



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Farmácia



Monografia

Mecanismos de indução do câncer mediados por arsênio

Camilla Bruna Cruz De Matos

Ouro Preto, MG

2022

Camilla Bruna Cruz De Matos

Mecanismos de indução do câncer mediados por arsênio

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal De Ouro Preto (UFOP), como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau bacharel em farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Carrião Machado Garcia

Ouro Preto, MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

M433m Matos, Camilla Bruna Cruz de.
Mecanismos de indução do câncer mediados por arsênio.
[manuscrito] / Camilla Bruna Cruz de Matos. Camilla Bruna Cruz de
Matos. - 2022.
57 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Camila Machado Carrião Garcia.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Carcinogênese. 2. Câncer. 3. Células - Proliferação. 4. Apoptose. 5.
Arsênio. I. Matos, Camilla Bruna Cruz de. II. Garcia, Camila Machado
Carrião. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 576.385.5

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Camilla Bruna Cruz de Matos

Mecanismos de indução do câncer mediados por arsênio

Monografia apresentada ao Curso de farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 17 de março de 2022

Membros da banca

Dra. Camila Carrião Machado Garcia - Orientadora - Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto

Ms, Lorrana Cachuite Mandes Rocha - PPG Biotecnologia, Universidade Federal de Ouro Preto

Dra. Angélica Bianchini Sanchez - Entomology Department, College of Agricultural and Life Sciences, Cornell

Camila Carrião Machado Garcia, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 03/06/2022



Documento assinado eletronicamente por **Camila Carriao Machado Garcia, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 03/06/2022, às 17:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0338310** e o código CRC **76A15587**.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que me apoiaram e contribuíram, diretamente ou indiretamente, para a realização deste trabalho, em especial:

A Deus, por me conceder a fé, a coragem e a determinação para vencer os desafios no decorrer do período e dar o meu melhor durante realização do trabalho;

Aos meus queridos pais, meus maiores exemplos, que estiveram sempre comigo, me apoiando e incentivando a nunca desistir. Agradeço por todo amor, carinho e dedicação, se não fosse por eles eu jamais conseguiria;

Ao meu irmão, que mesmo pequenino, me animou e motivou nos momentos de tensão com sua alegria contagiante;

A minha orientadora e excelente professora Camila Carrião, por ter se disposto a me orientar na reta final do curso e pela compreensão durante a realização do trabalho.

E por fim, aos familiares e amigos que contribuíram com conselhos e palavras de incentivo, aumentando a minha confiança e motivação para concluir os estudos.

RESUMO

O arsênio (As) é um semimetal, amplamente distribuído no meio ambiente, podendo estar presente em alimentos, água, produtos industriais, medicamentos, bem como na poluição e nas barragens das mineradoras que estão distribuídas mundialmente, inclusive no Brasil. Estudos recentes têm revelado que o arsênio, mais precisamente, em sua forma inorgânica, como arsenito ou arsenato, pode apresentar altos níveis de toxicidade, levando a inúmeras complicações à população exposta a esse elemento, inclusive causando diferentes tipos de cânceres, como de pele, fígado, pulmão, rim, bexiga, próstata etc. Com isso, tendo em vista, o alto nível de exposição e de toxicidade do As, o presente trabalho tem como objetivos, a descrição das fontes de exposição, das formas intoxicação, principalmente, em relação a associação do As com o surgimento do câncer e a listagem dos diversos mecanismos mediados pelo semimetal na indução da doença. No período de setembro a dezembro de 2021, foi realizada uma revisão literária nos sites Scielo e Pubmed, por meio do uso de palavras-chaves associadas a temática. A partir de então foram incluídos artigos que abordavam a temática do As, da associação do As e câncer e dos mecanismos mediados pelo As na indução do câncer. A toxicidade do arsênio em relação a essa doença está associada a diversos e complexos mecanismos, que ocorrem durante a exposição crônica, como o estímulo à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais podem provocar danos ao DNA e aos cromossomos, além de inibir os mecanismos de reparo de DNA. Além disso, a exposição ao As pode levar a ativação de proteínas quinases mitóticas e o aumento da expressão de fatores de crescimento epidérmico, por meio de processos distintos. Fatores de transcrição como NF- κ B também podem ser ativados, além, da atuação da via ERK, da p38 e das metaloproteinases de matriz celular. A indução do câncer pelo semi-metal também pode estar relacionada à estimulação a proliferação celular associada a superexpressão de Aurora A, B e C e ao aumento do fator de transcrição E2F1. E por fim, o As pode induzir a transformação neoplásica, processo em que a célula normal torna-se cancerígena. Ademais, o semi-metal também pode apresentar mecanismos anticancerígenos, por meio da indução do bloqueio nas fases do ciclo celular e da estimulação da apoptose, via JNK, ROS e outros fatores, durante a exposição aguda. Portanto, conclui-se que os mecanismos mediados por arsênio relacionados ao câncer apresentam importantes alvos terapêuticos, os quais podem atuar no tratamento da doença, reduzindo os níveis de incidência e mortalidade. Porém, muitos mecanismos são controversos e ainda não estão bem elucidados, o que demonstra a necessidade de estudos futuros mais abrangentes que possam minimizar essas controvérsias e essas lacunas em questão.

Palavras-Chave: câncer, carcinogênese, arsênio, arsenito, espécies reativas de oxigênio, danos ao DNA, inibição do reparo, proliferação celular, apoptose, transformação neoplásica

ABSTRACT

Arsenic (As) is a semimetal, widely distributed in the environment, and may be present in food, water, industrial products, medicines, as well as in pollution and in mining dams that are distributed worldwide, including in Brazil. Recent studies have revealed that arsenic, more precisely, in its inorganic form, such as arsenite or arsenate, can present high levels of toxicity, leading to numerous complications for the population exposed to this element, including causing different types of cancers, such as skin, liver, lung, kidney, bladder, prostate etc. With this, in view of the high level of exposure and toxicity of As, the present work aims to describe the sources of exposure, the forms of intoxication, mainly in relation to the association of As with the emergence of cancer and the listing of the various mechanisms mediated by the semimetal in the induction of the disease. From September to December 2021, a literary review was carried out on the Scielo and Pubmed websites, using keywords associated with the theme. From then on, articles were included that addressed the theme of As, the association of As and cancer and the mechanisms mediated by As in the induction of cancer. The toxicity of arsenic in relation to this disease is associated with several and complex mechanisms that occur during chronic exposure, such as stimulating the production of reactive oxygen species (ROS), which can cause damage to DNA and chromosomes, in addition to to inhibit DNA repair mechanisms. In addition, exposure to As can lead to activation of mitotic protein kinases and increased expression of epidermal growth factors, through different processes. Transcription factors such as NF- κ B can also be activated, in addition to the action of the ERK pathway, p38 and cellular matrix metalloproteinases. The induction of cancer by the semi-metal may also be related to the stimulation of cell proliferation associated with the overexpression of Aurora A, B and C and the increase in the transcription factor E2F1. Finally, As can induce neoplastic transformation, a process in which the normal cell becomes cancerous. Furthermore, the semi-metal may also present anticancer mechanisms, through the induction of blockade in the phases of the cell cycle and the stimulation of apoptosis, via JNK, ROS and other factors, during acute exposure. Therefore, it is concluded that arsenic-mediated mechanisms related to cancer have important therapeutic targets, which can act in the treatment of the disease, reducing the levels of incidence and mortality. However, many mechanisms are controversial and still not well elucidated, which demonstrates the need for more comprehensive future studies that can minimize these controversies and these gaps in question.

Keywords: cancer, carcinogenesis, arsenic, arsenite, reactive oxygen species, DNA damage, repair inhibition, cell proliferation, apoptosis, neoplastic transformation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de artigos encontrados sobre a temática	30
Figura 2 - Gráficos que envolvem conteúdos de câncer e arsênio por tempo	31
Figura 3 - Produção de espécies reativas induzida por arsênio e seus efeitos.....	35
Figura 4 - Atuação do arsênio via ERK e JNK	40
Figura 5 - Efeitos do arsênio em três vias distintas, resultando em carcinogênese .	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Manifestações clínicas da intoxicação aguda e crônica por arsênio	22
Tabela 2 - Número de artigos encontrados a partir das palavras chaves utilizadas no estudo	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPc – Monofosfato cíclico de adenosina
- AP-1 – Proteína ativadora 1
- As - Arsênio
- As (III) - Arsenito
- As (V) - Arsenato
- ATF3 - Fator de transcrição de ativação 3 responsivo ao AMPc
- ATM - Gene supressor de tumor importante para integridade do genoma
- BALB/c3T3 - Linhagem celular desenvolvida a partir de embriões de camundongos do tipo BALB/c
- Bcl-2 – Proteína anti-apoptótica
- Bcl-xl – Proteína anti-apoptótica
- cdc2 – Proteína quinase
- cdc25 – Fosfatase de dupla especificidade
- cdc25b – Membro da família CDC25 de fosfatases
- cdk2/6 – Proteína quinase dependente de ciclina
- CDK - Quinases dependentes de ciclina
- C-Ha-ras - Gene que codifica moléculas importantes para transdução de sinais mitogênicos e na diferenciação celular.
- CRE - Sequências de DNA que atuam como elementos responsivos ao AMPc
- CREB - Fator de transcrição que se liga as sequências de DNA, aumentando ou diminuindo a transcrição de genes
- E2F1 – Fator de transcrição responsável pela regulação do ciclo celular
- EGFR – Receptor do fator do crescimento epitelial

EMT – Transição epitélio-mesenquimal

ERK – Quinases reguladas por sinal extra celular

GADD45 – Proteína de checkpoint que reconhece danos ao DNA e promove à interrupção do ciclo celular

HaCaT - Linhagem celular de queratinócitos imortais aneuploides transformados

IARC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

JNK – c-Jun N-terminal quinase

LLC - Leucemia Linfocítica crônica

KRAS – Gene que regula a produção da proteína K-Ras

Mek - Proteína quinase que bloqueia a ativação de proteínas quinases mitóticas quando há mutações

miRNA-31 – MicroRNA 31

MMPs – Metaloproteinases de matriz extracelular

MMP-9 – Metaloproteinase de matriz 9

mTOR - Proteína que atua no crescimento, na proliferação e na manutenção das células e auxilia na formação de outros complexos

NF- κ β – Fator nuclear Kappa β

O₂ - Oxigênio

p53 – Proteína supressora de tumor

PML - Proteína característica da leucemia promielocítica aguda (LPA)

p38 – Proteína quinase ativada por mitógeno

Rac - Proteína interruptora molecular, pertencente a subfamília de Rho, que favorece a formação de espécies reativas

Raf - Proteína que regula o crescimento e a divisão celular

Ras - Proteína transdutora de sinal extracelular, responsável pela transmissão de informações da membrana celular para o núcleo

Rb – Proteína de Retinoblastoma

Rho- Proteína que auxilia na terminação do processo de transcrição

ROS - Espécies reativas do oxigênio

sek-1 - Proteína quinase ativada por mitógeno de dupla especificidade

SH – Grupo funcional sulfidril

src – Proteína tirosina quinase não receptora

RR – Risco relativo

TNFR – Receptores de morte

TRAIL 2 ou DR5 - Receptor de morte 5

TGF α - Fator de crescimento transformador alfa

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	JUSTIFICATIVA.....	14
3.	OBJETIVOS	16
3.1.	Objetivo geral	16
3.2.	Objetivo específico	16
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1.	Arsênio - Caracterização, fontes e impactos sociais	17
3.2.	Toxicidade decorrente da exposição ao As.....	21
3.3.	Arsênio e Câncer.....	23
4.	METODOLOGIA.....	27
4.1.	Métodos.....	27
4.2.	Período de realização e publicação.....	27
4.3.	Crterios de inclusão e exclusão.....	27
4.4.	Coleta de dados.....	28
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
5.1.	Produção de espécies reativas (ROS)	32
5.2.	Alterações cromossômicas, danos e inibição do reparo do DNA	35
5.3.	Ativação do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR)	37
5.4.	Ativação das proteínas quinases via mitógeno (MAPK)	39
5.5.	Regulação do fator de transcrição NF- κ B.....	40
5.6.	Atuação em metaloproteinases da matriz (MMPs) celular	41
5.7.	Estimulação da proliferação celular	42
5.8.	Estimulação da transformação neoplásica	43
5.9.	Desregulação do ciclo celular.....	46
5.10.	Indução da apoptose.....	47
6.	CONCLUSÃO.....	50
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	51

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizado pelo crescimento excessivo e desordenado de células anormais, que apresenta altas taxas de incidência e altos níveis de mortalidade (Klein, 2018). Segundo a GLOBOCAN, só em 2018 foram estimados 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes associadas a essa doença a nível mundial, sendo a segunda maior causa de morte no mundo, seguindo apenas da doença isquêmica do coração. No entanto, estudos indicam que a doença provavelmente se tornará a primeira em 2060, o que demonstra a importância da minimização dos riscos e fatores que favorecem o surgimento do câncer (Mattiuzzi e Lippi, 2019).

A doença pode estar associada a características genéticas devido a mutações hereditárias de genes que mantêm a homeostase do tecido, controlam o ciclo celular ou regulam a apoptose. Mas, também, pode ser desencadeada pela exposição a fatores extrínsecos como a dieta, produtos químicos, poluentes industriais etc., podendo estimular a modificação direta da molécula de DNA, a alteração as proteínas histonas da cromatina, a modificação da expressão de microRNAs ou a promoção do silenciamento de genes (Tiffon, 2018).

Há outros fatores que podem aumentar o risco da doença, como sedentarismo, obesidade, infecções virais, doenças autoimunes, alcoolismo, tabagismo, exposição a elementos químicos, entre outros (Todoric et al., 2016). Em relação à exposição a elementos químicos, destaca-se a associação direta entre a exposição ao As e ao surgimento de tumores (Sawada, 2018).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisa do câncer (IARC, 2004), o As é caracterizado como carcinógeno humano de classe I, isto é, apresenta um alto nível de toxicidade em relação a doença, podendo contribuir para o surgimento de diferentes tipos de câncer. Dados epidemiológicos afirmam que na exposição a longo prazo, o As pode aumentar o risco de câncer de pulmão, pele ou bexiga, o que provavelmente está associado ao metabolismo do semimetal (Khairul et al., 2017). Alguns autores ainda apontam que a ingestão do As pode induzir outros tipos de

câncer como de rim, de fígado, próstata, etc. (Marshall et al., 2007, Morales et al., 2000, Ferreccio et al., 2000).

Além das evidências epidemiológicas, há também experimentos em células humanas que confirmam a associação do As com o desenvolvimento do câncer. O estudo *in vitro* realizado por He et al. (2014), demonstrou processos de transformação maligna em células epiteliais de pulmão humano BEAS-2B após a exposição prolongada ao As. No artigo de Stueckle et al., 2012 foi relatado que células epiteliais de pulmão humano já transformadas pela exposição crônica ao As (B-As), sofreram aumentos significativos na proliferação celular, na formação de colônias e na capacidade de invasão após a exposição por cerca de 6 meses ao As. Em seguida, as injeções dessas células B-As em camundongos resultaram no desenvolvimento de tumores metastáticos primários e secundários (Stueckle et al., 2012).

Sendo assim, neste trabalho, por meio de uma revisão bibliográfica, apresentamos e discutimos os diversos mecanismos induzidos pela exposição ao As que podem levar ao surgimento do câncer.

2. JUSTIFICATIVA

O As consiste em um metalóide amplamente distribuído no meio ambiente, apresentando diversas fontes de exposição, como a exposição alimentar, a exposição ocupacional, a exposição medicamentosa etc., atingindo milhares de pessoas (Baker et al, 2018).

Atualmente, uma das fontes de exposição ao As mais relevantes se encontra nas barragens das mineradoras que utilizam o As para a realização das atividades (Rodrigues e Malafaia, 2010). Isto é, o vazamento das barragens dessas rejeitos têm deixado traços do semi-metal no ambiente, o que pode gerar a inúmeras consequências para a humanidade, podendo levar a perda de milhares de vidas (Duarte, 2008).

Nos anos de 2015 e 2019 as mineradoras Samarco e Vale do Rio Doce, localizadas em Minas Gerais, nas cidades de Mariana e Brumadinho, respectivamente, tiveram barragens rompidas, a Barragem do Fundão e a Mina Córrego do Feijão, trazendo drásticas consequências para a população e ao ambiente (Oliveira, 2020). A mobilização dos metais e semi-metais, inclusive do As, após esses rompimentos, levou a contaminação do solo e dos riachos mais próximos, como Rio Doce e Rio Paraopeba (Moraes, 2019).

A contaminação desses Rios e dos solos com As é muito prejudicial, pois esses ambientes são utilizados para pesca e para agricultura, podendo contaminar fontes de alimentos da população local, como peixes e plantações de frutas, legumes, verduras, etc (Baker et al, 2018). Além disso, essa contaminação também pode atingir a água captada nos Rios, a qual é utilizada para consumo e na higienização dos alimentos, podendo também intoxicar outros produtos alimentícios, aumentando largamente o nível de exposição pelo As (Baker et al, 2018). Ademais, esses Rios entram em contato com o Oceano Pacífico podendo atingir outros ambientes aquosos a nível mundial, apresentando um grande problema de saúde pública (Moraes, 2019).

O aumento do nível de exposição associado a esse cenário atual e a diversas outras fontes de exposição do As, pode ampliar de forma intensa os casos de intoxicação pelo semi-metal, principalmente, aumentar os casos de desenvolvimento do câncer induzido pelo semi-metal. Deste modo, o estudo e a descrição dos

mecanismos de indução do câncer mediados por As é fundamental, pois pode fornecer importantes alvos terapêuticos, os quais podem reverter os níveis de intoxicação pelo As, reduzindo, inclusive, os níveis incidência e mortalidade por câncer associados ao alto nível de exposição ao semi-metal. Portanto, esse trabalho é de grande importância para a garantia da saúde pública.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Descrever os diversos mecanismos celulares envolvidos no desenvolvimento de câncer associados a exposição por arsênio, através de uma revisão literária.

3.2. Objetivo específico

- 1) Descrever as características e fontes de exposição ao arsênio
- 2) Revisar efeitos tóxicos que podem ser ocasionados pelo semimetal, incluindo os diversos tipos de câncer.
- 3) Relatar evidências científicas que comprovem a associação entre a exposição ao As e o desenvolvimento do câncer.
- 4) Conhecer os principais alvos atingidos e processos mediados pelo As na indução do câncer, os quais podem servir como alvos terapêuticos em pesquisas futuras.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Arsênio - Caracterização, fontes e impactos sociais

O arsênio (As) consiste em semimetal, do grupo 15 da tabela periódica, podendo ser encontrado no ambiente em sua forma inorgânica no ar, solos, rochas e água, como também em sua forma orgânica, em animais aquáticos (Huang et al., 2019). As formas inorgânicas (iAs) correspondem as formas mais tóxicas do As, podendo ser cancerígeno, mais precisamente quando se encontra em sua forma trivalente (As III), como arsenito ou trióxido de arsênio. O elemento pode ser observado principalmente em água potável e alimentos, expondo grande parte da população mundial a essa toxicidade (Baker et al., 2018; Nurchi et al., 2019).

A exposição humana pode ocorrer através da ingestão de água e alimentos, pelo contato com o meio ambiente e por meio de atividades. De acordo com Baker e colaboradores (2018), em Bangladesh, por exemplo, ocorre contaminação generalizada devido a poços tubulares que representam uma via de exposição do iAs de origem geológica. A contaminação de água potável por fonte geológica ocorre no mundo inteiro, bem como nos Estados Unidos (Baker et al., 2018). A presença do metaloide nos ambientes aquíferos é decorrente da mobilização do As em rochas e sedimentos, onde são encontrados em altos níveis (Souza et al., 2018). Acredita-se também que em ambientes aquáticos brasileiros a contaminação por As esteja diretamente associada à precariedade do sistema de tratamento de esgoto, atingindo principalmente a população mais precária (Souza et al., 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o limite da dosagem de As na água potável corresponde a cerca de 10 µg/L e aproximadamente 200 milhões de pessoas estão expostas a um nível acima desse limite (Nurchi et al., 2020). Há uma grande quantidade de As encontrada em águas subterrâneas e cerca de 50 milhões de habitantes do Sul da Ásia ingerem essa água. Algumas regiões do sudeste asiático, incluindo Camboja, Vietnã, China e Taiwan apresentam águas subterrâneas com alto teor de As (Nurchi et al., 2020).

Além da água potável, o As pode ser encontrado em diversos alimentos, como no arroz que pode absorver iAs do solo e da água até 10 vezes mais que outras culturas alimentares (Williams et al., 2007). Dados da Pesquisa Nacional de Educação em Saúde e Nutrição afirmam o nível exposição ao As por fonte alimentar pode ser

ainda maior que a exposição do As pela ingestão de água potável contaminada (Xue et al., 2010). A contaminação dos alimentos pode estar associada a atividades humanas como mineração, fundição, uso de pesticidas, descarte de cinzas de carvão, as quais levam a contaminação da água e solos utilizados na agricultura (Baker et al., 2018). Tendo em vista o alto nível de exposição e os graves efeitos que o semimetal pode causar à população, conforme artigos revisados, Bjorklund et al., (2020, p. 1881) descreve:

Milhões de pessoas em todo o mundo estão significativamente expostas a altos níveis de As contidos em carnes, peixes, grãos e vegetais, produtos de suplementos de saúde (medicamentos à base de ervas), bem como através de alimentos que foram processados usando água contaminada com As. A exposição ao As de origem alimentar causa uma carga global significativa de doenças humanas.

O Brasil é o nono consumidor e produtor mundial de arroz (Faostat, 2017). Um estudo realizado em 2019 a respeito dos teores de As em amostras de arroz cultivadas em Mato Grosso, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, afirma que cerca de 20 das 24 amostras analisadas apresentaram teor acima do limite europeu, que corresponde a 100 µg/kg (Kato et al, 2019). Um outro estudo em 2018 afirmou que em uma amostra de arroz integral o teor de As total estava acima dos valores estabelecidos pela legislação brasileira (0,3 mg/kg), indicando a necessidade da adoção de programas de monitoramento, visando a promoção da saúde coletiva (Buzzo et al., 2016).

O As é amplamente utilizado nas mineradoras e na indústria moderna, especialmente na produção de pesticidas, herbicidas, produtos farmacêuticos, preservativos de madeira e semicondutores (Bjorklund et al., 2020). No artigo de Nurchi *et al.* (2020) é descrito que a exposição ocupacional pode estar associada a inalação do metaloide em indústrias de mineração, de fabricação de semicondutores, de fundição de minérios de chumbo, cobre ou outros metais não ferrosos associados ao As, além de usinas de energia movida a carvão, incineradores de carvão ou outros produtos que entram em contato com As. O semimetal também é usado em ligas metálicas, grades de bateria, entre outros componentes em que os trabalhadores dessas áreas estão expostos (Baker et al., 2018).

Segundo o Serviço Geológico dos Estados Unidos, em 2018, foram produzidas cerca de 35.000 toneladas de As, sendo 24.000 na China, 6.000 em Marrocos, 1900

em Namíbia e 1500 na Rússia, representando os países que mais produzem trióxido de arsênio, devido aos processos de fundição desses minérios. Garelick et al. (2008) afirma que nos últimos 20 anos, essa produção aumentou cerca de 25% devido ao processamento do metal e à queima de carvão nas mineradoras.

Figueiredo e colaboradores (2005) descreveram três áreas mais comuns de exposição associadas a atividade de mineração no Brasil, sendo elas o Quadrilátero Ferrífero, localizado no centro-sul em Minas Gerais, o Vale do Ribeira, no leste de Paraná e sul do estado de São Paulo e a região de Santana, no Amapá (Doyun Cha, 2018). O Quadrilátero Ferrífero apresenta altos níveis de As, especialmente nos sedimentos, isso se deve à grande liberação do semi-metal nas drenagens, solos e atmosfera decorrente da mineração secular de ouro exercida na região. No Vale do Ribeira, as grandes concentrações de As se devem à atividade de mineração e refino de metais, bem como ao intemperismo de rochas e formação de solos ricos em As. E por fim, em Santana, a presença do As está relacionada ao minério de manganês lavrado há cerca de 60 anos atrás na região (Figueiredo et al., 2005).

Nos anos de 2000, 2004 e 2005 foram realizados estudos sobre a avaliação dos níveis de As no organismo dos habitantes dessas três regiões do Brasil. No Quadrilátero Ferrífero e no Vale do Ribeira foram utilizadas amostras de urina, já que a presença do As na amostra pode indicar a exposição excessivo ao semi-metal. Na primeira região, segundo Matschullat *et al.* (2000) a concentração média de As em 126 amostras de urina foi de 25,7 µg/L, sendo que 20% das amostras infantis analisadas apresentaram mais de 40 µg de iAs total por litro de urina, isto é, acima dos limites de tolerância (35 µg/L), segundo o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional, o que se deve provavelmente ao contato com o solo ou com a poeira contaminada no local, visto que o nível de As água potável estava abaixo do limite decretado pela OMS (Figueiredo et al., 2005).

No Vale do Ribeira, na região do Médio Vale, o nível de As na urina de crianças e adultos variaram entre 2,24 e 11,35 µg/L (Sakuma, 2004 e De Capitani et al., 2005). Na região de Santana, foram utilizadas amostras de cabelo, devido à afinidade do iAs com a queratina presente (Figueiredo et al, 2005). Nessa área, foi obtida uma mediana de 0,20 µg/g de As em 512 amostras de cabelo (Santos et al., 2003). Sendo assim, ambas as regiões não apresentaram valores tão significativos como no Quadrilátero Ferrífero.

Em 2010 foi realizado um outro estudo na região do Quadrilátero Ferrífero, com o intuito de avaliar o nível de As e outros metais em riachos nas cidades de Ouro Preto e Mariana. Segundo Varejão et al. (2010), todos os riachos apresentaram níveis de As acima do limite descrito pela OMS (10 µg/L), variando entre 36,7 e 68,3 µg/L. Isso demonstra alta mobilização do semimetal nos sedimentos, especialmente nesta região.

Conforme já mencionado, as mineradoras também apresentam barragens de rejeitos, onde o As e os outros metais tóxicos são depositados, a fim de evitar a contaminação do meio ambiente e a intoxicação da população (Vergilio *et al.*, 2020). Porém, pode haver o rompimento dessas barragens devido a diversos fatores como a falta de fiscalização durante a construção, a infiltração de água, ultrapassagem do volume, falta de manutenção, liquefação, períodos chuvosos, enchentes, abalos sísmicos etc de (Lima *et al.*, 2020). Esse rompimento, por sua vez, corresponde a uma grande fonte de exposição, já que leva a mobilização do As e a contaminação intensa de meios aquosos e alimentícios, aumentando largamente os níveis de exposição e intoxicação pelo semi-metal, como ocorreu em Mariana e Brumadinho, em Minas Gerais.

Além disso, o As também é utilizado na indústria moderna como matéria-prima de produtos farmacêuticos. Então, além da exposição ocupacional, o consumo desses produtos também pode ser fonte de exposição a pessoas que fazem o seu uso. O uso de medicamentos à base de As é extremamente comum na China, chegando a ser observado cerca 1235 µg/L de iAs na urina de um paciente chinês que utilizou ervas caseiras contendo As, por 5 anos, para tratar hiperqueratose nas mãos e pés, fadiga e fraqueza e dormência (Spilchuk e Thompson, 2019).

A arsfenamina, utilizada no tratamento da sífilis, é um medicamento composto por As, correspondendo a uma grande fonte de exposição à nível mundial (Shekhon et al., 2013). O As também tem sido utilizado na forma de trióxido de arsênio, como agente terapêutico na Leucemia Promielocítica Aguda (Shekhon et al., 2013). O medicamento é considerado eficaz, porém não deve ser administrado em doses frequentes, já que foram observados efeitos adversos associados à exposição crônica ao As, incluindo o câncer (Padron et al., 2014).

Então, sobre o consumo de As, Bjorklund *et al.* (2020, p. 1897) ainda afirma:

Efeitos colaterais leves ou moderados são comuns (10–30%), mas complicações graves e às vezes fatais podem ocorrer quando o As excede os limites de toxicidade. Portanto, a administração dessas drogas deve ser avaliada quando os efeitos benéficos superam a toxicidade do metal.

4.2. Toxicidade decorrente da exposição ao As

A exposição excessiva e/ou prolongada aos compostos de iAs pode resultar em uma intoxicação aguda ou crônica grave, dando origem a inúmeras complicações denominadas arsenicoses (Bjorklund et al., 2020). Normalmente, esse semi-metal é encontrado nos estados de oxidação trivalente, As (III) e pentavalente, As (V), as quais são responsáveis por ocasionar efeitos tóxicos à saúde humana, de acordo com dose, via de administração, idade e duração da exposição ao As (Chen e Olsen, 2016; Bjorklund et al., 2020).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a intoxicação aguda corresponde a um período de exposição de horas ou dias. Já intoxicação crônica consiste em exposições repetidas por longos períodos, como meses, anos ou por toda a vida. Na exposição aguda, ocorrem sintomas como alteração de hálito, náuseas, vômitos, queimação no estômago e esôfago, dor abdominal e diarreia. Além de inúmeras outras manifestações clínicas, como cianose, encefalopatia hipóxica, convulsões, necrose tubular aguda, hipotensão, edema pulmonar, insuficiência cardíaca e hepática. Essa intoxicação pode ser fatal, levando a morte nas primeiras horas de choque ou após alguns dias de insuficiência renal ou hepática (Bjorklund et al., 2020).

A intoxicação crônica, geralmente, está associada a ingestão prolongada de água e alimentos contaminados. Nessa forma de intoxicação, o As pode se acumular no fígado, rins, coração, pulmões, tecidos musculares, sistema nervoso, trato gastrointestinal, baço, cabelo e unhas (Bjorklund et al., 2020). Estudos afirmam que na intoxicação crônica pode ocorrer encefalopatia e neuropatia periférica (Berbel-Garcia et al., 2004). Os principais sintomas da intoxicação aguda e crônica estão descritos na tabela 1.

Tabela 1- Manifestações clínicas da intoxicação aguda e crônica por arsênio

Intoxicação aguda	Intoxicação crônica
Náusea	Alopecia
Dor abdominal	Distúrbios vasomotores
Queimação no esôfago e estômago	Diabetes mellitus
Vômito	Tuberculose pulmonar
Diarreia	Lesões de pele
Cianose	Anormalidades na gravidez
Hipotensão	Úlceras
Encefalopatia hipóxica	Distúrbios no sistema nervoso (neuropatias, psicose e funções intelectuais prejudicadas)
Edema pulmonar	Distúrbios no sistema muscular esquelético (fraqueza, perda de massa muscular e paralisia)
Necrose tubular aguda	Distúrbios cardiovasculares (ataque cardíaco, hipertensão, cardiopatias)
Convulsões	Bronquiectasia
Falência de órgãos (coração, fígado e rim)	Câncer de pele, fígado, pulmão, rim, bexiga e próstata

Esses efeitos tóxicos estão relacionados a diversos mecanismos bioquímicos mediados por As, os quais variam de acordo com a espécie do metaloide (Styblo et al., 1997). O As (III), por exemplo, corresponde a forma mais tóxica, pois é captado de forma mais intensa em relação ao As (V), apresentando um maior acúmulo celular (Aphosiane, 2006). Segundo Ratnaike (2003), o As (III) é 60 vezes mais tóxico do que o As (V).

No estado pentavalente, o As (V) atua como análogo do íon fosfato, composto que apresenta importantes funções corporais (Ahmann et al., 1994). Essa semelhança química, permite que o As (V) interfira na captação e transporte do grupamento iônico, além de substituí-lo em várias reações e compostos de alta energia, como o ATP (Ahmann et al., 1994; Hughes, 2002).

Artigos revisados por Bjorklund e colaboradores (2020), destacam que os mecanismos envolvidos na patogênese do As, inclusive no câncer, podem também estar associados a afinidade do As (III) e/ou seus metabólitos por grupos tiol ou sulfidrilas, que são encontrados amplamente em proteínas e enzimas presentes no organismo, como cisteínas, metalochaperonas etc. Deste modo, o As (III) pode

interagir mais de 200 enzimas, inibindo suas atividades e diversos processos bioquímicos envolvidos nas vias de energia celular, bem como na síntese, replicação e reparo do DNA (Styblo et al., 1997; Bjorklung et al, 2020).

Enzimas antioxidantes como, a catalase, a superóxido dismutase e a glutathiona reduzida (GSH), têm suas atividades diminuídas após a exposição ao As, causando um desequilíbrio nos processos redox (Manna et al, 2008; Jomova et al. 2011; Rubino 2015). Além disso, o semi-metal também pode substituir o iodo (I), o selênio e fósforo, importantes sais minerais que participam do metabolismo e da manutenção da homeostase corporal (Hughes et al. 2011)

Estudos de Bjorklund et al. (2020), ainda revelam que a espécie trivalente do semi-metal e o seu intermediário ácido monometilarsônico (MMA) podem apresentar alta afinidade por grupos 1,3 sulfidril presentes no ácido lipóico cofator das enzimas piruvato desidrogenase (PDH) e do complexo α -cetoglutarato desidrogenase (KGDH). Sendo assim, Bergquist e colaboradores (2009) defendem que o As (III) é responsável por inibir fortemente a PDH e o MMA bloqueia intensamente ambas as enzimas. Esse processo implica diretamente na respiração celular e na formação de ATP, já que essas enzimas atuam no ciclo do ácido cítrico (Bergquist et al. 2009).

A carcinogênese pode estar relacionada a esses mecanismos bioquímicos mediados pelo o As, principalmente na forma de As (III) e intermediários, já que podem induzir a formação de espécies reativas de oxigênio, as quais promovem danos ao DNA, cromossomos e prejudicam os mecanismos de reparo do DNA, processos envolvidos no desenvolvimento da carcinogênese. (Abertnathy et al., 1999). Além disso, esses mecanismos podem estar associados a formação de tumores, proliferação celular alterada e transformação maligna, processos que serão descritos posteriormente (Hughes, 2002).

4.3. Arsênio e Câncer

Evidências epidemiológicas afirmam que a exposição crônica a baixas doses de As, principalmente, na forma de As (III), pode aumentar o risco do desenvolvimento de câncer de pele, rim, bexiga, fígado, pulmão e próstata (Yang et al., 2004; Arita e Costa, 2009; Benbrahim-Tallaa e Waalkes, 2008). Em alguns países da América Latina como o Brasil, México, Chile, Colômbia etc., também foram relatadas

evidências que confirmam a associação da exposição ao As e o desenvolvimento de câncer de pulmão, bexiga, mama e laringe (Khan et al., 2020).

O Comitê Conjunto FAO/OMS estabeleceu recentemente que a exposição à cerca de 3 a 5 μg de As por kg de peso corporal aumenta cerca de 0,5% a incidência de câncer de pulmão e do trato urinário. Também se observou um aumento de câncer de pele e nasofaríngeo após o uso prolongado da solução de Fowler, uma formulação de trióxido de arsênio, muito utilizada no século XIX para o tratamento de várias doenças como leucemia, psoríase, dermatite, estomatite, entre outras. (Ratnaike, 2003; Nurchi et al., 2020).

Segundo Zhou YS (2002) e Li et al (2004), cerca de 50% das mortes que ocorrem devido à intoxicação por As, na China, estão associadas ao câncer. Em 2004 um estudo realizado na região de Guizhou na China, com a participação de 123 pessoas, demonstrou que o nível de mortalidade é maior em pacientes com câncer de pulmão, cerca de 36%. Sendo registrado em seguida, os níveis de mortalidade por carcinoma hepatocelular (31%), câncer de pele (25%), câncer de estômago (2%), câncer de bexiga urinária (2%) e câncer de cólon (1%) (Li et al., 2004). Com isso, Li et al. (2006, p. 275) afirma:

A taxa de mortalidade entre pacientes com arsenicose na região de Guizhou aumentou durante os últimos 10 anos, o que sugere a necessidade de tratamento urgente de pacientes com arsenicose para prevenir mortes relacionadas à exposição ao arsênico e à carcinogênese.

Normalmente, o câncer de pele surge a partir das lesões de pele ocasionadas pela exposição ao As. São exemplos a doença de Bowen, o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular (Blaise et al., 2007; Chen e Olsen, 2016). Artigos revisados por Chen e Olsen (2016) afirmam que é comum observar cânceres de pele em pessoas expostas ao As, que habitam regiões desprotegidas de sol, já que a radiação ultravioleta pode atuar como um co-cancerígeno ao As. Na Malásia também foram registrados casos de câncer de pele devido a ingestão de águas de poços contaminados com As (Jaafar et al., 1993). Em relação a associação do câncer de pele e o As, Thompsom et al. (2015, p. 1), relata:

O câncer de pele induzido por arsênio é um fardo global significativo para a saúde. Em áreas com contaminação de fontes de água por arsênio, como China, Paquistão, Mianmar, Camboja e especialmente Bangladesh e Bengala Ocidental, grandes populações estão em risco de câncer de pele induzido por arsênio.

Tem-se relatos de um paciente diagnosticado com carcinoma de células escamosas na mão esquerda e doença de Bowen na coxa esquerda após trabalhar por 15 anos em mina de bórax, ou seja, um grande exemplo de exposição ocupacional e crônica ao As (Col et al., 1999). Em 2006 também foi descrito um caso clínico a respeito de um paciente que desenvolveu câncer hepático após intoxicação por As, após ingerir um medicamento à base do elemento como forma de suicídio, devido à um quadro depressivo (Casanovas-Taltavull et al., 2006).

Segundo IARC (2004), no sudoeste de Taiwan foi registrado um número elevado de mortes por câncer de próstata. De acordo com uma pesquisa realizada em 2004, um grupo de trabalhadores expostos ao As, em uma fábrica de fundição de cobre, apresentaram uma alta concentração de antígeno prostático específico (PSA), biomarcador do câncer de próstata, no sangue. Ou seja, o estudo relata a correlação entre o As e esse tipo cancerígeno (Szymanska-Chabowska et al., 2004).

Ainda em Taiwan, há cerca de 50 anos, também foi um aumento do nível de mortalidade por câncer de rim associado a exposição crônica ao As. Yang e colaboradores (2004) defendem que isso se deve ao consumo frequente de água proveniente de poços artesianos no país, onde havia traços do semi-metal. Após a retirada do elemento desses ambientes, por meio da implantação do sistema de esgoto de água encanada, a taxa de mortalidade por câncer de rim foi reduzida, comprovando a associação (Yang et al., 2004).

Segundo Nuñez et al. (2016), tem-se registro dos anos de 1999 a 2008, que afirmam um alto nível de mortalidade por câncer na Espanha, cerca de 861.440 mortes e sabe-se que população espanhola está exposta ao As, devido à sua presença no solo. Sendo assim, o autor retrata em seu artigo um estudo feito no país que confirma a associação estatística em entre os níveis de As no solo e a mortalidade por câncer de estômago, pâncreas, pulmão, cérebro, linfomas não-Hodgkin, próstata, cavidade bucal e faringe, esôfago, colorretal e rim.

Um estudo realizado na Polônia que dispõe sobre a relação entre os níveis de As no sangue e o risco de desenvolvimento do câncer de mama também apresentou

resultados confirmatórios. As pesquisas afirmaram que a exposição ao As pode aumentar em mais de 10x o risco do câncer de mama em mulheres polonesas (Marciniak et al., 2016).

No Brasil, tem-se relatos de que há um aumento excessivo do risco relativo (RR) de câncer de pulmão para trabalhadores expostos ao As em indústrias. Sendo que trabalhadores empregados por mais de 10 anos apresentam níveis elevados de OR, ou seja, a exposição prolongada ao As pode favorecer ainda mais o surgimento de cânceres, inclusive o de pulmão (Wunsch-Filho et al., 1998).

Dessa forma, sabendo que milhares de pessoas estão expostas a esse semimetal e apresentam alto risco de desenvolver os diversos tipos de câncer, este trabalho consiste em compreender e descrever os mecanismos celulares induzidos pelo As que podem levar ao surgimento dessa doença. Entender esses mecanismos, por sua vez, pode servir como base para a produção de medicamentos eficazes e seguros para a reversão e tratamento da intoxicação por As e conseqüentemente para a minimização dos níveis de incidência e mortalidade do câncer.

5. METODOLOGIA

5.1. Métodos

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão literária, narrativa, exploratória e qualitativa. Inicialmente, formulamos o objeto de estudo e definimos as estratégias de busca. Em seguida, partimos para a busca de dados, nos sites científicos Scielo e Pubmed, com o uso das seguintes palavras: “cancer”, “cancer and disordered growth”, “causes and triggers and cancer”, “cancer and prevalence”, “cancer and prevalence and Brazil”, “cancer and Brazil”, “arsenic”, “arsenic and exposition”, “arsenic and Brazil”, “arsenic and intoxication”, “arsenic and effects”, “arsenic and cancer”, “arsenic and effects and Brazil”, “cancer and arsenic and Brazil” “arsenic and intoxication and Brazil” “arsenic mechanisms and cancer”. Foram utilizadas 12 palavras chaves, em idioma inglês.

5.2. Período de realização e publicação

As pesquisas e a descrição do trabalho foram realizadas no período de setembro a janeiro de 2021 e a publicação estava prevista para maio de 2022.

5.3. Critérios de inclusão e exclusão

Não houve data limite para a seleção dos artigos, mas foram priorizados os artigos mais recentes (após os anos 2000), no idioma inglês ou português. Primeiramente, foram selecionados artigos que abordavam a temática do As e em seguida aqueles que apresentavam conteúdos sobre a associação entre o As e o câncer.

Em relação a temática envolvida ao As, o critério de inclusão consistiu na apresentação de características, fontes de exposição, formas de intoxicação e das principais manifestações clínicas decorrentes da exposição ao semimetal, em especial, o câncer e excluídos aqueles descreviam simultaneamente outros elementos químicos e outras doenças no título.

Na busca por estudos sobre a associação do câncer e o As, o critério de inclusão foi abordagem dos mecanismos celulares induzidos por arsênio no desenvolvimento do câncer e excluídos artigos que abordavam no texto mecanismos do As envolvidos em outras doenças.

5.4. Coleta de dados

Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para isso, os títulos, os resumos e os textos, foram avaliados por meio de uma leitura crítica e seletiva. A partir de então, foram utilizados cerca de 71 artigos que abordavam os temas, sendo a maioria dos artigos em idiomas inglês e poucos em idioma português. O fluxograma da pesquisa nos bancos de dados Scielo e Pubmed está apresentado na figura 1.

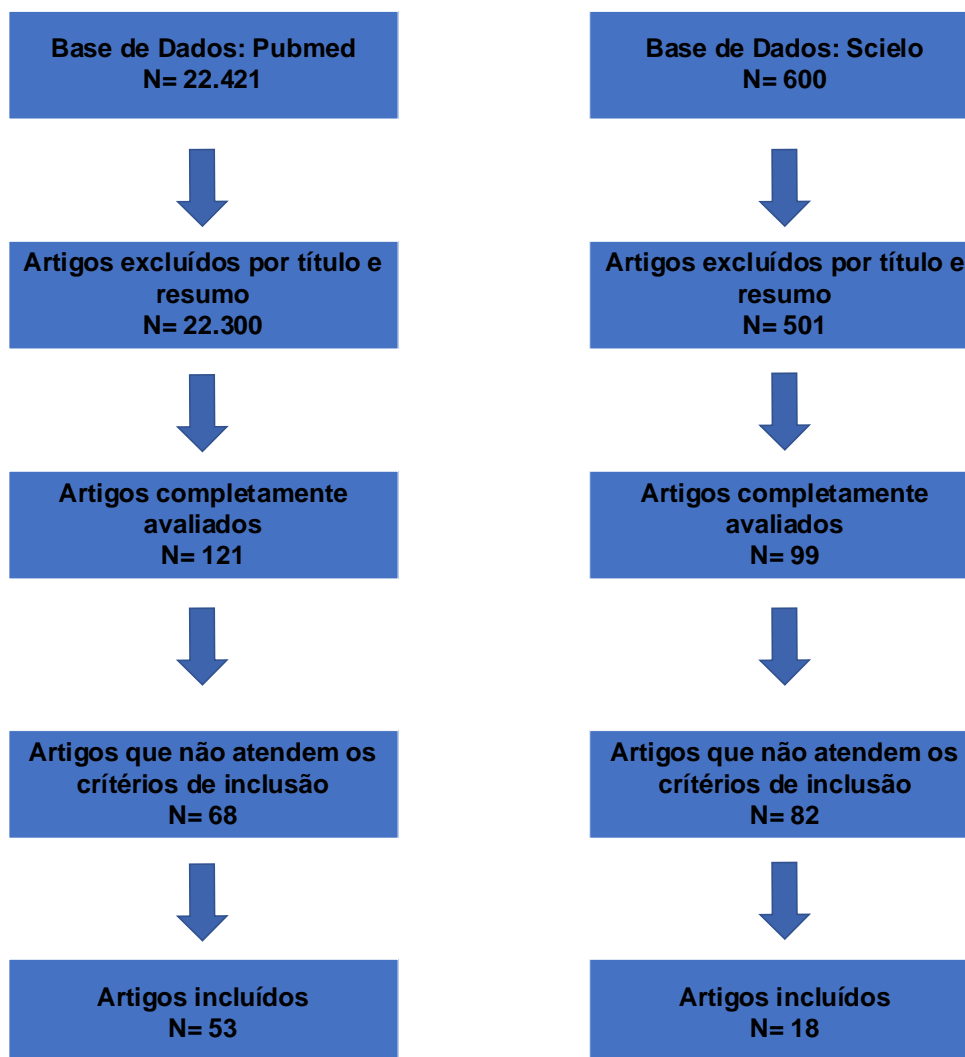


Figura 1 - Fluxograma de artigos encontrados sobre a temática

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das pesquisas nos sites foram compilados na tabela 2. O site Pubmed apresentou um número de artigos associados a temática em relação ao site Scielo, pois o site consiste em um repositório de dados mundial e o Scielo em um repositório nacional.

Tabela 2 - Número de artigos encontrados a partir das palavras chaves utilizadas no estudo

Palavras Chaves	Scielo	Pubmed
arsenic	514	11.912
arsenic and exposition	10	9
arsenic and intoxication	5	89
arsenic and effects	18	6.543
arsenic and Brazil	14	136
arsenic and effects and Brazil	0	72
arsenic and cancer	36	2,837
cancer and arsenic and Brazil	3	23
cancer and arsenic mechanisms	0	800
Total	600	22.421

O número de artigos que aborda a temática do arsênio tem aumentado, o que possivelmente está relacionado ao aumento das fontes de exposição, principalmente no que diz respeito ao rompimento das barragens, que atinge a população a nível mundial. Sendo assim, devido ao alto nível de exposição, há também um aumento do nível de intoxicação ao As, inclusive em relação ao câncer, o que contribui largamente para a ampliação do número de estudos que associam exposição do semi-metal ao surgimento da doença.

Na figura 2 também são apresentados gráficos disponibilizados pelo site Pubmed, os quais registram o número de artigos relacionados a temática, publicados no site ao longo do tempo (1958 a 2022). Esses dados demonstram que o número de conteúdos tem sido elevado e esse aumento tende a progredir ainda mais. No Brasil, o tema é pouco estudado, mas é observado um aumento devido presença do semi-metal nas mineradoras, principalmente, na região do Quadrilátero Ferrífero.

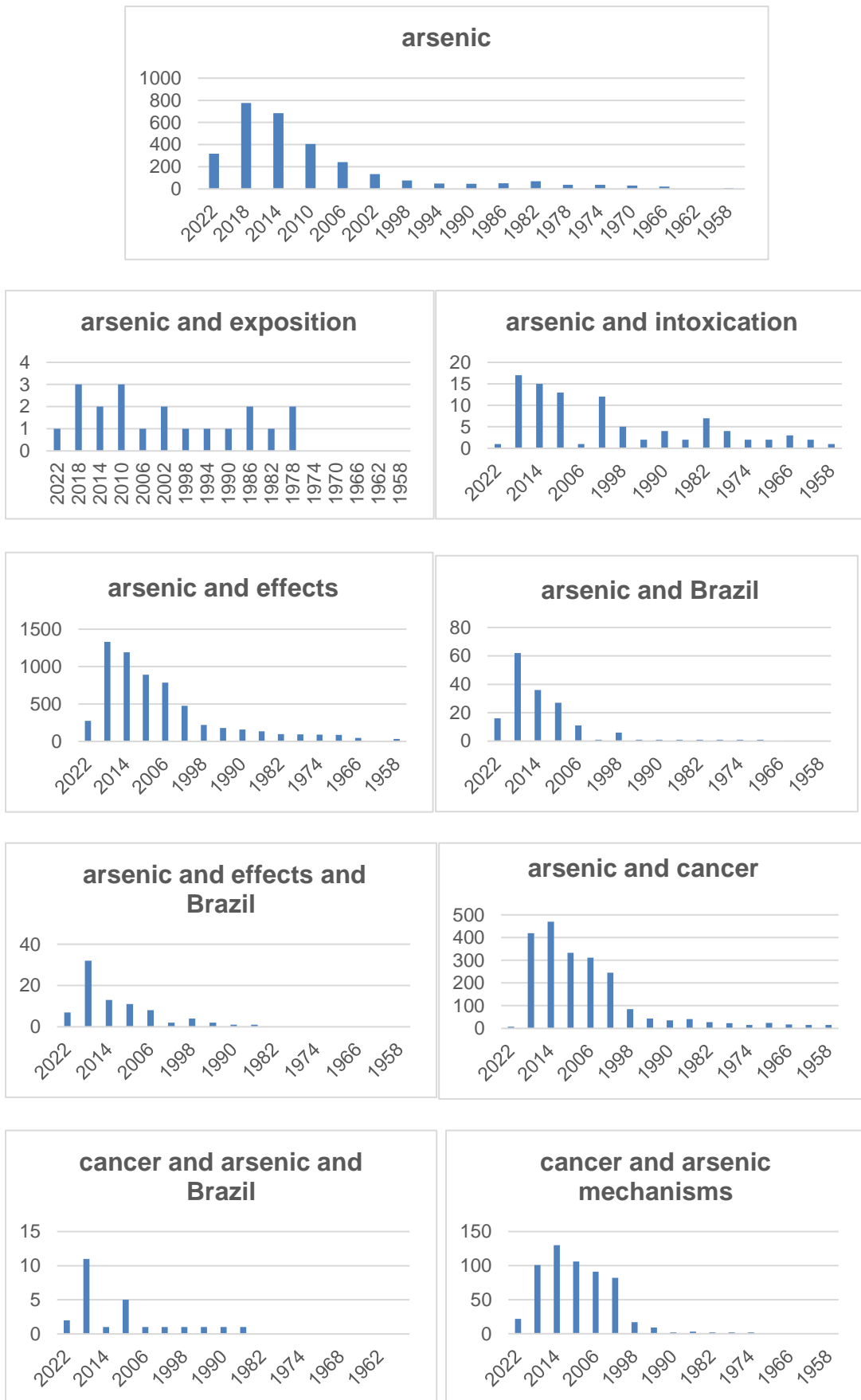


Figura 2 – Dados que envolvem conteúdos de câncer e arsênio por tempo *Fonte: Pubmed*

Abaixo estão descritos os principais mecanismos induzidos por As associados ao desenvolvimento da carcinogênese. São mecanismos diversos e muito complexos, muitos foram descobertos recentemente e ainda não estão bem elucidados.

6.1. Produção de espécies reativas (ROS)

A indução do câncer por As pode estar associada à produção de espécies reativas de oxigênio, por meio de diversos mecanismos. As ROS são produzidas através de diferentes vias metabólicas e são extremamente importantes na manutenção da homeostase, pois participam de processos fundamentais como processos redox, sinalização celular, proliferação e diferenciação celular, além da apoptose. São exemplos de ROS: o ânion radical superóxido, o radical hidroxila, o peróxido de hidrogênio, o oxigênio singlete e o radical peroxila (Martinez et al., 2011).

Martinez et al. (2011) descreve que o sistema fisiológico dispõe de enzimas antioxidantes que metabolizam essas ROS, como a glutatona, a superóxido dismutase e a catalase, podendo assim tolerar uma baixa quantidade dessas espécies. Porém, em altas concentrações de ROS, essas enzimas tornam-se incapazes de eliminá-las, as quais passam a ser tóxicas ao organismo humano, causando danos a proteínas, lipídios, DNA, entre outras estruturas (Martinez et al., 2011).

Estudos feitos em ratos, relatados no artigo de Martinez et al. (2011), demonstram que a exposição ao As pode levar à redução da atividade da glutatona, uma enzima responsável pelo combate às ROS. Conforme artigos revisados pelo autor, essas espécies podem levar a alterações na molécula do DNA por inserção, deleção, metilação e outros tipos de mutações, que se ocorrerem em genes supressores de tumor, aumentam o risco da manifestação do câncer.

Alguns autores, como Liu et al. (2001) e Leslie et al. (2004), afirmam que a entrada do As (V) na célula pode ocorrer por meio da proteína 1 de resistência a múltiplas drogas (MRP1), proteína transportadora da classe ABC que se liga ao ATP. Estudos revisados por Zhao e colaboradores relatam que o As (V) pode penetrar nas células por meio do transportador de fosfato, já que a espécie química do As e o fosfato apresentam a mesma via de transporte.

Medda et al. (2021), relata estudos que afirmam que ingestão de As pode levar a produção de grande quantidade de ROS em diversas células como as endoteliais, vasculares, leucócitos periféricos, células do músculo liso vascular e nas células de pacientes com leucemia linfóide crônica. No interior da célula, o As (V) é reduzido a As (III), por meio formação de um complexo entre a espécie química e a glutathione, o que favorece os processos redox e a formação dessas espécies reativas (Liu et al. 2001; Leslie et al., 2004).

Mais especificamente, essa redução de As (V) a As (III) ocorre pela ação da glutathione S-transferase e/ou pela arsenato redutase (Martinez et al., 2011). A partir de então o semi-metal sofre biotransformação, ou seja, o As (III) sofre metilação por meio da enzima S-adenosilmetionina (SAM), doadora de grupo metil a vários substratos, dando origem a espécies intermediárias como o ácido monometilarsônico (MMA) e o ácido dimetil arsênio (DMA), os quais induzem à produção de ROS, prejudicando os processos de reparo do DNA (Martinez et al., 2011).

Artigos revisados por Martinez et al. (2011) ainda afirmam que o intermediário dimetilarsínico (DMA), pode favorecer a formação peróxido de As dimetilado, um exemplo de ROS que aumenta o potencial carcinogênico. O pulmão é responsável por excretar esse intermediário, o que explica a associação do As com cânceres de pulmão (Medda et al., 2021). Ademais, o DMA também pode levar ao surgimento do câncer de pele, fígado, rim, tireóide e bexiga urinária (Martinez et al., 2011). Hu et al. (2020), sugere que o retículo endoplasmático seja uma das principais fontes de ROS decorrentes desse intermediário.

Os autores Del Razo et al. (2001) e Ali et al. (2016) também relatam a oxidação de As (III) a As (V) por meio da cadeia transportadora de elétrons, além da redução dos sistemas antioxidantes como a glutathione-S-transferase, a catalase e a superóxido dismutase. Ademais, no artigo de Medda et al. (2020) também são descritos outros fatores como a ativação de NADPH oxidase e a consequente liberação do citocromo c, bem como a redução da atividade mitocondrial.

Segundo Tsai et al. (2021), o aumento da atividade de NADPH oxidase consiste no principal mecanismo de produção de ROS induzido pelo As. A NADPH oxidase é uma enzima que catalisa a oxidação de NADH, dando origem a NAD⁺ e peróxido de hidrogênio.

Outros estudos afirmam que a formação de ROS por As é decorrente da inibição da atividade da succinato desidrogenase, proteína que promove o transporte

de elétrons no ciclo de KREBS, além do desacoplamento da fosforilação oxidativa na produção de O₂, a nível mitocondrial, que também favorecer a formação dessas espécies (Hu et al, 2020).

Portanto, o semimetal pode levar a inativação de enzimas e a perda do potencial de membrana mitocondrial, já que a mitocôndria é fonte dessas ROS (Hu et al, 2020). Pesquisas revisadas por Martinez et al. (2011) revelam que o fator de transcrição mitocondrial A (mtTFA) e seus reguladores, como o fator regulatório nuclear-1 (NRF-1) apresentam níveis elevados durante a exposição contínua ao As. Essas alterações, por sua vez, levam ao aumento do potencial mutagênico diretamente ou associado à redução do processo de reparo ao DNA (Martinez et al., 2011).

Kessel et al. (2002) apresenta estudos que afirmam que o tratamento de células híbridas de humano e camundongos com catalase e superóxido dismutase, outras enzimas que atuam como antioxidantes, promove a redução de duas a três vezes do efeito mutagênico causado pela produção de ROS mediada pelo As, o que confirma a associação do mecanismo com o desenvolvimento do câncer.

Além disso, Hu et al. (2020) relata que em altas doses de As, em exposição aguda, o nível de ROS pode não apresentar um aumento significativo. Normalmente, esse aumento é observado principalmente em baixas concentrações do metal, durante a exposição crônica (Hu et al., 2020).

Os mecanismos de indução da produção de espécies reativas por As e alguns efeitos gerados pelo processo, estão descritos na figura 3, incluindo os danos ao DNA, cromossomos, juntamente à inibição dos mecanismos de reparo, os quais serão relatados no próximo tópico.

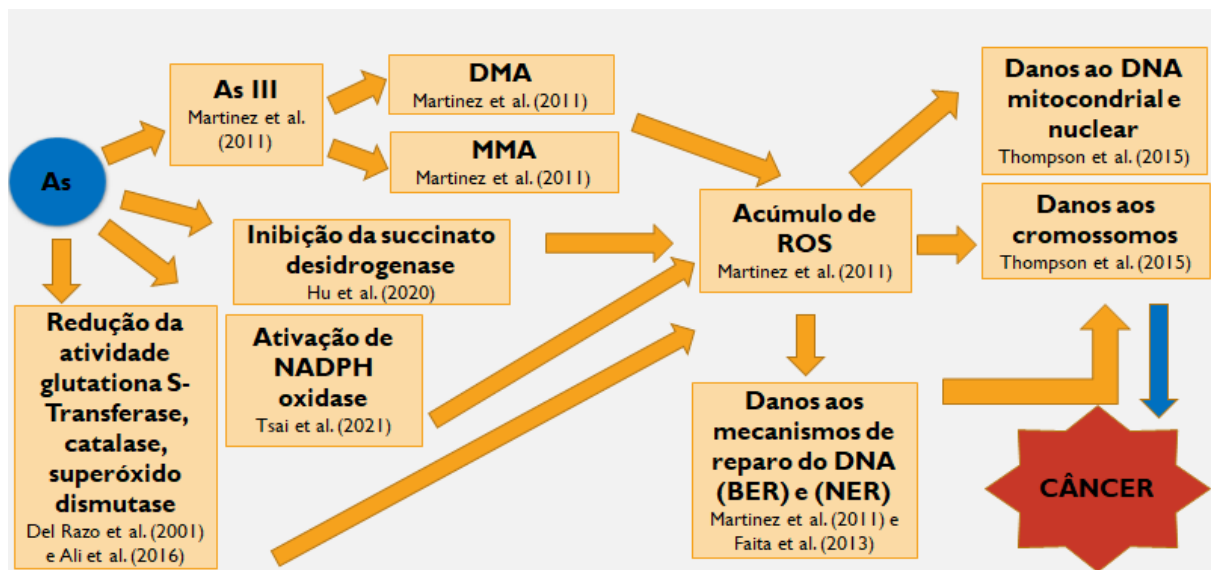


Figura 3 – Produção de espécies reativas induzida por arsênio e seus efeitos

Fonte: Elaboração própria

6.2. Alterações cromossômicas, danos e inibição do reparo do DNA

Thompson et al. (2015) revela em seu artigo que o As provoca danos ao DNA e prejudica seus mecanismos de reparo. Em relação aos processos de reparo, estudos revelam que o As é responsável por inibir um grupo de genes que codificam as enzimas que atuam nos mecanismos de reparo, principalmente, por excisão de base (BER) e nucleotídeo (NER), os quais são fundamentais para reverter danos de DNA (Martinez et al., 2011).

Faita et al. (2013) afirma que BER é responsável pelo reparo do DNA, principalmente, em casos de danos por ROS. E que o prejuízo nos processos de reparo de DNA, principalmente no reparo de quebras de fita de DNA, consiste em um dos principais mecanismos de carcinogênese.

Normalmente, os danos ao DNA estão associados aos processos oxidativos induzidos por As. Além de atingir o DNA mitocondrial, o As também pode acometer DNA nuclear, provocando danos aos cromossomos, por meio de aberrações cromossômicas e trocas de cromátides irmãs (Martinez et al., 2011). Faita et al. (2013) revela que o aumento de aberrações cromossômicas é característico em casos de exposição ao As.

Kligerman e Tennant (2007) afirmam que quando as quebras de DNA ocorrem na fase de síntese do DNA, a replicação ocorre de forma inadequada e induz essas

aberrações cromossômicas, as quais podem ocorrer nas fases G0 ou G1 do ciclo, durante a exposição ao As. Artigos revisados por Lee e Yu (2016), revelam que o As pode aumentar a frequência de micronúcleos, isto é, a formação de outro de núcleo devido a fragmentação do cromossomo. Estudos feitos em amostras de xenoenxerto de câncer mostraram que a tumorigenicidade de células HaCaT está associada ao aumento do número de micronúcleos.

O semimetal também pode favorecer a formação de adutos de DNA, levar a quebras de fita de DNA e afetar as enzimas que participam de sua replicação, como a DNA ligase e a DNA polimerase (Martinez et al., 2011; Lee e Yu, 2016). De acordo com Caldecott (2004), as quebras de fita de DNA podem ocorrer mesmo em baixas concentrações do As e as de fita simples são as mais frequentes. Artigos revisados por Martinez et al. (2011), revelam que quebras de fitas duplas ou simples foram observadas em pulmões de camundongos e, provavelmente, estão relacionadas ao ataque de ROS (ânions superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila) nas bases do DNA e/ou à inibição dos mecanismos de reparo, principalmente por excisão de base.

No artigo de Martinez et al. (2011), também foi descrito o aumento da atividade da DNA polimerase, enzima que adiciona nucleotídeo à extremidade da 3' da fita de DNA, durante a replicação. No Chile foram descritos casos de cópias de DNA modificadas em células escamosas do pulmão em pacientes expostos ao iAs. Também vem sendo observada a redução da concentração de DNA ligases (I e III) em células expostas ao As, inibindo os processos de ligação do DNA na replicação.

Um outro exemplo de dano ao DNA induzido pelo As consiste na metilação do DNA. No estudo de Eckstein et al. (2017), foi relatado um experimento que demonstrou a metilação em 30.530 regiões do DNA, durante a exposição crônica a baixas doses do As. E ao final do teste, após a retirada do As, o processo foi revertido parcialmente, confirmando a indução da metilação pelo semimetal.

Podem ocorrer também modificações em bases do DNA, como a modificação da guanina para 8-oxoguanina (8-OHdG), um marcador de dano induzido por oxidação. Essa modificação é resultado da oxidação da base guanina e, se fixada, pode gerar mutações de conversões de bases do DNA (Chung et al., 2008).

Adutos de DNA oxidado com a modificação em 8-OHdG podem ser encontrados em diversos tecidos em casos de exposição ao As (Chung et al., 2008).

Lee e Yu (2016) revelam que a presença de 8-OHdG, foi observada na urina e no tecido da pele obtidos de pacientes expostos ao As.

6.3. Ativação do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR)

No estudo de Medda et al. (2021) há relatos de que o As pode induzir a fosforilação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), independente da ativação por ligante e aumentar a sua proliferação, o que leva ativação da PI3K/AKT, uma importante via na regulação do ciclo celular, a qual promove a proliferação, síntese proteica e a motilidade das células. A partir dessa sinalização, pode ocorrer a proliferação celular, a progressão do ciclo, a tumorigênese e a angiogênese.

No artigo da autora também é revelado que a sinalização de EGFR, permite que o As promova a ativação das metaloproteinasas 7 e 9, enzimas que promovem a degradação da matriz extracelular, processo que pode levar à tumorigênese. Além disso, o semimetal pode ativar as proteínas quinases da família src, proteínas que favorecem a ativação do EGFR e da via ERK1/2 (quinases reguladas por sinal extracelular) e conseqüentemente a manifestação do câncer. Segundo Simeonova (2002), o EFGR, e as c-Src, bem como as integrinas e as tirosinas fosfatases apresentam grupos sulfidrilas (-SH) que apresentam afinidade com As (III), o que explica a atuação do semimetal por essas vias.

Kim e colaboradores (2020) apresentaram em seu estudo um experimento *in vitro*, em que células foram expostas a arsenito de sódio a 5000 M e a 100 nM durante 24 horas (exposição aguda) e 24 semanas (exposição crônica), respectivamente. Na exposição aguda, as células apresentaram redução na capacidade de desenvolvimento, mudanças na morfologia e aumento de RNAm.

Já na exposição crônica, Kim e colaboradores (2020) relatam que as células apresentaram aumento da expressão de atividade de EGFR, nos níveis de RNA mensageiro e do fator de crescimento TGF- α , além de ser observado aumento na migração celular mesmo na ausência do ligante endógeno. Os autores ainda relatam que a expressão elevada de TGF α e EGFR é característica em cânceres de pulmão e afirma que tanto a exposição aguda quanto a crônica aumentam a expressão do fator de crescimento epidérmico (EFG).

Liu et al. (1996) afirma que o As (III) também é responsável por ativar fatores de transcrição como a proteína ativadora-1 (AP-1), responsável pela regulação da proliferação, crescimento, diferenciação, apoptose e migração celular, além de proto-oncogenes reguladores do fator de crescimento, como c-Jun, c-fos, c-myc, entre outros.

De acordo com Cheikhi et al. (2020), a ativação do EGFR pode alterar a função mitocondrial, aumentar a produção de ROS e conseqüentemente estimular o crescimento e a migração celular. A sinalização do EGFR pode ocorrer na exposição a doses mais baixas do As.

No artigo de Medda et al. (2021) também é descrito que há um aumento nos níveis de EGFR em recém-nascidos, filhos de mães expostas ao As durante a gravidez. Além disso, Li et al. (2007) afirma que em Bangladesh, onde os poços de água possuem alto teor de As, há maior expressão dos fatores de crescimento em amostra de plasma de habitantes da região.

6.4. Ativação das proteínas quinases via mitógeno (MAPK)

Conforme já mencionado, em caso de Leucemia promielocítica, o As pode ser utilizado na forma de trióxido de arsênio como fonte de tratamento. Medda et al. (2021), relata que o composto pode induzir a fosforilação da proteína supressora de tumor PML através de proteínas quinases ativada por mitógeno (MAPK), resultando em apoptose. Porém, a atuação do As em proteínas MAPK, também pode induzir o desenvolvimento do câncer.

Artigos revisados pela autora revelam que essas proteínas quinases apresentam um papel importante na proliferação, diferenciação, transformação e apoptose celular, a partir expressão de genes associados aos membros da família MAPK: a proteína c-Jun N-terminal Kinase (JNK), a proteína p38 e as proteínas quinases reguladas por sinal extracelular (ERKs). Em JNK, normalmente, a ativação ocorre em resposta ao estresse oxidativo, por meio da via de sinalização Rac/Rho/MEK3-4 e pode levar a inibição de crescimento celular e a apoptose. Ao contrário, as ERK atuam na proliferação, diferenciação e transformação celular, ativadas pela sinalização Ras/Raf/Mek.

Ludwig et al. (1998) defende que, além da sinalização de Ras/Raf/Mek, a ativação de p38 induzida por As também pode estimular a via ERK. A p38 é responsável por regular a expressão gênica de vários promotores, atuando no estresse oxidativo, na diferenciação celular e na apoptose.

Li et al. (2002) e He et al (2003) relatam a aplicação de arsenito de sódio nas dosagens de 40 μM e 2 μM em uma linhagem celular epitelial pulmonar (LEC). De acordo com os autores, o estudo comprovou que em baixas doses o semimetal pode atuar na via ERK, estimulando a carcinogênese. Porém, em altas doses, o metal pode atuar via JNK, ativando-a e levando a apoptose, conforme esquematizado na figura 4.

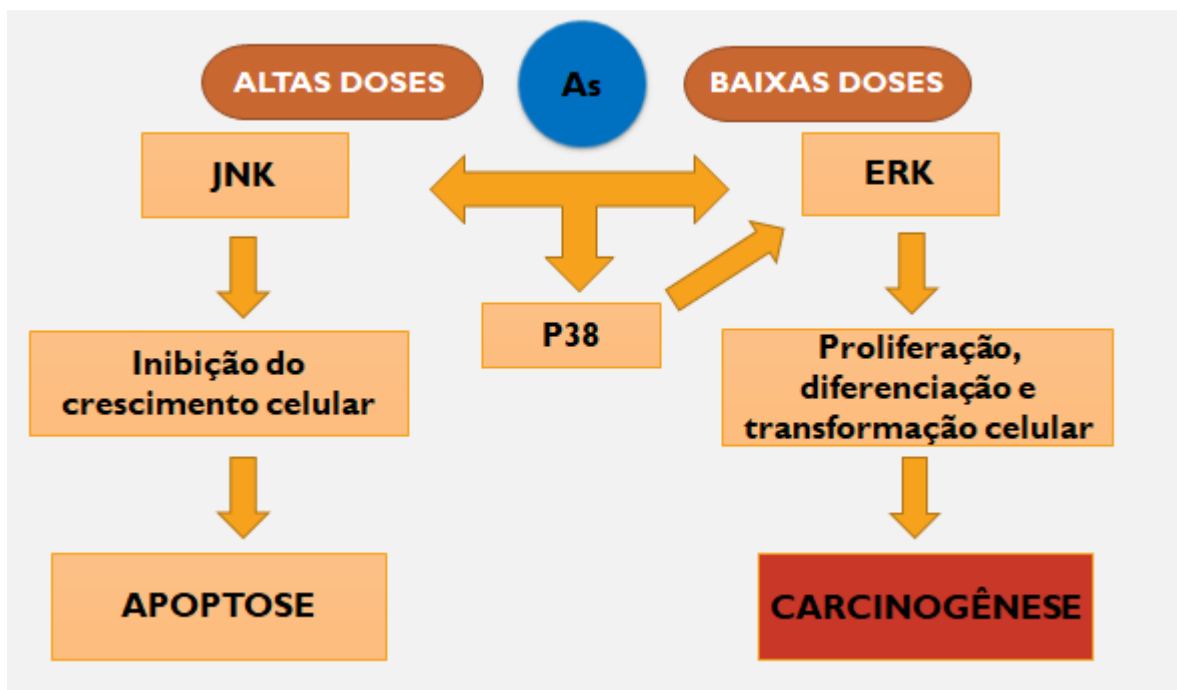


Figura 4 - Atuação do Arsênio via ERK e JNK

Fonte: Adaptado de Medda, et al. (2021)

6.5. Regulação do fator de transcrição NF- κ B

Segundo Mitchell et al. (2016), o fator nuclear Kappa B (NF- κ B) corresponde a um grupo de fatores de transcrição, que são responsáveis pela regulação do sistema imunológico, dos processos de inflamação e podem atuar no desenvolvimento do câncer. Medda et al. (2021) relata que a exposição ao As pode ativar esse fator, por meio de mecanismos ainda controversos, mas há hipóteses de que, em altas concentrações ($> 10 \mu\text{M}$), o As inibe o NF- κ B e em baixas concentrações ($1-10 \mu\text{M}$), ativa o fator. Artigos revisados pelo autor sugerem que a ativação desse fator nuclear depende da dosagem, do tempo de exposição ao semimetal e do tipo celular atingido.

Chen e Shi (2002) também afirmam que o NF- κ B apresenta importantes funções nas células, como a sinalização intracelular, interação entre células, alteração do sinal patogênico primário, mas pode induzir o desenvolvimento da carcinogênese. Normalmente, o NF- κ B encontra-se inibido no citoplasma, mas pode ser transportado até núcleo e atuar como fator de transcrição quando um de seus inibidores (p100, p105, I κ B) sofrem fosforilação por meio dos resíduos de serina e tirosina, seguida de sua degradação. Existem vários fatores extrínsecos que favorecem essa ativação, como exposição a metais tóxicos, estresse, poluentes ambientais, luz ultravioleta, citocinas etc.

Barchowsky et al. (1996), afirma que as ROS induzidas por As também podem levar a ativação do NF- κ B em células endoteliais. Mas, nesse caso, há relatos de que o semi-metal pode ativar o fator independentemente da degradação de seus inibidores (Jaspers et al., 1999).

As vias ERK e JNK induzidas pelo As, também podem estar associadas a regulação de NF- κ B. Huang et al. (2001) descreveu dois experimentos realizados em células-tronco de camundongos que apresentaram resultados em contraste, podendo haver ativação de NF- κ B pela via ERK ou JNK. O estudo feito em camundongo do tipo selvagem e nocaute do gene supressor sek-1 demonstrou que a ativação de NF- κ B induzida por As ocorre independentemente da ativação de p38 e da via ERK, estando associada a JNK. Já no segundo estudo, realizado em células JB6 epidérmicas da pele do camundongo nocaute do gene ERK, a ativação ocorreu via dependente de ERK.

O envolvimento de NF- κ B no processo pode estar associado à AP-1, por meio da indução da secreção de citocinas pró-inflamatórias e promotoras do crescimento, resultando na iniciação da carcinogênese (Germoloc et al., 1996).

6.6. Atuação em metaloproteinases da matriz (MMPs) extracelular

Medda et al. (2021), revela que as metaloproteinases 2 e 9 da matriz estão envolvidas em diversos eventos fisiológicos e patológicos, como a formação de tumor, cicatrização de feridas, implantação trofoblástica, remodelação de tecidos, angiogênese e doenças degenerativas.

De acordo com relatos do artigo de Medda et al. (2021), as MMPs apresentam três domínios: um sítio de ligação ao metal, um resíduo de cisteína que é perdido durante a ativação enzimática e um domínio de ligação ao zinco. A ativação dessas MMPs ocorre após a quebra de ligação de enxofre de zinco e a clivagem da sequência contendo cisteína. Normalmente, são liberadas na forma de proenzimas e após serem ativas regulam processos fisiopatológicos importantes. Elas atuam na degradação e degeneração da matriz extracelular na membrana basal, o que contribui para a invasão das células tumorais. O mecanismo não é bem conhecido, mas Medda e colaboradores (2021) afirmam que a MMP-9 está envolvida na toxicidade do As.

Jimenez et al. (2014) relata que o uso de trióxido de arsênio para tratar células cancerígenas, em casos de Leucemia Linfocítica crônica (LLC), pode levar ao aumento da expressão de MMP-9. Sendo assim, o uso do medicamento pode apresentar efeito contrário, podendo favorecer o desenvolvimento da doença, já que a MMP-9 regula a migração celular e pode inibir a apoptose espontânea.

Segundo Ludwig e colaboradores (1998), o As, em altas concentrações, pode estimular as MMP's, ativando a via ERK e à AP-1, além de induzir a expressão dos protooncogenes c-fos, c-jun, elementos que favorecem o desenvolvimento do câncer. Autores como Hu et al. (2002), Hsu et al. (2000) e Chanda et al. (2006) revelam que há hipóteses de que o sítio do receptor de AP-1 no promotor MMP-9 é ativo por meio da fosforilação de seu domínio via quinase JNK ou há hipermetilação em genes de remodelação da matriz extracelular. Experimentos realizados em unhas de crianças expostas ao As revelam que o semimetal pode desencadear a hipermetilação na região promotora de MMP9 (Cortes et al., 2017).

6.7. Estimulação da proliferação celular

Como já mencionado, altas doses de As podem desencadear a morte celular. Porém, em baixas doses, em casos de exposição frequente, o semimetal pode levar a proliferação celular e a manifestação do câncer. O estudo de Medda et al. (2021), relata que a exposição ao As pode estimular a superexpressão de Aurora A, uma enzima quinase mitótica, que participa de processos de meiose, mitose e proliferação celular.

De acordo com Kollareddy (2008), além da Aurora A, as quinases Aurora B e C, estão envolvidas nos processos de mitose. Então, quando expressas de forma anormal, também podem levar à desregulação da divisão celular, favorecendo o surgimento do câncer. Essas proteínas atuam no controle do centrossoma, entrada mitótica, condensação cromossômica e coordenação dos movimentos cromossômicos (Hegyi e Mehes, 2012) .

Sendo assim, Autores como Vader e Lens (2008), afirmam que anormalidades cromossômicas em linfócitos e em células epiteliais têm sido encontradas em pessoas que habitam as regiões contaminadas por As, as quais podem estar associadas a essa enzima. Além disso, o excesso da Aurora A pode estar associada a diversos eventos, como a formação de tumor, metástase, invasão celular, entre outros característicos da carcinogênese (Trouba et al., 2000).

Além disso, no artigo de Medda et al. (2021) é descrito que essa enzima é responsável por regular a expressão e a inibição da degradação do fator de transcrição E2F1, promovendo seu acúmulo, em contraste com outros estudos. Experimentos em células de leucemia monocítica humana expostas a baixa concentração do As apresentaram um aumento da atividade do proto-oncogene c-myc e desse fator E2F1. Segundo Fang et al. (2020) o E2F1 pode estimular processos de metástase.

O As também pode induzir a proliferação celular por meio do aumento da ativação da proteína AP-1, o que promove a alteração na expressão de diversos genes associados ao crescimento, como c-fos, c-jun e EGR-1. Esse efeito foi observado em células epiteliais humanas e de camundongos e pode estar altamente associado ao surgimento do câncer (Simeonova et al., 2000).

6.8. Estimulação da transformação neoplásica

O As pode induzir transformação neoplásica, um processo que consiste na modificação de uma célula normal para uma célula tumorigênica. (Keyse et al., 1990). Segundo Kim et al. (2012), essa transformação pode ser induzida pela ativação de proteínas do grupo polycomb (PcG), como BMI1 e SUZ12.

Nesse artigo o autor descreveu um experimento em camundongos, que demonstrou o crescimento de tumor em células transformadas, além da ativação dessas proteínas e o aumento da metilação de histonas, após a exposição ao As. Ao final do estudo, verificou-se que a inibição das PcG levou a redução da transformação neoplásica induzida pelo As, comprovando o mecanismo.

A ativação da proteína quinase ativada por mitógeno p38 α , também favorece esse processo. Em 2015, Kim e colaboradores relataram estudos que afirmam que a elevação do proto-oncogene c-Fos, da fosforilação de p38 α , do fator de transcrição CREB, dos elementos CRE, e dos níveis e ativação de AP-1 em células de camundongos, após a exposição a 0,5 μ M de As. Os autores também descrevem que a inibição de p38 α em células BALB/c 3T3, também expostas ao semimetal, levou a redução da ativação dos promotores c-Fos e CREB, comprovando a associação da sua ativação com aumento da transformação neoplásica por essa via.

Estudos revisados por Medda et al. (2021), relataram a presença de integrinas na superfície de células expostas ao As em relação a células SAEC não tratadas com o semimetal. Essas integrinas, normalmente, estão associadas à transformação maligna por diversos mecanismos de sinalização célula-célula. Um artigo revisado pelo autor ainda retrata que outras alterações também foram identificadas, como a inibição da expressão da integrina β 4 presença do As.

Stueckle et al. (2012) demonstrou um estudo em células epiteliais do pulmão humano tratadas com trióxido de arsênio e relata que após cerca de 6 meses as células apresentaram proliferação celular aumentada, formação de colônias, capacidade de invasão e formação de tumor.

Estudos feitos por Takahashi et al. (2002) afirmaram que cerca de 9 de 14 culturas de células de camundongos, expostas ao arsenito de sódio apresentaram crescimento. Em contrapartida, as células não expostas ao semimetal não apresentaram nenhuma alteração. Houve também aumento da expressão de c- myc e c-Ha-ras, proto-oncogenes, principalmente em células que sofreram transformação

neoplásica. Esse aumento indica que esses proto-oncogenes podem induzir o processo durante a exposição ao As. O autor revela que, provavelmente, isso se deve à hipometilação do DNA, aumentando as chances de transformação neoplásica.

Wang et al. (2011) relata que essa hipometilação do DNA pode estar relacionada a redução dos níveis de miR-200s, um grupo de micro RNAs não codificadores que inibem a expressão de certos genes. Essa redução está se deve ao aumento de fatores de transcrição ZEB1 e ZEB2 indutores da transição epitelial mesenquimal (EMT), durante a exposição crônica ao As. Com isso, a atenuação de miR-200s, pode levar a transição epitelial mesenquimal (EMT). Acredita-se que a EMT pode contribuir para a invasão tumoral, à metástase e à tumorigênese, ampliando o potencial de transformação maligna celular.

O aumento dos miR-200s apresenta efeitos protetores. De acordo com Gibbonset et al., (2009), o estímulo da produção desses componentes em células tumorais no pulmão de camundongos, com a expressão do gene KRAS (envolvido na via EFGR) e na presença de p53, bloqueou o processo de EMT, invasão e metástase.

Chen et al. (2018) afirma que o As é capaz de inibir o miRNA-31 e aumentar a expressão da proteína SATB2, muito característica em diversas doenças, inclusive câncer de pulmão. A superexpressão dessa proteína pode estimular à transformação neoplásica, o que foi observado em células epiteliais brônquicas humanas.

De acordo com Medda et al. (2021), a transformação celular também pode ser induzida por As pela via ERK, enquanto a via JNK é inibida. Em artigos revisados pelo autor, foi descrita a presença em excesso de proteínas anti-apoptóticas, como Bcl-x1 e Bcl-2, estimuladas pela via ERK, em células transformadas pela exposição ao As. E as proteínas pró-apoptóticas foram reduzidas, indicando o bloqueio da via JNK e a ativação da via p38 e ERK por ação do As, conforme pode ser observado na figura 4.

A figura 5 descreve resumidamente três vias distintas em que o As pode atuar promovendo a carcinogênese, ou seja, a ativação dos EFGR e a estimulação das via PI3K/AKT/mTOR, fatores que favorecem a proliferação celular, a invasão tumoral, à angiogênese e a transformação neoplásica. Chen e Costa (2018) relatam estudos que afirmam que à PI3K/AKT/mTOR é de extrema importância para a manutenção e fisiologia celular. Tem-se evidências de que desequilíbrios mediados pelo As nessa via podem levar a diversos tipos de cânceres, como câncer de mama, de cólon, pescoço ovário e pulmão.

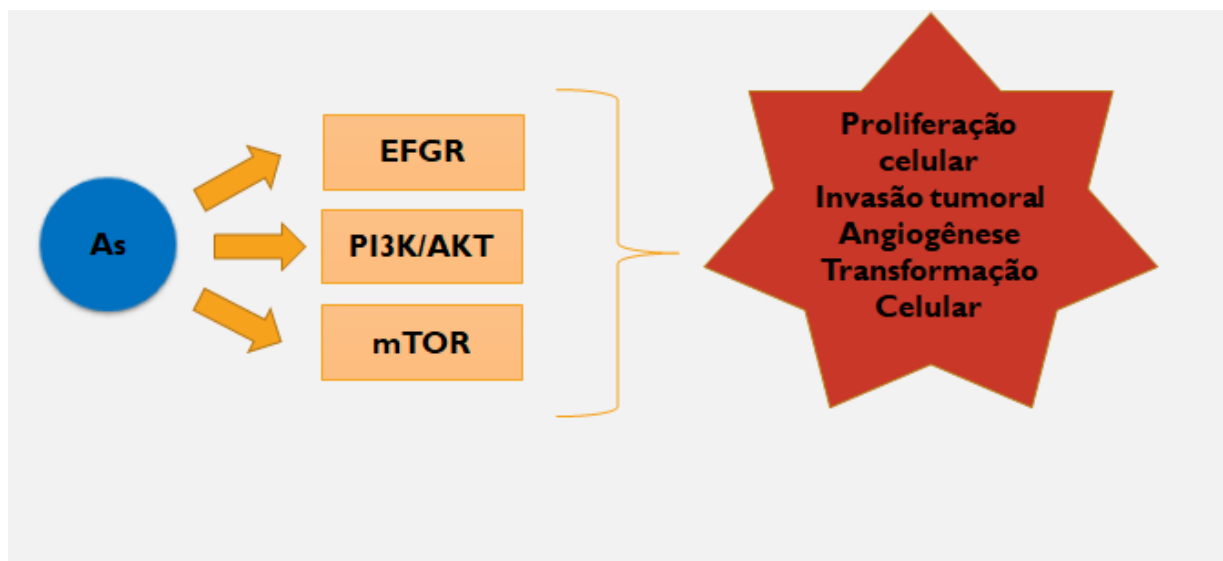


Figura 5- Efeitos do arsênio em três vias distintas, resultando em carcinogênese

Fonte: Adaptado de Medda et al. (2021)

6.9. Desregulação do ciclo celular

De acordo com Sheldon (2017), o ciclo celular é importante para manter o desenvolvimento e a proliferação celular de forma adequada. Zhang (2021) relata que o ciclo celular é regulado por quinases dependentes de ciclina (CDK) e ciclinas correspondentes. Porém, quando desregulado pode levar à proliferação celular descontrolada e até mesmo ao câncer.

Segundo artigos revisados por Medda et al (2021), esse ciclo envolve 4 fases: G1, S, G2 e M e tem-se evidenciado que a exposição crônica ao As pode levar a interrupção do ciclo por um mecanismo ainda não bem definido. Há hipóteses de que o trióxido de arsênio altere a estabilidade dessas quinases dependentes de ciclina, ou pode induzir a inibição da fosforilação da proteína de retinoblastoma (Rb) e das fosfatases cdc25B por meio do bloqueio da atividade de quinases cdk2/6 e cdc2, reguladoras das fases G1 e G2 do ciclo.

Em seu estudo, Sheldon (2017) ainda relata que a parada do ciclo pode estar relacionada à inibição da atividade e expressão do fator de transcrição E2F1 induzida por As. Esse fator de transcrição consiste em um regulador “chave” do ciclo celular,

podendo atuar em genes que codificam proteínas reguladoras do ciclo na fase de transição G1/S e na fase S, do reparo do DNA e da apoptose.

Segundo o autor, a ativação de E2F1 depende da fosforilação da proteína supressora de tumor Rb, já que esse processo inibe a heterodimerização desse fator de transcrição, ativando-o. Já a desfosforilação da proteína permite sua heterodimerização, inibindo sua atividade e conseqüentemente a progressão do ciclo, além do bloqueio do reparo de DNA e progressão do tumor devido à inibição da apoptose.

O As também pode ativar a proteína supressora de tumor p53, a qual muitos autores defendem ser a principal via de sinalização relacionada à toxicidade do As. Estudos afirmam que ao induzir à quebra da fita de DNA, o As estimula o gene supressor de tumor ATM, o qual pode induzir a fosforilação do resíduo de serina 15 da p53, ativando-a e favorecendo seu acúmulo.

Assim, a parada do ciclo celular nas fases G1 e G2 pode ocorrer devido à essa ativação ou pode estar relacionada a indução da proteína de checkpoint GADD45, uma proteína responsável pela inibição de crescimento celular, encontrada em casos de exposição a altas concentrações de As (III). Ademais, a p53 juntamente a atividade do gene ATF3, também pode regular as fosfatases de dupla especificidade da família cdc25, responsáveis pela parada do ciclo na fase S. (Yan et al., 2011; Medda et al., 2021).

6.10. Indução da apoptose

Strasser e colaboradores (2000) afirmam que a apoptose consiste em um processo que leva à morte celular após a chegada de diferentes sinais. É um processo importante e natural que ocorre nos organismos para manter a forma e tamanho adequados por meio da remodelação dos tecidos, porém, o mau funcionamento da apoptose pode levar a proliferação celular anormal e conseqüentemente a manifestação do câncer (Strasser et al., 2000).

O As é citotóxico e cancerígeno, podendo estar associado ao acúmulo de ROS, a liberação de citocromo c da mitocôndria, à disfunção mitocondrial e ativação de caspases, vias que aumentam a morte celular (Medda et al., 2021). Choi et al. (2002) afirma que as ROS induzidas por As podem estar associadas da via mediada pela

proteína quinase B (Akt) e pela ativação da caspase 3 em células com leucemia promielocítica.

Tsai et al. (2021) também afirma que o aumento da atividade de NADPH oxidase e a consequente elevação dos níveis de ROS, induzidos por As, podem levar a formação de adutos de DNA e assim induzir a apoptose. O autor ainda defende que esse processo pode levar a perda da integridade celular e gerar distúrbios vasculares, outras complicações da intoxicação por As.

Como já descrito, a atuação do As via proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) também está relacionada ao processo. Dependendo da dosagem e tempo de exposição ao As a via JNK e p38, pode induzir a apoptose. Medda et al. (2021) relata que a apoptose pode estar relacionada à via JNK, pois o semimetal pode regular positivamente as proteínas pró-apoptóticas como bax, bad, bmf, bim, e negativamente as proteínas anti-apoptóticas bcl-2, bcl-xl e mcl-1.

De acordo com Kim et al. (2008), a indução da apoptose pelo As também pode estar relacionada à regulação positiva do receptor de morte 5 (TRAIL 2 ou DR5). O As pode estimular a expressão do fator de transcrição ATF3, por meio da via JNK e p38. Segundo Shi et al (2021), o ATF3 favorece a apoptose, se ligando diretamente ao promotor DR5 e a proteína Bcl-xl, regulando positivamente o primeiro e negativamente o segundo, respectivamente.

Porém o mecanismo ainda é controverso para alguns autores. Tang et al. (2021), em contraposição, defende que o aumento da expressão e a fosforilação da proteína bcl-2 induzido pelo As corresponde a um dos principais processos de estimulação à apoptose. O autor relata que o As promove uma regulação positiva de bcl-2, além do seu acúmulo a nível nuclear, a condensação de cromatina e a fragmentação do DNA durante a apoptose.

Artigos revisados por Medda et al (2021) alegam que pode haver uma associação entre As e os receptores de morte TNFR, porém o mecanismo ainda é controverso. Esses receptores apresentam domínios de morte e domínio de ligação com caspases, a partir disso as caspases podem ser ativadas e induzir a apoptose. O autor ainda relata estudos que defendem que p53 também pode ter envolvimento na indução de apoptose por As, mas o mecanismo não está bem elucidado.

Como pode-se perceber, a parada do ciclo celular e os processos de apoptose podem apresentar resultados contrários ao desenvolvimento do câncer, já que inibem a proliferação celular. Logo, correspondem a mecanismos protetivos, os quais podem

ser utilizados em formas terapêuticas, futuramente, assim como o trióxido de arsênio. Desde que novos medicamentos à base de As sejam formulados em dosagem adequada e a utilização seja feita no período correto, de acordo com a prescrição médica.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou a descrição dos diversos mecanismos mediados por As que podem levar à carcinogênese, os quais apresentam alvos terapêuticos importantes que podem servir como base para o desenvolvimento de novas formas terapêuticas para o tratamento da intoxicação por As e, principalmente, do câncer. Porém, ainda há uma enorme complexidade e muitas questões em aberto acerca do tema, sendo necessária a realização de estudos futuros que possam eliminar essas lacunas e controvérsias.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BAKER, Beth A.; MD, MPH; CASSANO, Victoria A. MD, MPH; MURRAY, Carolyn MD. **Arsenic exposure, assessment, toxicity, diagnosis and management.** Journal of Occupational and Environmental Medicine, vol. 60, n. 12, p 634-639, 2018.

BENBRAHIM-TALLAA, Lamia; WAALKES, Michael P. **Inorganic arsenic and human prostate cancer.** Environmental Health, vol. 116, n. 2, p. 158-164, 2008.

BJORKLUND, Geir; OLIINYK, Petro; LYSIUK, Roman; RAHAMAN, Md. Shiblur; ANTONYAK, Halina; LOZYNSKA, Iryna; LENCHYK, Larysa; PEANA, Massimiliano. **Arsenic poisoning: general aspects and chelating agents.** Toxicology Archives, vol. 94, p. 1879-1897, 2020.

BLAISE, G.; VANHOOTEGHEM, O.; BRASSINNE, M. **Arsenic poisoning: how and why to diagnose it.** Medical Journal of Liege, v. 62, n. 2, p. 94-96, 2007.

CASANOVAS-TALTAVULL, Teresa et al. **Patient with hepatocellular carcinoma related to previous acute arsenic poisoning and occult HBV: epidemiological, clinical and therapeutic results after 14 years of follow-up.** World Journal of Gastroenterology, vol. 12, n. 12, p. 1972-1974, 2006.

CHEIKHI, Amin et al. **Arsenic stimulates the myoblast mitochondrial epidermal growth factor receptor to impair myogenesis.** Toxicological Science, vol. 176, no. 1, p. 162-174, 2020.

CHEN, Amy Yuntzu-Yen; OLSEN, Thomas. **Chrome copper arsenate treated wood: a potential source of arsenic exposure and toxicity in dermatology.** International Journal of Women's Dermatology, v. 2, n.1, p. 28-30, 2016.

CHEN, Qiao Yi; COSTA, Max. **PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and the biphasic effect of arsenic on carcinogenesis.** Molecular Pharmacology, vol. 94, n.1, p. 784-792, 2018.

CHEN, Qiao Yi et al. **Role of miR-31 and SATB2 in arsenic-induced transformation of malignant BEAS-2B cells.** Molecular Carcinogenesis, vol. 57, n.8, p. 968-977, 2018.

CO, Abernathy et al., **Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues.** Environmental Health Perspectives, vol. 107, n. 7, p.593-597, 1999.

COL, M.; COL, C.; SORAN, UM.; SAYALI BS.; OZTURK, ES. **Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer.** Environmental Health Perspective, v. 107, no. 8, p. 687-689, 1999.

D'OLERON, Lianne; MOREIRA, Nathalia Vieitez Rodrigues; SILVA, Leorik Pereira; SOBRAL, Ana Paula Veras. **Expression of metalloproteinase 9 in oral squamous cell carcinoma.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery and Traumatology, v. 13, no. 4, p. 89-94, 2013.

ECKSTEIN, Meredith; REA, Matthew; FONDUFE-MITTENDORF, Yvonne N. **Transient and permanent changes in DNA methylation patterns in the epithelial-mesenchymal transition mediated by inorganic arsenic.** Pharmacology and Applied Toxicology, vol. 331, p.6-17, 2017..

FAITA, Francesca; CORI, Liliana; BIANCHIE, Fabrizio, ANDREASSI, Maria Grazia. **Arsenic-Induced Genotoxicity and Genetic Susceptibility to Arsenic-Related Pathologies.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 10, no. 4, p. 1527-1546, 2013.

FANG, Zejun; LIN, Min; LI, Chunxiao; LIU, Hong; GONG, Chaoju. **A comprehensive review of the roles of E2F1 in colon cancer.** American Journal of Cancer Research, v. 10, no. 3, p. 757-768, 2020.

FERLAY, J.; COLOMBET, M.; SOERJOMATARAM, I.; MATHERS, C.; PARKIN, DM.; PINEROS, M.; ZNAOR, A.; BRAY, F. **Estimating global cancer incidence and mortality in 2018: sources and methods from GLOBOCAN.** International Journal of Cancer, v.144, n. 8, p. 1941-1953, 2018.

FIGUEIREDO, Bernardino Ribeiro; BORBA, Ricardo Perobelli; ANGÉLICA, Rômulo Simões. **Arsenic in Brazil and Human Exposure.** Medical Geology in Brazil, p. 64-70, 2005.

GONZALES-CORTES, Tania; RECIO-VEGA, Rogelio; LANTZ, Roberto Clark; CHAU, Binh T. **DNA methylation of extracellular matrix remodeling genes in children exposed to arsenic.** Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 329, p. 140-147, 2017.

HEGYI, Katalin; MEHES, Gabor. **Mitotic failures in cancer: Aurora B kinase and its potential role in the development of aneuploidy.** Journal of Research in Pathology and Oncology, v. 18, no. 4, p. 761-769, 2012.

HUANG, Hsin-Wei; LEE, Chih-Hung; YU, Hsin-Su. **Arsenic-Induced Carcinogenesis and Immune Dysregulation.** International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 16, n.15, p.2746-2753, 2019.

HU, Yuxin; LI, Jin; LOU, Bin; WU, Ruirui; WANG, Gang; LU, Chunwei; WANG, Huihui; PI, Jingbo; XU, Yuanyan. **The Role of Reactive Oxygen Species in Arsenic Toxicity.** Biomolecules, v. 10, no. 2, p. 240-270, 2020.

JAAFAR, R. et al. **Skin cancer caused by chronic arsenic poisoning - report of three cases.** Malaysian Medical Journal, v. 48, n.1, p. 86-92, 1993.

JIMÉNEZ, Irene Amigo et al. **Arsenic trioxide-induced gene expression profile in chronic lymphocytic leukemia cells reveals a central role of heme oxygenase-1 in apoptosis and matrix metalloproteinase-9 regulation.** Oncotarget newspaper, v. 7, no. 50, p. 83359-83376, 2016.

KANAPATIPILLAI, Mathumai. **Cancer treatment associated with aggregation of p53 mutants**. *Cancers*, v. 10, no. 6, p.154, 2018

KATO, Lilian Seiko; FERNANDES, Elisabete A. De Nadai; RAAB, Andrea; BACCHI, Marcio Arruda Bacchi; FELDMANN, Joerg. **Arsenic and cadmium contents in Brazilian rice from different origins can vary by more than two orders of magnitude**. *Food Chemistry*, vol. 286, p. 644-650, 2019.

KHAN, Khalid M.; CHAKRABORTY, Rishika; BUNDSCHUUH, Jochen; BHATTACHARYA, Prosun; PARVEZ, Farouk. **Health effects of arsenic exposure in Latin America: an overview of the last eight years of research**. *Science of the Total Environment*, v. 710, 2020.

KESSEL, Maris; LIU, Su Xian; XU, An; SANTELLA, Regina; HEI, Tom K. **Arsenic induces oxidative DNA damage in mammalian cells**. *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 8, n. 301, p. 234-235, 2002.

KIM, Christine; STATES, J. Christopher; CERESA, Brian P. **Chronic and acute exposure to arsenic increases EGFR expression through distinct molecular mechanisms**. *In vitro toxicology*, vol. 67, 2020.

KIM, Hong-Gyum; KIM, Dong Joon; LI, Shengqing; LEE, Kun Yeong; LI, Xiang; BODE, Ann M; DONG, Zigang. **Polycomb (PcG) proteins, BMI1 and SUZ12, regulate arsenic-induced cellular transformation**. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 38, p.1920-1928, 2012.v

KIM, Hong Gyum; SHI, Chengcheng; BODE, Ann M.; DONG, Zigang. **p38 α MAPK is required for arsenic-induced cellular transformation**. *Molecular Carcinogenesis*, vol. 55, no.5, p. 910-917, 2016.

KLEIN, Diana. **The Tumor Vascular Endothelium as a Decision Maker in Cancer Therapy**. *Frontiers in Oncology*, vol. 8, p.367-377, 2018.

KOLLAREDDY, Madhu; DZUBAK, Petr; ZHELEVA, Daniella; HAJDUCH, Marian. **Aurora kinases: structure, functions and their association with cancer**. *Biomedical Articles*, v. 152, n.1, p. 27-33 2008.

KUCHARSKI, Juliane Ventura Lima. **A toxicidade do arsênio em organismos aquáticos**. *Dissertação (Mestrado em Fisiologia Animal Comparada) - Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2006*.

LEE, Chih-Hung; YU, Hsin-Su. **Role of mitochondria, ROS and DNA damage in arsenic-induced carcinogenesis**. *Frontiers in Academic Bioscience*, v. 8, no. 2, p.312-320, 2016.

LEONARDI, Nicolas; GILLIGAN, Gerardo Marcelo; PANIC, Luis René; **Oral squamous cell carcinoma associated with arsenic exposure: a case series from Argentina**. *International Journal of Dentistry*, v. 14, no. 4, p. 596-601, 2020.

LI, Dasheng; AN, Dong; ZHOU, Yunsu; LIU, Jie; WAALKES, Michael P. **Current Status and Prevention Strategy for Coal-Arsenic Poisoning in Guizhou, China.** Journal of Health, Population and Nutrition, v. 24, no. 3, p. 273-276, 2006.

LI, Lingzhi; BI, Zhuoyue; WADGAONKAR, Priya; LU, Yongju; ZHANG, Qian; FU, Yao; THAKUR, Chitra; WANG, Li; CHEN, Fei. **Metabolic and epigenetic reprogramming in arsenic-induced cancer stem cells.** Seminars in Cancer Biology, vol. 57, p. 10-18, 2019.

LUDWIG, Stephan et al. **Stress-Inducing Arsenite Activates Mitogen-Activated Protein Kinases Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 via a MAPK 6/p38-dependent kinase pathway.** Cell Biology and Metabolism, vol. 273, n. 4, p. 1917-1922, 1998.

MARCINIAK, Wojciech et al. **Blood arsenic levels and the risk of familial breast cancer in Poland.** International Journal of Cancer, vol. 146, n. 10, p. 2721-2727, 2020.

MARIS, Kessel et al. **Arsenic induces oxidative DNA damage in mammalian cells.** Molecular and cellular biochemistry, vol. 301, n. 8, p. 234-235, 2002.

MARTINEZ, Victor D.; VUCIC, Emily A.; ADONIS, Martha; GIL, Lionel; LAM, Wan L. **Biotransformation of arsenic as a cancer-promoting factor by inducing DNA damage and disrupting repair mechanisms.** International Molecular Biology, 2011.

MATAVELI, Lidiane Raquel Verola; BUZZO, Marcia Liana; ARAUZ, Luciana Juncioni; CARVALHO, Maria de Fátima Henriques; ARAKAKI, Edna Emy Kumagai; MATSUZAKI, Richard; TIGLEA, Paul. **Determination of Total Arsenic, Cadmium and Lead in Brazilian Rice Samples Using ICP-MS.** Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2016.

MEDDA, Nandita; KUMAR, Subrata; MAITI, Smarajit. **Different signaling mechanisms related to arsenic in cell proliferation, apoptosis and neoplastic transformation.** Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 208, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Toxicologia e Câncer.** Portal do Governo Brasileiro. Publicado em 18 de Agosto de 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/toxicologia-e-cancer#:~:text=Tipo%20da%20exposi%C3%A7%C3%A3o,anos%20ou%20toda%20a%20vida>). Acesso em 03 dez 2021

MINISTÉRIO DO TRABALHO. **Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional.** Governo Federal. Publicado em 8 de junho de 1978. Disponível em: https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/composicao/orgaos-especificos/secretaria-de-trabalho/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/normas-regulamentadoras/nr-07_atualizada_2020.pdf. Acesso em 06 Dez 2021.

MITCHELL, Simon; VARGAS, Jesse. HOFFMANN, Alexander. **Signaling through the NFκB system.** Wiley Journal of Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, v.8, n. 3, p. 227-241, 2016.

NUÑES, Oliver; FERNÁNDEZ-NAVARRO, Pablo; MARTIN-MENDEZ, Ivan; BEL LAN, Alejandro; LOCUTURA, Juan F.; LOPEZ-ABENTE, Gonzalo. **Soil arsenic and chromium levels and cancer mortality in Spain**. Environmental Science and Pollution Research, v.23, p.17664-17675, 2016.

NURCHI, V.; DJORDJEVIC, B.; CRISPONI, G.; ALEXANDER, J.; BJORKLUND, G.; AASETH, J. **Arsenic Toxicity: Molecular Targets and Therapeutic Agents**. Biomolecules, v. 10, no. 2, p. 235-251, 2020.

PADRON, Carlos Hernandez et al. **Newly diagnosed promyelocytic leukemia. Treatment with in-house produced arsenic trioxide (Arsenin®)**. Cuban Journal of Hematology, Immunology and Hemotherapy, v. 30, no. 4, p. 346-359, 2014.

RATNAIKE, RN. **Acute and chronic arsenic toxicity**. Journal of Graduate Medical, v. 79, p. 391-396, 2003.

REN, Xuefeng; MCHALE Cliona M.; SKIBOLA, Christine F.; SMITH, Allan H.; SMITH Martyn T.; ZHANG, Luoping. **An emerging role for epigenetic dysregulation in arsenic toxicity and carcinogenesis**. Environmental Health Perspectives, v. 119, n.1, p. 11-19, 2011.

SAWANA, Norie. **Arsenic Intake and Cancer - From the Perspective of Epidemiological Studies**. Japanese Hygiene Magazine, v. 73, no. 3, p. 265-268, 2018.

SHELDON, Lynn A. **Inhibition of E2F1 activity and cell cycle progression by arsenic via retinoblastoma protein**. Cell cycle, v. 16, no. 21, p. 2058-2072, 2017.

SHI, Qiwen; HU, Bei; YANG, Chen; ZHAO, Lan; WU, Jing; IQ, Nan. **ATF3 Promotes Arsenic-Induced Apoptosis and Regulates Opposite Expression of DR5 and Bcl-xL in Human Bronchial Epithelial Cells**. International Journal of Molecular Science, v. 22, no. 8, p. 4223-4237, 2021.

SILVA, Barbara V.; HORTA, Bruno A. C.; ALENCASTRO, Ricardo Bicca; PINTO, Angelo C. **Protein kinases: structural characteristics and chemical inhibitors**. New Chemistry, vol. 32, no. 2, p. 453-462, 2009.

SIMEONOVA, Petia P. et al. **Arsenic mediates cell proliferation and gene expression in bladder epithelium: association with activation of protein-1 transactivation**. Cancer Research, vol. 60, no. 13, p 3445-3453, 2000.

SIMEONOVA, Petia P.; WANG, Shiyi; HULDERMAN, Tracy; LUSTER, Michael I. **c-Src Dependent Activation of the Epidermal Growth Factor Receptor and Arsenic Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway**. Journal of Biological Chemistry, vol. 277, no.4, p. 2945-2950, 2002.

SOUZA, Annaliza Carvalho Meneguelli; ALMEIDA, Marcelo Gomes; PESTANA, Inácio Abreu; SOUZA, Cristina Maria Magalhães. **Arsenic Exposure and Effects on**

Humans: A Mini-Review in Brazil. Files of Environmental Contamination and Toxicology, v. 76, p. 357-365, 2019.

STUECKLE, Todd A. et al. **Chronic occupational exposure to arsenic induces carcinogenic gene signaling networks and neoplastic transformation in human lung epithelial cells.** Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 261, no. 2, p. 204-216, 2012.

TAKAHASHI, Masayuki; BARRETT, J. Carl; TSUTSUI, Takeki. **Transformation by inorganic arsenic compounds of normal Syrian hamster embryo cells into a neoplastic state in which they become anchorage-independent and cause tumors in newborn hamsters.** International Journal of Cancer, vol. 99, no. 5, p. 629-634, 2002.

THOMPSON, Benjamin C.; HALLIDAY, Gary M.; DAMIAN, Diona L. **Nicotinamide improves the repair of DNA damage induced by arsenic and ultraviolet radiation in HaCaT keratinocytes and ex vivo human skin.** Plos One Magazine, 2015.

TIFFON, Celine. **The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease.** International Journal of Molecular Science, v. 19, no. 11, p. 3425-3444, 2018.

TORIC, Jelena; ANTONUCCI, Laura; KARIN, Michael. **Targeting inflammation in cancer prevention and therapy.** Cancer, Prevention and Research, v.9, n. 12, p. 895-905, 2016.

TROUBA, Kevin J.; WAUSON, Eric M; ROSEANN, L. Vorce. **Sodium Arsenite-Induced Dysregulation of Proteins Involved in Proliferative Signaling.** Toxicology and Applied Pharmacology, vol. 164, no. 2, p. 161-170, 2000.

WANG, Zhishan et al. **Reversal and prevention of arsenic-induced malignant transformation of human bronchial epithelial cells by microRNA-200b.** Toxicological Sciences, vol. 121, no. 1, p. 110-122, 2011.

WUNSCH-FILHO, V.; MONCAU, JE.; MIRABELLI, D.; BOFFETA, P. **Occupational risk factors for lung cancer in São Paulo, Brazil.** Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, v. 25, no. 2, p.118-124, 1998.

XIONG, Xilin; LI, Yang; LIU, Ling; IQ, Kai; ZHANG, Chi; CHEN, Yueqin; FANG, Jianpei. **Arsenic trioxide induces cell cycle arrest and affects Trk receptor expression in human neuroblastoma SK-N-SH cells.** Biological Research, vol. 51, 2018.

Xue J, Zartarian V, Wang SW, Liu SV, et al. **Probabilistic modeling of dietary arsenic exposure and dose and evaluation with 2003-2004 NHANES data.** Environ Health Perspect 2010; 118:345–350.

YAN, Wesheng et al. **The mutant p53 protein is targeted by arsenic for degradation and plays a role in arsenic-mediated growth suppression.** Molecular Basis of Disease, v. 286, n. 20, p. 17478-17486, 2011.

ZHAO, Fj; MA, JF; MEHARG, AA; MCGRATH, SP. **Arsenic uptake and metabolism in plants**. Tansley Review, v. 181, p. 777-794, 2008.

ZHANG, Zhi-Hui et al. **ROS-mediated genotoxic stress is involved in NaAsO₂-induced cell cycle arrest, increased stemness and chemoresistance of prostate cancer cells in a p53-independent manner**. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 206, 2021.