

Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública

Alexandra Galetovic Carabantes¹, Nilda A.G.G. de Fericola^{2*}

¹Departamento de Toxicologia e Análises Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, ²CETESB

La presencia de arsénico en el ambiente es un problema de salud pública debido a que se trata de un evento de alta frecuencia que ha sido detectado en países como Argentina, Brasil, Chile, China, India, México y Taiwán, entre otros. El arsénico fue clasificado por la International Agency for Research on Cancer (IARC), como un agente carcinogénico para humanos con base en estudios epidemiológicos que relacionan la ingestión de arsénico en el agua de bebida y cáncer en la piel y estudios ocupacionales que relacionan la exposición al arsénico y cáncer de pulmón. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un valor orientador para agua de bebida de 10 mg As/L. Por su parte la Environmental Protection Agency (EPA), considerando estimativas de riesgo realizadas utilizando modelos estadísticos basados en observaciones en humanos y extrapolando los datos para concentraciones inferiores a 50 µg/L, reducirá el valor guía para arsénico en el agua de bebida de 50 µg/L para 10 µg/L. La utilización de biomarcadores permite el desarrollo de la epidemiología molecular que promete ser una herramienta que ayudará a detectar efectos tempranos en poblaciones expuestas, permitiendo la prevención de efectos nocivos considerando las características genéticas de las poblaciones.

Unitermos

- Arsénico
- Salud pública
- Biomarcadores

*Correspondência:

Nilda A.G.G. de Fericola
CETESB
Setor de Toxicologia Humana e Saúde
Ambiental
Prédio 1 - 9º andar - Sala 909
Av. Prof. Frederico Herann Jr., 345
05489-900 - São Paulo, SP
E-mail: fericola_nilda@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La salud pública tiene como propósito prevenir enfermedades, prolongar la vida y fomentar la salud. Así surge una pregunta: ¿es la exposición al arsénico un problema de salud pública?. Si se considera un problema de salud pública como un evento de alta frecuencia y peligrosidad, la exposición al arsénico efectivamente es un problema de salud pública. Son numerosas las poblaciones afectadas en todo el mundo y el arsénico es consi-

derado por varios organismos científicos, entre ellos la International Agency for Research on Cancer (IARC), como un agente carcinogénico para humanos con base en estudios epidemiológicos que relacionan la ingestión de arsénico en el agua de bebida y cáncer en la piel y estudios ocupacionales que relacionan la exposición al arsénico y cáncer al pulmón (IARC, 2002).

Los efectos para la salud humana debidos a la presencia de arsénico en el agua de bebida siguen siendo objeto de investigación en muchos países, a pesar del hecho

de que en varios lugares, donde habían sido detectadas concentraciones de arsénico superiores a 50 µg/L en el agua de bebida, se ha logrado suministrar a la población agua con concentraciones de arsénico dentro de los valores orientadores propuestos por las entidades internacionales. El valor orientador para arsénico, por muchos años, de la Organización Mundial de la Salud fue de 50 µg/L. Actualmente esta entidad sugiere un valor orientador de 10 µg/L para arsénico en el agua de bebida.

No existe el conocimiento definitivo de cuál es el riesgo de producirse diversos tipos de cáncer a concentraciones de arsénico menores a 50 µg/L. Actualmente las estimativas de riesgo son hechas utilizando modelos estadísticos basados en observaciones en humanos haciendo una extrapolación de los datos para bajas concentraciones. Por otro lado la ingesta de arsénico por los alimentos no es considerada en esta evaluación (Buchet, Lison, 2000).

En los Estados Unidos de América, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) revisó, por recomendación de la Academia Nacional de Ciencias de este país, el patrón para arsénico en el agua de consumo, que estuvo vigente por más de medio siglo. En el año 2001 definitivamente se consideró reducir de 50 µg/L para 10 µg/L la concentración de arsénico en agua para beber. Se cree que esto permitirá disminuir el número de varios tipos de cáncer y de otras enfermedades entre ellas diabetes e hipertensión (Bergeson, 2002).

Cabe destacar que en muchos países no ha sido posible suministrar a la población agua de bebida con concentraciones de arsénico menores a 50 µg/L por los altos costos que esto implica, por lo tanto el problema persiste. Ante esta situación se deben estudiar nuevas tecnologías de bajo costo para que sea factible su aplicación y además dar énfasis al desarrollo de nuevas herramientas que ayuden a prevenir enfermedades relacionadas con la ingesta de arsénico.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DEL ARSÉNICO Y SU CONCENTRACIÓN EN EL AMBIENTE

El arsénico es un elemento considerado entre los veinte más abundantes sobre la tierra. Está presente en cantidades trazas en rocas, suelo, agua y aire. Este elemento puede existir en cuatro estados de valencia como As^{3-} , As^0 , As^{3+} y As^{5+} . El arsénico se encuentra en el ambiente principalmente como arsenito y arseniato (WHO, 2001).

La concentración natural de arsénico en agua de mar usualmente es menor que 2 µg/L, siendo que en aguas superficiales y subterráneas la concentración varía entre 1

y 10 µg/L. Niveles elevados han sido relatados en aguas de origen geoquímica y asociados a la actividad hidrotermal. El arsénico elemental no es soluble en agua (WHO, 2001).

La concentración de arsénico en el aire varía entre 1 y 10 ng/m³ en áreas rurales y es levemente más alto en áreas urbanas alcanzando valores cercanos a los 20 ng/m³. En áreas próximas a plantas que queman carbón pueden encontrarse valores de hasta 1 µg/m³. La concentración de arsénico en rocas y suelos no contaminados son generalmente menores que 20 mg/kg de suelo (Buchet, Lison, 2000).

El arsénico en los alimentos se encuentra en forma orgánica e inorgánica. Los compuestos arsenicales orgánicos identificados son: arsenobetaína, arsenocolina, sales del ácido trimetilarsónico, arsenozúcares y lípidos que contienen arsénico. Estos compuestos son principalmente encontrados en organismos marinos, aunque algunos de ellos han sido identificados en especies terrestres y organismos de agua dulce (WHO, 2001).

La arsina (AsH_3) es un gas altamente tóxico y puede estar presente en ambientes ocupacionales. La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) recomienda un valor de TLV-TWA (TLV Threshold Limit Values-TWA Time-Weighted Average) de 0,05 ppm. Estudios por vía respiratoria en humanos o animales que relacionen exposición a arsina y cáncer no han sido desarrollados, por lo tanto no existe información disponible de los efectos crónicos de la arsina para humanos (EPA, 2003).

Cabe destacar que una cantidad considerable de información se refiere al tema del arsénico como un problema de contaminación, a pesar de que en la mayoría de los casos a los que se hace referencia tales como los registrados en Argentina, Chile, India, Taiwán y Vietnam entre otros, corresponden a la presencia natural de altas concentraciones de arsénico en el ambiente. Solamente en algunos países como México y China las elevadas concentraciones de arsénico encontradas en el ambiente han sido derivadas de una acción antropogénica como son la actividad minera y la quema de carbón, respectivamente (Díaz-Barriga *et al.*, 1992; Liu *et al.*, 2002). En este sentido se debería prestar más atención a las generalizaciones hechas a este respecto para países y situaciones diferentes.

HISTORIA DEL USO DEL ARSÉNICO

Desde tiempos remotos, son conocidos los compuestos arsenicales, tanto orgánicos como inorgánicos, que fueron usados como medicamento. El trióxido de arsénico fue utilizado por primera vez en el año

2000 A.C. con fines terapéuticos. En el siglo XVIII se dio a conocer la solución de Fowler cuya composición era arsenito de potasio al 1% utilizada para aliviar diversas enfermedades como: anemia, reumatismo, psoriasis, asma, cólera y la temida sífilis. Este medicamento se mantuvo vigente por más de 150 años. En el siglo XIX esta solución fue usada para tratar el acné y como agente quimioterapéutico para el tratamiento de la leucemia mielóide crónica junto con la irradiación, hasta 1953. Según Jolliffe (1993), en el año 1900 compuestos arsenicales eran usados para combatir la malaria y en el año 1912 el arsénico fue reconocido como el mejor agente existente en la farmacopea.

Durante el siglo XX creció el interés por producir nuevos medicamentos con compuestos arsenicales, es así que Erlich creó un compuesto llamado arsenamina, el cual fue usado como clave en el tratamiento de la sífilis por más de cuarenta años, hasta la llegada de la penicilina (Cullen, Reimer, 1989).

Los arsenicales orgánicos principalmente los derivados del arsénico pentavalente, clasificados como menos tóxico con relación a la forma trivalente, fueron utilizados en el tratamiento de enfermedades tal como la tripanosomiasis africana, conocida como “enfermedad africana del sueño”. El primer compuesto arsenical usado fue triparsamida que contenía 25% de arsénico pentavalente en combinación orgánica. Este medicamento fue asociado a reacciones tóxicas y podía causar ceguera. Al aumentar la resistencia del parásito este medicamento fue reemplazado por otros dos arsenicales orgánicos melarsoprol con 18% de arsénico trivalente y melarsonil (Jolliffe, 1993)

Durante los años noventa, en China, se utilizaron concentraciones micromolares de trióxido de arsénico para combatir la leucemia promielocítica aguda. Los efectos adversos fueron considerados leves y entre ellos se incluyeron mareos, fatiga y dolor muscular. Fue sugerido que la inducción de apoptosis celular puede ser uno de los mecanismos de los efectos terapéuticos del trióxido de arsénico (Chen *et al.*, 1996).

Los compuestos arsenicales provocan reacciones no deseadas y por eso siempre, a través de la historia, se intentó reemplazarlos por compuestos menos tóxicos.

Además de los usos “benéficos”, el trióxido de arsénico fue usado popularmente como veneno debido a su bajo costo, por tener apariencia de azúcar y por carecer de olor y gusto, siendo éste el arsenical más tóxico después de la arsina, pero no produce la muerte instantánea. La popularidad de su uso cayó porque con el apareamiento de técnicas analíticas para la determinación de arsénico, se hizo más factible para la toxicología foren-

se detectar una intoxicación aguda por arsénico. Este compuesto continua siendo utilizado con fines suicidas (Jolliffe, 1993).

Las sales de arsénico fueron empleadas en la fabricación de pigmentos, rodenticidas, funguicidas e insecticidas, en la producción de vidrio, en la industria textil y en la imprenta, pero actualmente existen restricciones para su uso. Uno de sus usos actuales es como parte de componentes electrónicos (WHO, 2001).

Un gran porcentaje de la producción mundial de arsénico es usado en el tratamiento de la madera como arseniato de cromo y cobre, un porcentaje menor en productos químicos para la agricultura, y otro pequeño porcentaje en la fabricación de vidrios, uso farmacéutico y aleaciones no ferrosas (WHO, 2001).

Los arsenicales han tenido una amplia aplicación en la agricultura, siendo que su uso comenzó con la aplicación del arsenito de sodio para destruir la maleza. Más tarde fue empleado el arseniato de calcio como herbicida (Cullen, Raimier, 1989). Hasta la década de 1960 los arsenicales, entre ellos el arseniato de plomo, fue frecuentemente usado como insecticida pero su uso fue reemplazado progresivamente, por compuestos organofosforados y organoclorados (Buchet, Lison, 2000).

El arsénico y sus compuestos están presentes con significativa frecuencia en el medio ambiente. La fundición de metales no ferrosos, la quema de combustible fósil y el empleo de plaguicidas son los principales procesos que contribuyen a la contaminación de origen antropogénico del ambiente (WHO, 1981).

El arsénico es liberado a la atmósfera como consecuencia de procesos naturales de alta temperatura tales como: erupción volcánica, quema de vegetación y combustión de carbón. Ha sido estimado que 60% del flujo atmosférico de arsénico es de origen natural siendo la acción volcánica una de las principales fuentes (WHO, 2001). El arsénico proveniente de estos procesos es liberado, en el material particulado, en la forma de trióxido de arsénico. Esas partículas son dispersadas por el viento y retornan a la tierra por deposición seca o húmeda (Blimblecombe, 1979).

EFFECTOS EN LA SALUD HUMANA

Es conocido desde hace años que la exposición crónica al arsénico por la ingestión de agua puede causar efectos adversos a la salud humana. Gracias a los estudios realizados en 1888 por el investigador Hutchinson se tienen los primeros antecedentes históricos que relacionaron la presencia de arsénico en el agua y lesiones en la

piel como hiperpigmentación, hiperqueratosis y cáncer cutáneo (Stöhner, 1991).

En el año 1913, en Argentina, fueron identificados dos pacientes que presentaban los síntomas de una intoxicación por arsénico, siendo que en un primer momento fue considerada como accidental. El número de casos fue en aumento y la enfermedad llegó a ser conocida como enfermedad de Bell Ville, en la provincia de Córdoba, por ser este el lugar donde se registró el mayor número de casos, en regiones rurales, en donde los niveles de arsénico en el agua eran superiores a 1 000 µg/L. En 1917, esta enfermedad pasó a ser conocida como hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE). Se llegó a la conclusión de que la etiología de la enfermedad era debida a la ingestión de agua con arsénico (Astolfi *et al.*, 1982).

En Chile, en el año 1923, se describió por primera vez una enfermedad considerada original y característica de este país llamada enfermedad del salitre o cáncer de los salitreros. Las personas presentaban hiperqueratosis y alteraciones degenerativas en la piel (Prunes, 1939).

Actualmente el problema de la presencia de arsénico en el agua de bebida no ha cesado y existen poblaciones expuestas en regiones de: Argentina, Chile, China, Estados Unidos de América, Hungría, India, Japón, México, Taiwán y Vietnam.

En Brasil, están siendo recopilados los datos de la presencia de arsénico en suelos, sedimentos y aguas subterráneas, en áreas que tuvieron por más de 300 años una fuerte actividad minera, como es el caso de Ouro Preto, Santa Bárbara y Nova Lima en Minas Gerais, en estos lugares se ha detectado la presencia de arsénico y el potencial daño a la salud de la población precisa ser evaluado (Gardenal, 2003).

En varios países se ha logrado suministrar a la población agua con concentraciones de arsénico dentro de los límites permitidos, pero en la India la situación persiste siendo un problema de salud pública (Jain, Ali, 2000). Se estima que alrededor de un millón de habitantes, en la India, está consumiendo agua con elevadas concentraciones de arsénico y en algunas regiones se han detectado concentraciones de arsénico de aproximadamente 2 000 µg/L, siendo este hecho considerado como la mayor exposición de una población en la historia (Tondel *et al.*, 1999). En la Conferencia de Bangkok, realizada en marzo de 2002, fue destacado que el problema de la presencia de arsénico en el agua de consumo, persiste en la India (WHO, 2002b). En la ciudad de Hanoi, Vietnam, es utilizada directamente para consumo humano, agua subterránea con arsénico presente naturalmente. La ingestión de esta agua no tratada constituye una seria

amenaza a la salud de un grande número de habitantes (Berg *et al.*, 2001).

Por medio de numerosos estudios se sabe que una exposición a largo plazo causa lesiones características en la piel, incluyendo modificaciones en la pigmentación, principalmente en el tronco y las extremidades, queratosis en las palmas de las manos y plantas de los pies, hiperqueratosis, hiperpigmentación y cáncer a la piel (Shannon, Strayer, 1989). La hiperpigmentación ha sido descrita como manchas decoloradas en forma de gotas de lluvia, manchas difusas color marrón oscuro o como el oscurecimiento generalizado de la piel en los miembros y el tronco.

Poblaciones expuestas al arsénico muestran esas lesiones en la piel, siendo éstas una manifestación tardía de su toxicidad. La prevalencia de estas lesiones cutáneas no cancerosas ha sido relatada en más del 80% de las poblaciones estudiadas (Meek, Hughes, 1992).

La ingestión de agua con arsénico puede llevar a un incremento de abortos espontáneos y de recién nacidos muertos. Una exposición prolongada a concentraciones de arsénico inorgánico dentro del valor sugerido por la OMS en el agua de bebida puede causar efectos cardiovasculares, incluyendo arritmias, hipertensión, isquemia cardíaca y cerebral, diabetes mellitus y alteraciones arteriales periféricas como la enfermedad del “pie negro” que resulta en gangrena. Los estudios sobre el potencial neurotóxico y desarrollo de efectos reproductivos adversos asociados con la ingestión de arsénico en el agua de bebida son inconclusivos (Buchet, Lison, 2000).

Efectos cardiovasculares adversos tales como: infarto del miocárdio y problemas arteriales, han sido observados en la población de niños en Chile, que consumen agua con un contenido de arsénico en el agua de bebida superior a 600 µg/L. Sin embargo estos efectos no han sido observados en estudios de poblaciones expuestas a concentraciones de arsénico similares en otras partes del mundo (Meek, Hughes, 1992).

En Taiwán fue observada una relación entre la exposición a arsénico y la prevalencia de cáncer en la piel como también una relación entre la concentración de arsénico en el agua y la enfermedad denominada “pie negro” (Tseng, 1977). Sin embargo ha sido sugerido que otros compuestos presentes en el agua sean los responsables de esta enfermedad (Buchet, Lison, 2000).

Por algún tiempo se pensó que una población indígena del norte de Chile que ha bebido agua con concentraciones de arsénico entre 750-800 µg/L y con nutrición adecuada, tenía una biotransformación diferente del arsénico, que la hacía menos susceptibles a desarrollar enfermedades, cuando comparada con poblaciones en

otras partes del mundo como Taiwán y la India. Un grupo de investigadores llevó a cabo un estudio en este pueblo indígena de Chile y encontraron lesiones cutáneas en los hombres y niños de la población estudiada. Esta prevalencia fue similar a lo relatado, con la correspondiente concentración de arsénico en agua de bebida, en las poblaciones de la India y Taiwán, donde existe mala nutrición, que era el factor que las hace diferente de este pueblo de indígenas atacameños (Smith *et al.*, 2000).

También fueron encontrados algunos casos de cáncer en la vejiga y en el pulmón, y la presencia de micronúcleos en células de la vejiga lo cual proporciona la evidencia de que existe daño genético inducido por el consumo de agua con concentraciones de arsénico tan altas como 700 $\mu\text{g/L}$. Por otra parte el análisis de los productos de la biotransformación de los compuestos arsenicales en muestras de orina de esta población de indígenas mostró un patrón similar al encontrado en otras poblaciones estudiadas, lo que sugiere que el proceso de biotransformación no sería diferente del conocido hasta ahora (Smith *et al.*, 1998). En este estudio, sin embargo, no es considerado cuál es el aporte del arsénico que se tiene por el consumo de vegetales, granos, frutas y carne que son la principal fuente de alimentación de los pueblos atacameños en el norte de Chile.

En otro estudio realizado en dos pueblos indígenas, en Chile, fue encontrado un contenido de arsénico de 1 850 $\mu\text{g/kg}$ en maíz en el pueblo de Socaire y 860 $\mu\text{g/kg}$ en papas en el pueblo de Talabre, siendo que ambos valores sobrepasan el patrón nacional para alimentos que es de 500 $\mu\text{g/kg}$ (Queirolo *et al.*, 2000). No se tiene información concluyente sobre cuáles son las especies de arsénico presentes en esos alimentos, ni tampoco se dispone de antecedentes sobre la toxicidad de estos compuestos.

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN Y EFECTO PARA ARSÉNICO

Los biomarcadores miden alteraciones biológicas en tejidos, células o fluidos. Pueden ser usados como indicadores internos de una exposición humana ambiental (biomarcadores de exposición) y pueden reflejar efectos adversos tempranos (biomarcador de efecto) (WHO, 1993). La importancia de los biomarcadores es que estos puedan tener un nivel de predictibilidad, a escala individual, de manera que sean posibles estrategias de intervención.

El uso de biomarcadores para evaluar la toxicidad de agentes químicos presentes en el medio ambiente es cada día más difundido. Esta forma de evaluar el riesgo para las poblaciones expuestas tiene desventajas como no considerar la variabilidad individual frente a un agente tóxico, la

existencia de un largo período de latencia entre la exposición y el desarrollo de una enfermedad, por ejemplo cáncer. En tanto que la utilización de datos moleculares hacen que el período entre la exposición y la detección de marcadores de efectos genotóxicos sea más corto (Smith *et al.*, 1993).

La utilización de biomarcadores permite el desarrollo de la epidemiología molecular. El evaluar los riesgos ambientales para la salud humana desde el punto de vista de la epidemiología molecular promete ser una forma para detectar efectos tempranos en poblaciones expuestas, permitiendo actuar antes de que un efecto tóxico llegue a ser desarrollado. Esto permite que se actúe a nivel individual y que la prevención sea el principal objetivo del biomonitoramiento humano (Suk *et al.*, 1996).

Los biomarcadores de exposición han sido los más utilizados en el estudio de poblaciones expuestas al arsénico. Las determinaciones en orina de arsénico inorgánico, ácido monometilarsónico (MMA) y ácido dimetilarsínico (DMA) proporcionan la mejor estimación de las dosis recientes de arsénico ingeridas. Además han sido utilizados los resultados de los análisis de arsénico total en pelo y uñas considerando estas medidas como indicadores de una anterior exposición a arsénico (Borgoño *et al.*, 1980; Karagas *et al.*, 2000). Las mediciones en sangre han sido útiles sólo como un indicador de exposición aguda. No ha sido demostrado que la concentración de arsénico en sangre esté correlacionada con la exposición al arsénico en agua de bebida (WHO, 2002a).

Otro biomarcador de exposición es la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas (Sister Chromatids Exchange-SCE) en linfocitos de sangre periférica, encontrado en individuos con exposición crónica al arsénico, por lo cual se afirma que el arsénico causa anomalías en los cromosomas (Gómez-Arroyo *et al.*, 1997).

Los biomarcadores de susceptibilidad también llamados marcadores de genotipo miden diferencias individuales como respuesta a las influencias genotóxicas. En este sentido son de interés los genes que codifican para las enzimas reparadoras de ADN y para proteínas involucradas en el ciclo celular (Albertini *et al.*, 1996). Estudios de biomarcadores de susceptibilidad para arsénico no han sido desarrollados extensamente. Estos biomarcadores serían de utilidad en el momento de evaluar riesgo de cáncer ya que es importante considerar la susceptibilidad genética individual.

Un interés reciente ha surgido con relación a los biomarcadores de efecto, para arsénico, a nivel cromosomal. Los estudios incluyen ensayos para aberraciones cromosómicas, presencia de micronúcleos, SCE y el ensayo del cometa (Single-Cell Gel-SCG).

En un estudio realizado en individuos con exposición crónica al arsénico, presente en el agua de bebida, se encontró un incremento en la frecuencia de micronúcleos en las células de la vejiga, proporcionando la evidencia de que el arsénico induce un efecto genotóxico sobre el epitelio de la vejiga (Moore *et al.*, 1997).

En un estudio realizado con trióxido de arsénico y linfocitos de sangre de ratón, utilizando el ensayo del cometa, se observó que esta forma de arsénico provocó daño en el ADN. Esta técnica fue considerada como confiable para evaluar el potencial genotóxico del arsénico y sus productos de biotransformación (Banu *et al.*, 2001).

Otro biomarcador de efecto, en individuos crónicamente expuestos al arsénico, lo constituyen las mutaciones en el locus para HPRT (hipoxantina guanina fosforribosil transferasa) (Gonsebatt *et al.*, 1992).

El estudio de genes tumor supresor como es el p53 está adquiriendo gran importancia como marcador de efecto (Harris, 1996). Algunas mutaciones en el gen para p53 son reflejo de causas endógenas de cáncer, mientras que otras mutaciones son características de carcinógenos encontrados en el ambiente. Ha sido observado un incremento de p53 en fibroblastos humanos después de la exposición a arsenito, siendo esto interpretado como evidencia de daño en el ADN (Yi, Lee, 2000; Duerksen-Hughes *et al.*, 1996).

CONCLUSIONES

La exposición ambiental al arsénico es un problema de salud pública debido a que afecta a un gran número de poblaciones en el mundo y por tratarse de un agente carcinogénico para humanos.

Los valores orientadores propuestos por entidades internacionales preocupadas por el tema no consideran la exposición por los alimentos en los modelos estadísticos que utilizan. Por lo tanto surge la necesidad del desarrollo de estudios que permitan la identificación de las especies de arsénico presentes en los alimentos y de la toxicidad de estos compuestos.

Debido a los diferentes grados de susceptibilidad de los individuos frente a un mismo agente tóxico se hace importante el desarrollo de biomarcadores de efecto de modo que sea posible lograr la prevención de efectos nocivos relacionados con la ingestión de arsénico.

La investigación en el campo de la salud pública con la participación de profesionales de diferentes áreas y considerando la aplicación de indicadores biológicos, en escala poblacional, promete ser un medio para lograr el desarrollo de la epidemiología molecular en la evaluación de riesgos ambientales.

RESUMO

Arsênio na água de beber: um problema de saúde pública

A presença de arsênio no ambiente é um problema de saúde pública por ser um evento de alta frequência detectado em países como Argentina, Brasil, Chile, China, Índia, México e Taiwan, entre outros. O arsênio foi classificado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC), como um agente carcinogênico para humanos com base em estudos epidemiológicos que relacionam a ingestão de arsênio na água para consumo humano e câncer na pele e estudos ocupacionais que relacionam a exposição ao arsênio e câncer no pulmão. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um valor orientador para água de beber de 10 mg As/L, enquanto que a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), considerando estimativas de risco com modelos estatísticos, baseadas em observações em humanos e extrapolando os dados para concentrações inferiores a 50 µg/L, reduzirá o valor guia para arsênio na água para consumo humano de 50 µg/L para 10 µg/L. A utilização de biomarcadores permite o desenvolvimento da epidemiologia molecular que promete ser uma ferramenta que ajudará a detectar efeitos precoces em populações expostas, possibilitando a prevenção de efeitos nocivos considerando as características genéticas das populações.

UNITERMOS: Arsênio. Saúde pública. Biomarcadores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Programa de Estudiantes Convênio de Pós-Graduação PEC-PG (Brasil-Chile) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) y al Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTINI, R. J.; NICKLAS, J. A.; O'NEILL, J. P. Future research directions for evaluating human genetic and cancer risk from environmental exposures. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 104, suppl. 3, p. 503-510, 1996
- ASTOLFI, E.; BESUSCHINO, S. C.; GARCIA, J. C.; GUERRA, C.; MACCAGNO, A. *Hidroarsenicismo crónico regional endémico*. Buenos Aires: Talleres Gráficos de la Cooperativa Gral Belgrano, 1982. 144p.

- BANU, B. S.; DANADEVI, K.; JAMIL, K.; AHUJA, Y. R.; RAO, K. V.; ISHAQ, M. In vivo genotoxic effect of arsenic trioxide in mice using comet assay. *Toxicology*, Oxford, v. 162, p. 171-177, 2001.
- BERG, M.; TRAN, H. C.; NGUYEN, T. C.; PHAM, H. V.; SCHERTENLEIB, R.; GIGER, W. Arsenic contamination of groundwater and drinking water in Vietnam: a human health threat. *Environ. Sci. Technol.*, Washington, v. 35, n. 13, p. 2621-2626, 2001.
- BERGESON, L. L. EPA delivers on arsenic rule. *Pollut. Eng.*, Troy, v. 34, n. 1, p. 32-34, 2002.
- BORGOÑO, J. M.; VENTURINO, H.; VICENT, P. Estudio clínico epidemiológico de hidroarsenicismo en la II región. *Rev. Med. Chil.*, Santiago, v. 108, p. 1039-1048, 1980.
- BRIMBLECOMBE, P. Atmospheric arsenic. *Nature*, London, v. 280, p. 104-105, 1979.
- BUCHET, J. P.; LISON, D. Clues and uncertainties in the risk assessment of arsenic in the drinking water. *Food Chem. Toxicol.*, Oxford, v. 38, p. S81-S85, 2000.
- CHEN, G-Q.; ZHU, J.; SHI, X-G.; NI, J-H.; ZHONG, H-J.; SI, G-Y.; TANG, W.; LI, X-S.; XONG, S-M.; SHEN, Z-X.; SUN, G-L.; MA, J.; ZHANG, P.; ZHANG, T-D.; GAZIM, C.; NAOE, T.; CHEN, S-J.; WANG, Z-Y.; CHEN, Z. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB₄ cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML proteins. *Blood*, Washington, v. 88, n. 3, p. 1052-1061, 1996.
- CULLEN, W. R.; REIMER, K. J. Arsenic speciation in the environment. *Chem. Rev.*, Washington, v. 89, n. 4, p. 713-764, 1989.
- DÍAZ-BARRIGA, F.; SANTOS, M. A.; BATRES, L.; YÁNEZ, L.; CARRIZALES, L.; MEJÍAS, J. J.; VERA, E.; RAZO, L. M.; CEBRIAN, M. E. Health effects in children exposed to arsenic, the San Luis Potosí case. In: INTERNATIONAL SEMINAR PROCEEDING. ARSENIC IN THE ENVIRONMENT AND ITS INCIDENCE ON HEALTH, 1, Santiago, 1992. *Proceedings*. Santiago: Universidad de Chile, 1992. p. 41-49.
- DUERKSEN-HUGHES, P. J.; YANG, J.; OZCAN, O. p53 induction as a genotoxic test for twenty-five chemicals undergoing in vivo carcinogenicity testing. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 107, n. 10, p. 805-812, 1996.
- EPA. Environmental Protection Agency. *Arsenic Compounds*. Disponible en: <<http://www.epa.gov/ttn/hlthef/arsenic.html>>. Acceso en: jun. 2003
- GARDENAL, I. O arsênio como herança. Disponible en: <http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/jornalPDF/198-pag10.pdf>. Acceso en: mayo 2003.
- GÓMEZ-ARROYO, S.; ARMIENTA, M. A.; CORTÉS-ESLAVA, J.; VILLALOBOS-PIETRINI, R. Sister chromatid exchanges in *Vicia faba* induced by arsenic-contaminated drinking water from Zimapan; Hidalgo, Mexico. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v. 394, p. 1-7, 1997.
- GONSEBATT, M. E.; MONTERO, R.; VEGA, L.; BARBA, H.; ESPINOSA, J.; GARCÍA-VARGAS, G.; DEL RAZO, L. M.; CEBRIAN, M. E.; OSTROSKY-WEGMAN, P. Genotoxic and "non genotoxic" effects in arsenic human exposure. In: INTERNATIONAL SEMINAR PROCEEDING. ARSENIC IN THE ENVIRONMENT AND ITS INCIDENCE ON HEALTH, 1, Santiago, 1992. *Proceedings*. Santiago: Universidad de Chile, 1992. p. 15-19.
- HARRIS, C. H. p53 tumour suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology, and cancer risk assessment. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 104, suppl. 3, p. 435-439, 1996.
- IARC. International Agency for Research on Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity to humans*. Disponible en: <<http://193.51.164.11/monoeval/crthgr01.html>>. Acceso en: ago. 2002.
- JAIN, C. K.; ALI, I. Arsenic: occurrence toxicity and speciation. *Water Res.*, Oxford, v. 34, n. 17, p. 4304-4312, 2000.
- JOLLIFFE, D. M. History of use of arsenicals in man. *J. R. Soc. Med.*, London, v. 86, p. 287-289, 1993.
- KARAGAS, M.; TOSTESON, T.; BLUM, J.; KLAUE, B.; WEISS, J.; STANNARD, V.; SPATE, V.; MORRIS, J. Measurement of Low Levels of Arsenic Exposure: A Comparison of Water and Toenail Concentrations. *Am. J. Epidemiol.*, Baltimore, v. 152, n.1, p. 84-90, 2000.

- LIU, J.; BAOSHAN, Z.; APOSHIAN, H. V.; ZHOU, Y.; CHEN, M. L.; ZHANG, A.; WAALKES, M. P. Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 110, p. 119-122, 2002.
- MEEK, M. E.; HUGHES, K. Arsenic in the general environment evaluation of risks to health. In: INTERNATIONAL SEMINAR PROCEEDING. ARSENIC IN THE ENVIRONMENT AND ITS INCIDENCE ON HEALTH, 1, Santiago, 1992. *Proceedings*. Santiago: Universidad de Chile, 1992. p. 173-181.
- MOORE, L. E.; SMITH, A. H.; HOPENHAYN-RICH, C.; BIGGS, M. L.; KALMAN, D. A.; SMITH, M. T. Micronuclei in Exfoliated Bladder Cells among Chronically Exposed to Arsenic in Drinking Water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, Philadelphia, v. 6, p. 31-36, 1997.
- PRUNES, L. Cáncer de los salitreros o enfermedad del salitre. *Rev. Argent. Dermatofilol.*, Buenos Aires, v. 23, n. 1, p. 373-385, 1939.
- QUEIROLO, F.; STEGEN, S.; MONDACA, J.; CORTES, R.; ROJAS, R.; CONTRERAS, C.; MUÑOZ, L.; SCHWUGER, M.; OSTAPCZUK, P. Total arsenic; lead; cadmium; copper; and zinc in some salt rivers in the northern Andes of Antofagasta; Chile. *Sci. Total. Environ.*, Edinburgh, v. 255, p. 85-95, 2000.
- SHANNON, R. L.; STRAYER, D. S. Arsenic-induced skin toxicity. *Hum. Toxicol.*, London, v. 8, p. 99-104, 1989.
- SMITH, A. H.; ARROYO, A. P.; GUHA, D. N.; KOSNETT, M. J.; HERNÁNDEZ, A. L.; BEERIS, M.; SMITH, M. M.; MOORE, L. E. Arsenic-induced skin lesions among atacameño people in northern Chile despite good nutrition and centuries of exposure. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 108, n. 7, p. 617-620, 2000.
- SMITH, A. H.; GOYCOLEA, M.; HAQUE, R.; BIGGS, M. L. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.*, Baltimore, v. 147, n. 7, p. 660-669, 1998.
- SMITH, A. H.; HOPENHAYN-RICH, C.; WARNER, M.; BIGGS, M. L.; MOORE, L.; SMITH, M. T. Rationale for selecting exfoliated bladder cell micronuclei as potential biomarkers for arsenic genotoxicity. *J. Toxicol. Environ. Health*, Philadelphia, v. 40, p. 223-234, 1993.
- STÖHRER, G. Arsenic: opportunity for risk assessment. *Arch. Toxicol.*, Berlin, v. 65, p. 525-531, 1991.
- SUK, W. A.; COLLMAN, G.; DAMSTRA, T. Human Biomonitoring: Research goals and needs. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 104, suppl. 3, p. 479-483, 1996.
- TONDEL, M.; MAHFUZAR, R.; MAGNUSON, A.; CHOWDHURY, I.A.; FARUQUEE, M.H.; AHMAD, S. A. *ETAL*. The relationship of arsenic levels in drinking water and the prevalence rate of skin lesions in Bangladesh. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 107, n. 9, p. 727-729, 1999.
- TSENG, W. P. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.*, Cary, v. 19, p. 109-119, 1977.
- WHO. World Health Organization. IPCS International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 18: Arsenic*. Geneva, 1981. 74p.
- WHO. World Health Organization. IPCS International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 155: Biomarkers and risk assessment: concepts and principles*. Geneva, 1993. 82p.
- WHO. World Health Organization. IPCS International Programme on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 224: Arsenic and arsenic compounds*. 2.ed. Geneva, 2001. 521p.
- WHO. World Health Organization. United Nations Synthesis Report on Arsenic in Drinking Water: Exposure and health effects. Geneva, 2001. 84p. Disponible en: <http://www.who.int/water_sanitation-health/Arsenic/ArsenicUNReptoc.htm>. Acceso en: ago. 2002a.
- WHO. World Health Organization. Environmental hazards kill 3 million children aged under 5 every year. Disponible en: <<http://www.who.int/inf/en/pr-2002-12.html>>. Acceso en: set. 2002b.
- YIH, L. H.; LEE, T. C. Arsenite induces p53 accumulation through an ATM-dependent pathway in human fibroblasts. *Cancer Res.*, Philadelphia, v. 60, p. 6346-6352, 2000.

Recebido para publicação em 03 de junho de 2003.