exposição da população adulta portuguesa (28-39 anos de idade) a arsénio, utilizando amostras de urina colhidas no estudo INSEF-ExpoQuim.

_Material e métodos

Neste estudo utilizaram-se amostras colhidas no estudo Exposição da população portuguesa a químicos ambientais: um estudo aninhado no INSEF 2015 (INSEF-ExpoQuim) (15). O INSEF-ExpoQuim é um estudo epidemiológico transversal aninhado no Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015) (16). Dos participantes no INSEF 2015 foram selecionados 863 indivíduos potencialmente elegíveis para o estudo INSEF-ExpoQuim. Os critérios de inclusão eram residir em Portugal nos três anos anteriores à participação no estudo, não estar institucionalizado, ter entre 28 e 39 anos, ter conhecimento de português suficiente para poder responder à entrevista e ter consentido ser contactado para participação em estudos futuros. Foi enviada uma carta de convite aos indivíduos selecionados e posteriormente foi realizado um contacto telefónico para agendamento da entrevista telefónica e da colheita da



amostra de primeira urina da manhã. Na entrevista telefónica foram colhidos dados sociodemográficos e sobre condições de habitação, histórico residencial, hábitos/estilos de vida, nutrição, saúde, ocupação e informações específicas relacionadas com possíveis vias de exposição, através de entrevista telefónica assistida por computador usando o software REDCap – *Research Electronic Data Capture* (17). O trabalho de campo decorreu entre maio de 2019 e março de 2020.

O estudo INSEF-ExpoQuim foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, pelas Comissões de Ética para a Saúde das Administrações Regionais de Saúde, pela Comissão de Ética do Hospital da Horta e pela Comissão de Ética para a Saúde do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira.

Os teores de arsénio total foram determinados em 171 das 295 amostras de urina recolhidas no estudo INSEF-ExpoQuim, encontrando-se as restantes amostras a ser analisadas. As análises foram realizadas por espectrometria de massa acoplada a plasma indutivo (ICP-MS), com um limite de quantificação (LoQ) de 1,3 µg/L. Todas as amostras analisadas tiveram concentrações acima do LoQ. As concentrações de arsénio foram ajustadas utilizando as concentrações de creatinina.

Foi realizada a análise descritiva das variáveis sociodemográficas, que incluiu o cálculo das frequências absolutas e relativas (percentagens). Foi realizada a análise descritiva (N, média geométrica e intervalo de confiança a 95%, percentis e valores mínimo e máximo) das concentrações de arsénio reportadas por volume (µg/L) e ajustadas para a creatinina (µg/g creatinina). A análise foi realizada para o total da amostra e estratificada por sexo, grupo etário, grau de urbanização da área de residência, nível de escolaridade e situação face ao trabalho. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa informático SPSS considerando um nível de significância de 5%.

_Resultados e discussão

Os 171 participantes do INSEF-ExpoQuim eram maioritariamente do sexo feminino (56,7%), tinham em média 35 anos de idade e a grande maioria encontrava-se empregada (90,1%) (tabela 1). Relativamente ao grau de urbanização da zona de residência, cerca de um terço (33,9%) residia em zonas rurais, 42,1% em vilas ou subúrbios e 24,0% em cidades. No que respeita ao nível de escolaridade, 16,4% dos participantes possuíam um nível reduzido de escolaridade e 46,8% um nível elevado, demonstrando uma maior participação no estudo de indivíduos com um nível de escolaridade mais elevado.

De acordo com os resultados preliminares obtidos, todas as amostras analisadas revelaram níveis detetáveis de arsénio, com uma média geométrica de 53,1 µg/L (IC95%: 46,2-61,1) e de 47,1 µg/g de creatinina (IC95%: 41,4-53,5) e um percentil 95 de 277,2 µg/L e de 258,3 µg/g de creatinina (tabela 2).

Tabela 1: Caracterização dos participantes (n=171) no estudo INSEF-ExpoQuim.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	74	43,3
Feminino	97	56,7
Grupo etário		
28-31 anos	32	18,7
32-35 anos	60	35,1
36-39 anos	79	46,2
Grau de urbanização		
Cidade	41	24,0
Vilas ou subúrbios	72	42,1
Área rural	58	33,9
Nível de escolaridade		
Reduzido (ISCED 0-2)	28	16,4
Médio (ISCED 3-4)	63	36,8
Elevado (ISCED ≥ 5)	80	46,8
Situação perante o trabalho		
Empregado	146	90,1
Outra situação	16	9,9

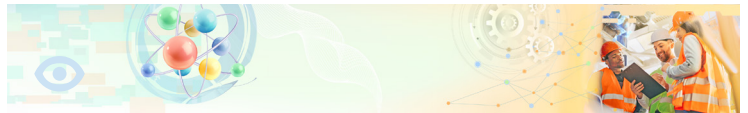


Tabela 2: Concentração de arsénio (As) total na urina em $\mu\text{g/L}$ e em $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

	N	MG	IC95%	Mín.	P50	P90	P95	Máx.
As total na urina ($\mu\text{g/L}$)	171	53,1	46,2-61,1	3,80	50,0	180,6	277,2	553,0
As total na urina ($\mu\text{g/g}$ creatinina)	171	47,1	41,4-53,5	5,79	41,2	155,3	258,3	468,1

MG: média geométrica; IC95%: intervalo de confiança a 95%; Mín.: mínimo; P50: percentil 50; P90: percentil 90; P95: percentil 95; Máx.: máximo.

Os valores obtidos no presente estudo estão de acordo com os obtidos num dos dois estudos realizados em Portugal em trabalhadores de minas da região Centro (Mina da Panasqueira) e do sul do país e que incluíram grupos de controlo sem exposição ocupacional, que mostraram níveis médios de arsénio de $60,17 \mu\text{g/g}$ de creatinina (13) e de cerca de $4 \mu\text{g/g}$ de creatinina (14) respetivamente. No entanto estes estudos tinham um tamanho amostral pequeno ($n=40$) e foram realizados em zonas geográficas circunscritas. Por outro lado, os níveis observados no presente estudo são superiores aos observados noutros estudos europeus e internacionais (tabela 3).

Os níveis de arsénio na urina foram classificados de acordo com a classificação definida pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos com base nos resultados do programa *National Health*

and Nutrition Examination Survey (NHANES) (18), tendo-se verificado que embora cerca de metade dos indivíduos apresentassem níveis considerados normais, 8,8% apresentavam níveis considerados elevados (gráfico 1).

Os resultados obtidos evidenciaram níveis médios de arsénio superiores no sexo feminino ($49,3 \mu\text{g/g}$ creatinina vs $44,3 \mu\text{g/g}$ creatinina) e no grupo etário dos 36 aos 39 anos, embora as diferenças observadas não tivessem significado estatístico (gráfico 2). Relativamente ao grau de urbanização da área de residência também não se observaram diferenças significativas entre os indivíduos participantes. Observou-se um aumento nos níveis de arsénio com o grau de escolaridade e os indivíduos empregados apresentavam níveis de arsénio mais elevados, mas as diferenças observadas não tinham significado estatístico.

Tabela 3: Concentrações de arsénio na urina obtidas em estudos europeus e internacionais.

Nome do estudo	País	Período	N	Média geométrica [IC95%] de arsénio na urina ($\mu\text{g/L}$)
IMEPOGE (10)	França	2008-2010	1910	18,2 [17,4-19,1]
Esteban (9)	França	2014-2016	2419	20,82 [19,38-22,37] (27,74 [25,87-29,73] $\mu\text{g/g}$ de creatinina)
FLESH (11)	Bélgica	2007-2011	194	17,2 [14,9-19,8]
GERS III (12)	Alemanha	1998	4741	3,08 [3,00-3,16]
NHANES (6)	Estados Unidos da América	2017-2018	1703	6,73 [5,96-7,60] (7,19 [6,23-8,29] $\mu\text{g/g}$ de creatinina)
CHMS (7)	Canadá	2009-2011	5738	9,2 [7,7-11,0]
KNHANES (8)	Coreia	2009-2011	6288	35,0 [33,8-36,2]

IC95%: Intervalo de confiança a 95%; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; CHMS: *Canadian Health Measures Survey*; KNHANES: *Korean National Health and Nutrition Examination Survey*.



Gráfico 1: Distribuição dos níveis de arsénio na urina em $\mu\text{g/L}$ pelas categorias definidas pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos com base nos resultados do programa *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*.

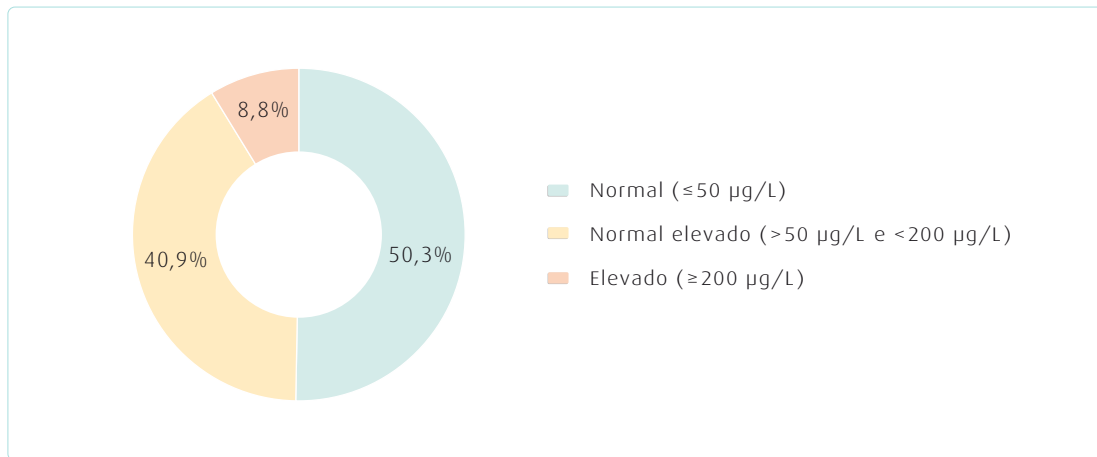
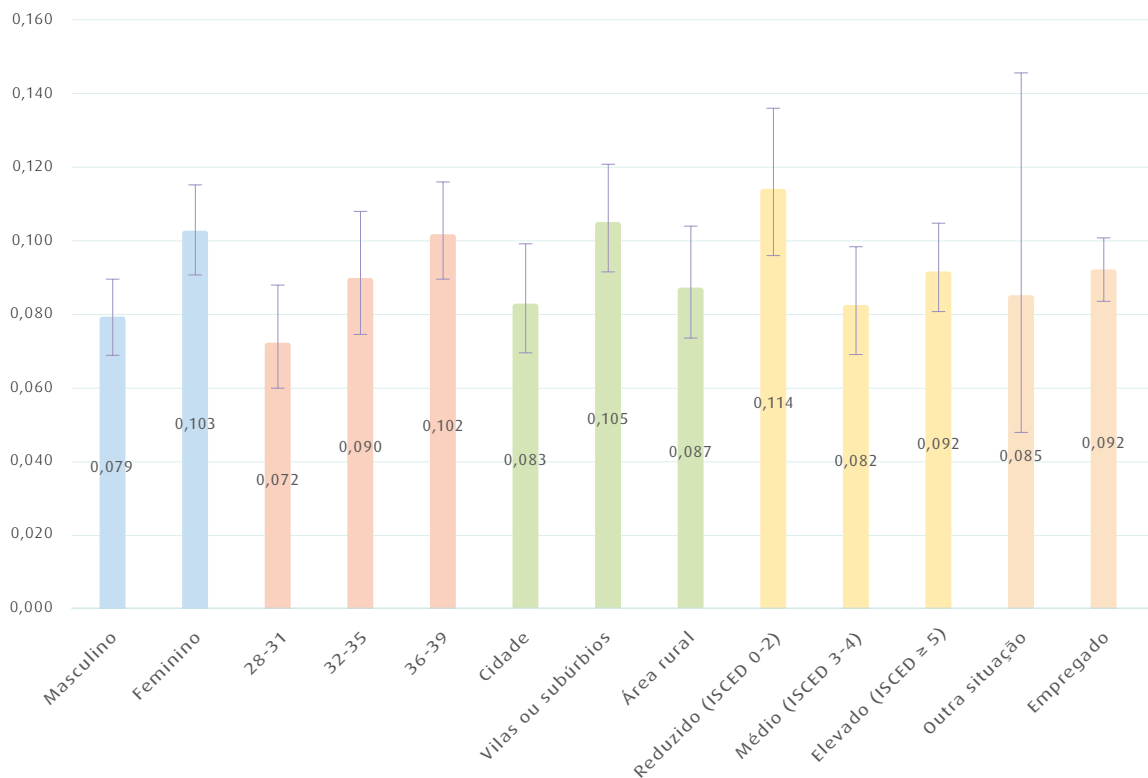


Gráfico 2: Médias geométricas das concentrações de arsénio na urina em $\mu\text{g/g}$ de creatinina estratificadas por sexo, grupo etário, grau de urbanização da área de residência, nível de escolaridade e situação face ao trabalho.





_Conclusão

Os resultados preliminares obtidos apontam para uma exposição a arsénio na população portuguesa mais elevada do que a observada noutros países.

Considerando que cerca de 9% dos participantes apresentavam valores elevados de exposição será importante a realização de um estudo subsequente de avaliação do risco associado a esta exposição e a realização de estudos futuros de monitorização dos níveis de exposição.

Financiamento:

O estudo INSEF-ExpoQuim foi cofinanciado no âmbito do projeto HBM4EU, que recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia, ao abrigo da convenção de subvenção n.º 733032. O INSEF foi desenvolvido como parte integrante do projeto *Improvement of epidemiological health information to support public health decision and management in Portugal Towards reduced inequalities, improved health, and bilateral cooperation*, tendo beneficiado de um apoio financeiro de 1 500 000 euros concedido pela Islândia, Liechtenstein e Noruega, através das EEA Grants.

Agradecimentos:

Os autores agradecem a todos os participantes no estudo INSEF-ExpoQuim.

Referências bibliográficas:

- (1) U.S. Centers for Disease Control and Prevention. National Biomonitoring Program - Arsenic factsheet [online]. [consult. 22/11/2022]. https://www.cdc.gov/biomonitoring/Arsenic_FactSheet.html
- (2) World Health Organization. Fact sheet - Arsenic [online]. (consult. 7/12/2022). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/arsenic#:~:text=In%20additio n%20to%20skin%20cancer,water%20is%20carcinogenic%20to%20humans>
- (3) United Nations Children's Fund, World Health Organization. Arsenic Primer: Guidance on the Investigation & Mitigation of Arsenic Contamination. New York: UNICEF/WHO, 2018. <https://www.unicef.org/media/91296/file/UNICEF-WHO-Arsenic-Primer.pdf>
- (4) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts: Arsenic and Arsenic compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012 (upload 2018);100 (Pt C-6):41-93. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C-6.pdf>
- (5) Government of Western Australia. Department of Mines, Industry Regulation and Safety. Health Monitoring – Arsenic (inorganic) A Guide for Registered Medical Practitioners [online]. (consult. 24/11/2022). <https://www.commerce.wa.gov.au/worksafe/health-monitoring-arsenic-inorganic-guide-registered-medical-practitioners>
- (6) U.S. Centers for Disease Control and Prevention. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals: Biomonitoring Data Tables for Environmental Chemicals [online]. (consult. 24/11/2022). https://www.cdc.gov/exposurereport/data_tables.html#print
- (7) Saravanabhavan G, Werry K, Walker M, et al. Human biomonitoring reference values for metals and trace elements in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2007-2013. Int J Hyg Environ Health. 2017 Mar;220(2 Pt A):189-200. Epub 2016 Oct 17. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.10.006>
- (8) Park C, Hwang M, Kim H, et al. Early snapshot on exposure to environmental chemicals among Korean adults-results of the first Korean National Environmental Health Survey (2009-2011). Int J Hyg Environ Health. 2016 Jul;219(4-5):398-404. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.04.001>
- (9) Folloi C, Balicco A, Oleko A, et al. Imprégnation de la population française par l'arsenic. Programme National de Biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice: Santé Publique France, 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/impregnation-de-la-population-francaise-par-l-arsenic.-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
- (10) Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M; Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region network, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. Int J Hyg Environ Health. 2017 Apr;220(2 Pt B):341-363. Epub 2016 Oct 3. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.020>
- (11) Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, et al. Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011). Int J Hyg Environ Health. 2014 Nov;217(8):878-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.06.007>
- (12) Becker K, Schulz C, Kaus S, et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. Int J Hyg Environ Health. 2003 Jan;206(1):15-24. <https://doi.org/10.1078/1438-4639-00188>
- (13) Coelho P, Costa S, Costa C, et al. Biomonitoring of several toxic metal(loid)s in different biological matrices from environmentally and occupationally exposed populations from Panasqueira mine area, Portugal. Environ Geochem Health. 2014 Apr;36(2):255-69. Epub 2013 Aug 30. <https://doi.org/10.1007/s10653-013-9562-7>
- (14) Lopes de Andrade V, Serrazina D, Mateus ML, et al. Multi-biomarker approach to assess the magnitude of occupational exposure and effects induced by a mixture of metals. Toxicol Appl Pharmacol. 2021 Oct 15;429:115684. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115684>
- (15) Gilles L, Govarts E, Rodriguez Martin L, et al. Harmonization of Human Biomonitoring Studies in Europe: Characteristics of the HBM4EU-Aligned Studies Participants. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jun 1;19(11):6787. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116787>
- (16) Nunes B, Barreto M, Gil AP, et al. The first Portuguese National Health Examination Survey (2015): design, planning and implementation. J Public Health (Oxf). 2019 Sep 30;41(3):511-17. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy150>
- (17) Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377-81. Epub 2008 Sep 30. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- (18) Minnesota Department of Health. Minnesota Public Health Data Access – Biomonitoring and arsenic – Arsenic levels in the U.S. population [online]. (consult. 24/11/2022). https://data.web.health.state.mn.us/biomonitoring_arsenic#:~:text=For%20NHA NES%20reporting%20purposes%2C%20urinary,High%3A%20%E2%89%A5200%20mcg%2FL