



ARTIGO ORIGINAL

Exposição ao arsênio e risco de câncer de pele (melanoma e não melanoma): revisão sistemática e metanálise^{☆,☆☆}



Lijiao He , Meiying Wei , Qikui Yang , Yun Huang  e Zuyuan Wei *

Departamento de Dermatologia, Wenshan Zhuang and Miao Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenshan, China

Recebido em 9 de julho de 2024; aceito em 24 de novembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Arsênio;
Carcinoma
basocelular;
Carcinoma
espinocelular;
Melanoma;
Metanálise;
Revisão sistemática

Resumo

Fundamentos: O arsênio, reconhecido como substância potencialmente letal e cancerígena, tem sido associado ao risco aumentado de câncer de pele; entretanto, os resultados têm sido inconsistentes. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da exposição ao arsênio no risco de câncer de pele (incluindo melanoma e não melanoma) por meio de metanálise dos dados disponíveis.

Objetivos: Avaliar o risco de câncer de pele pela exposição ao arsênio.

Métodos: Buscas foram realizadas em bases de dados como PubMed, Web of Science, Embase e CNKI (até 10 de junho de 2024). A razão de chances (OR, *odds ratio*) combinada e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados usando o modelo de efeitos aleatórios. Análises de subgrupos foram realizadas considerando o tamanho da amostra, centros de estudo, regiões dos EUA, vias de exposição ao arsênio e métodos de mensuração.

Resultados: Foram incluídos 12 artigos no total, abrangendo 48.003 participantes. Os resultados indicaram associação entre a exposição ao arsênio e o risco de câncer de pele (OR = 1,51; IC95% 1,26-1,80). Especificamente, a OR foi de 1,52 (IC95% 1,06-2,17) para melanoma, 1,64 (IC95% 1,16-2,32) para carcinoma espinocelular e 1,36 (IC95% 1,04-1,77) para carcinoma basocelular. As análises de subgrupos também revelaram associação entre a exposição ao arsênio e o câncer de pele nos EUA (OR = 1,52; IC95% 1,25-1,87). Tanto a ingestão quanto a inalação do arsênio mostraram tendência ao risco aumentado de câncer de pele.

Limitações do estudo: Uma importante limitação deste estudo é o grau de heterogeneidade, e outra é decorrente do número limitado de artigos de pesquisa disponíveis.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501161>

☆ Como citar este artigo: He L, Wei M, Yang Q, Huang Y, Wei Z. Arsenic exposure and risk of skin cancer (melanoma and non-melanoma): A systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2025;100:501161.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Wenshan Zhuang and Miao Autonomous Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenshan, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: 2632645497@qq.com (Z. Wei).

Conclusão: Esta metanálise indica que a exposição ao arsênio pode estar associada ao risco elevado de câncer de pele. Pesquisas prospectivas adicionais são necessárias para verificar a associação entre a exposição ao arsênio e a incidência de câncer de pele, abrangendo tanto o melanoma cutâneo maligno quanto o câncer de pele não melanoma.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier Espanha, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Os cânceres de pele podem ser categorizados em dois grupos principais: melanoma e câncer de pele não melanoma (CPNM). O CPNM, predominantemente composto por carcinoma espinocelular (CEC) e carcinoma basocelular (CBC), é o câncer mais comumente identificado, representando aproximadamente 1/3 de todos os tumores malignos diagnosticados globalmente a cada ano.^{1,2} O CBC representa quase 80% de todos os casos de CPNM detectados a cada ano,³ e o CEC representa os 20% restantes.^{4,5} O melanoma, um tipo agressivo de câncer de pele que surge dos melanócitos, representa menos de 5% de todos os casos de câncer de pele, mas representa uma ameaça substancial. Se não tratado, o melanoma, responsável por 75% de todas as mortes relacionadas ao câncer de pele, tem a capacidade de enviar metástases para diferentes áreas do corpo.^{6,7} Coletivamente, o melanoma e o CPNM representam substancial ônus econômico e de saúde, que deverá continuar aumentando no futuro.

O arsênio tem sido usado como medicamento (solução de Fowler) para o tratamento de sífilis, malária e psoríase nos últimos dois séculos.⁸ Entretanto, após 30 anos de tratamento, os pacientes desenvolveram múltiplos cânceres de pele.⁹ Pesquisas subsequentes demonstraram progressivamente que a exposição crônica de longo prazo ao arsênio pode resultar em uma variedade de cânceres, incluindo câncer de pele, pulmão,^{10,11} e, em menor extensão, câncer de fígado, rim e bexiga.^{12–14} Consequentemente, muitos medicamentos contendo arsênio foram restringidos ou eliminados completamente. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classifica o arsênio como carcinógeno humano do Grupo I.¹⁵ No entanto, o arsênio é comumente encontrado no solo, em sedimentos e águas subterrâneas, ocorrendo naturalmente ou como resultado de atividades humanas, como preparação de alimentos, processos industriais, mineração e uso de pesticidas. Os seres humanos podem ser expostos ao arsênio por diversas vias.¹⁶ De acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), o nível de arsênio na água potável não deve exceder 10 µg/L.¹⁷ Entretanto, essa diretriz é frequentemente aumentada para 50 µg/L em vários países em desenvolvimento.¹⁸ Globalmente, mais de 100 milhões de indivíduos correm o risco de consumir níveis de arsênio acima de 50 µg/L na água potável.¹⁹ A exposição alimentar média ao arsênio inorgânico (iAs) varia de 0,1 a 3,0 µg/kg por dia na Europa, Ásia e EUA.²⁰ A avaliação de risco do *National Research Council* (NRC) de 2001 sugere que mesmo a exposição a concentrações mais baixas de arsênio representa risco relativamente alto de câncer.²¹

Pesquisas extensas foram conduzidas sobre a associação entre exposição ao arsênio e CPNM.^{22–28} Várias investigações

epidemiológicas estabeleceram associação entre exposição ao arsênio e probabilidade aumentada de desenvolver CPNM em diferentes locais, como Taiwan, México, Bangladesh e Chile.^{29–31} Pesquisas em Taiwan^{31,32} revelaram relação dose-resposta significativa para essa associação, enquanto outros estudos não observaram tal efeito.^{23,25,26,28} Por outro lado, pesquisas sobre a associação potencial entre melanoma e exposição ao arsênio resultaram em descobertas divergentes.^{22,33–38} Embora alguns estudos indiquem possível associação entre exposição ao arsênio e probabilidade aumentada de desenvolver câncer de pele, a natureza definitiva dessa ligação ainda é debatida. Para investigar essa associação potencial de maneira mais completa, uma metanálise foi realizada para revisar sistematicamente os dados existentes sobre a exposição ao arsênio e sua associação ao câncer de pele, abrangendo casos de melanoma e não melanoma.

Métodos

Protocolo

A metanálise foi registrada na plataforma PROSPERO (CRD42024556618) e seguiu as diretrizes PRISMA para relatórios completos.³⁹ O **Apêndice Suplementar 1** contém a lista de verificação PRISMA. A aprovação do comitê de ética em pesquisa institucional não foi necessária para este estudo, pois consistiu em revisão sistemática e metanálise da literatura existente.

Estratégia de busca bibliográfica

Dois pesquisadores, Li Jiao He e Mei Ying Wei, realizaram buscas individuais nos bancos de dados PubMed, Embase, Web of Science, Biblioteca Cochrane e CNKI (desde 10 de junho de 2024). Termos-chave como arsênio, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma foram empregados. A expansão da busca foi conduzida utilizando termos MeSH no banco de dados PubMed, como Melanoma Maligno, Arsênio-75, Carcinoma Epidermoide e Úlcera de Roedor. Não houve limitações de idioma ou tempo na estratégia de busca. Cada autor conduziu revisão independente de todos os títulos e selecionou resumos relevantes, enquanto artigos duplicados e não relacionados foram excluídos. As decisões finais sobre inclusão ou exclusão de estudos foram tomadas por consenso. A análise incluiu estudos que examinaram a associação entre exposição ao arsênio e câncer de pele, abrangendo melanoma e não melanoma (estratégias de busca específicas são complementadas no **Apêndice Suplementar 2**).

Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios para inclusão de estudos foram definidos como: 1) desenho de estudo de caso-controle ou coorte prospectiva; 2) estudos envolvendo populações com melanoma, CBC, CEC ou grupos controle correspondentes; 3) documentação do histórico de exposição ao arsênio; 4) disponibilidade de IC95% ou dados suficientes para calcular OR ou riscos relativos (RR) para os desfechos do estudo.

Os critérios de exclusão para este estudo incluíram: 1) dados ou resultados insuficientes; 2) estudos não comparativos, experimentos *in vitro*, experimentos com animais, relatos de caso, mecanismos de ação, resumos de conferências, cartas, revisões e opiniões de especialistas; e 3) indivíduos sem diagnóstico de câncer de pele.

Extração de dados

Dois pesquisadores revisaram a literatura de maneira independente com base nos critérios de inclusão e exclusão e coletaram os dados com formulário padronizado para extração de informações. Os dados obtidos foram verificados por ambos os pesquisadores, e as inconsistências foram abordadas por um terceiro especialista. Cada estudo forneceu os seguintes detalhes: 1) detalhes do estudo, incluindo desenho, país, duração do seguimento, população do estudo (número de casos e controles ou membros da coorte) e características demográficas; 2) tipo de exposição ao arsênio (p. ex., água, poeira, amostras biológicas, questionários); 3) definições de desfechos, como melanoma, CBC e CEC (incluindo diagnóstico histológico e códigos CID); 4) medidas de efeito relatadas, incluindo OR, RR e IC95% correspondentes para grupos expostos e não expostos.

Avaliação de qualidade e risco de viés

A qualidade desses estudos foi cuidadosamente avaliada por dois revisores utilizando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS).⁴⁰ Essa avaliação se concentrou em três critérios principais: seleção do estudo, comparabilidade das exposições e avaliação dos desfechos. A NOS revisada utiliza um sistema de classificação de nove estrelas: a pesquisa é avaliada com uma a três estrelas para baixa qualidade, quatro a seis estrelas para qualidade média e sete a nove estrelas para excelente qualidade. Dois revisores independentes utilizaram a ferramenta *Cochrane Non-Randomized Study Intervention* (ROBINS-I) para avaliar o risco de viés nos estudos selecionados.⁴¹ Durante o processo de avaliação, o risco de viés foi classificado em cinco níveis: baixo, moderado, grave, crítico ou informação insuficiente, com base em sete domínios: 1) viés em virtude de confundidores; 2) viés no desvio dos resultados pretendidos; 3) viés na classificação das intervenções; 4) viés por desvio da intervenção pretendida; 5) viés em virtude de dados ausentes; 6) viés na mensuração dos desfechos; 7) viés na seleção dos resultados relatados. Se pelo menos um domínio fosse classificado como alto ou moderado, o risco geral de viés era classificado como alto ou moderado; caso contrário, era classificado como baixo. Quaisquer divergências entre os dois pesquisadores foram resolvidas por unanimidade, por meio de consenso.

Análise estatística

O *software* Stata SE 15.0 foi utilizado para conduzir a análise estatística para o cálculo do OR e dos correspondentes IC95% referentes às variáveis binárias. A escolha entre modelos de efeitos fixos e aleatórios foi baseada nos valores de p do índice I^2 e do teste Q de Cochran.⁴² A heterogeneidade foi categorizada como baixa ($I^2 < 25\%$), moderada (25% a 75%) ou alta ($I^2 > 75\%$).⁴³ A heterogeneidade significativa foi determinada pelo teste Q de Cochran, com valor de $p < 0,05$. Análise de subgrupo foi realizada para examinar as origens da variabilidade, e a análise de sensibilidade foi realizada removendo estudos individuais para avaliar a estabilidade dos desfechos. A avaliação do viés de publicação foi realizada pela inspeção visual da assimetria do gráfico de funil utilizando o teste de Begg.⁴⁴ Todos os testes estatísticos foram conduzidos como testes bilaterais, com nível de significância estabelecido em $p < 0,05$.

Resultados

Resultados da busca bibliográfica

Inicialmente, um total de 2.937 artigos foram recuperados por meio de busca bibliográfica. Após a exclusão de 718 artigos duplicados, 2.106 artigos adicionais foram removidos de acordo com os critérios predefinidos. Inicialmente, 68 estudos foram submetidos à revisão de títulos e resumos. Após a avaliação do texto completo, 56 estudos não atenderam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Após análise completa, 12 estudos atenderam aos critérios estabelecidos e foram incluídos na metanálise. As especificidades do processo de triagem da literatura e seus resultados são esclarecidos na [figura 1](#).

Características básicas dos estudos incluídos

A análise abrangeu 12 estudos, dos quais 11 eram de caso-controle e um de coorte. Informações demográficas detalhadas da população, como proporção dos sexos e país de origem, são apresentadas na [tabela 1](#). As definições de exposição ao arsênio diferiram entre os estudos, com alguns enfatizando a exposição pela água potável e outros destacando a contaminação química ou indicadores indiretos, como concentrações de arsênio nas unhas dos pés e na urina. Essas definições apresentaram pequenas discrepâncias entre os estudos.

Avaliação da qualidade e risco de viés

A NOS foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos de coorte incluídos, com os resultados apresentados na [tabela 2](#). Em resumo, cinco artigos foram classificados como de alta qualidade, cada um recebendo pontuação de sete estrelas. Entre eles, dois estudos se concentraram na análise dos níveis de arsênio na urina, outros dois mediram os níveis de arsênio nas unhas dos pés e apenas um investigou o nível de arsênio na água potável. Essas análises levaram em conta variáveis como idade, sexo, histórico de exposição solar e tipo de pele para mitigar potenciais efeitos de con-

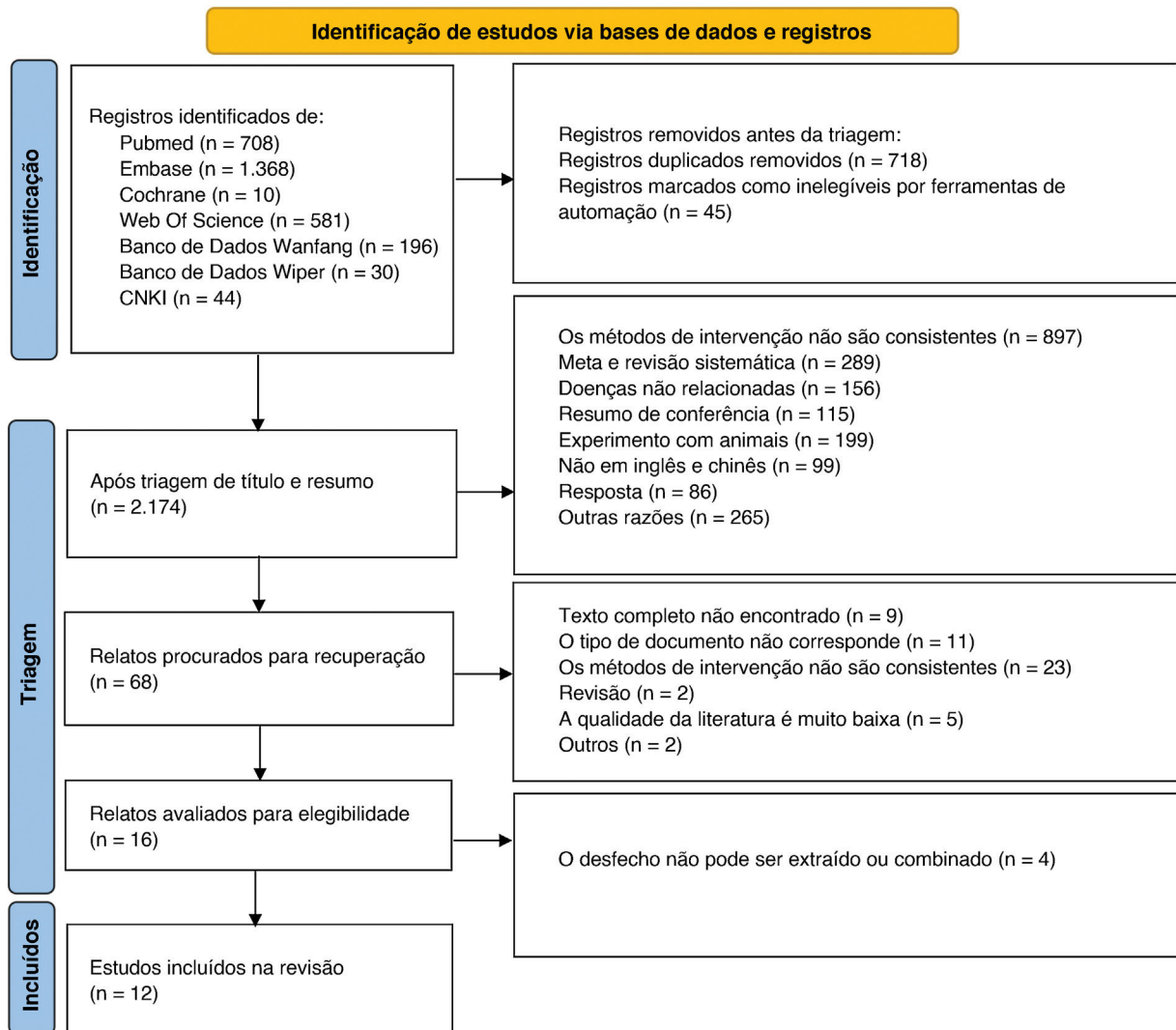


Figura 1 Fluxograma de recuperação de estudos para esta metanálise.

fusão residuais. Além disso, sete estudos examinaram a associação entre exposição ocupacional ao arsênio e câncer de pele, com cinco classificados como de qualidade moderada (seis estrelas). Esses estudos utilizaram escala semiquantitativa de três estágios (baixa, média e alta) para avaliar a exposição ocupacional ao arsênio com base em intensidade, frequência e probabilidade. Além disso, os resultados foram ajustados para os principais fatores de confusão, incluindo idade, sexo, tipo de pele, histórico de exposição à radiação solar, histórico familiar de câncer, histórico de tabagismo e nível de escolaridade. Os dois estudos restantes foram classificados como de qualidade relativamente baixa (cinco estrelas) por sua dependência exclusiva de dados coletados em questionários aplicados por equipe especialmente treinada.

A maioria dos estudos apresenta risco de viés baixo a moderado, principalmente em virtude de viés de confusão (idade, sexo, histórico de radiação solar, tipo de pele), viés de seleção (áreas de alta exposição), viés de intervenção (classificação incorreta da exposição). Embora ajustes sejam feitos, essa preocupação é particularmente evidente em

estudos observacionais. Dois outros estudos apresentaram sério risco de viés em virtude do viés na seleção do resultado relatado (ver [tabela S1 no Apêndice Suplementar 3](#)).

Resultados da metanálise

Análises preliminares

A [figura 2](#) ilustra a associação entre a exposição ao arsênio e os vários tipos de câncer de pele, incluindo melanoma, CBC e CEC, por meio de um gráfico de floresta. A análise foi baseada em 12 estudos envolvendo 48.003 participantes, com OR geral = 1,51 e IC95% 1,26-1,8). Uma metanálise foi conduzida usando o modelo de efeito aleatório ($I^2 = 42,6\%$). Especificamente, a exposição ao arsênio foi associada ao melanoma (OR = 1,52; IC95% 1,06-2,17), CEC (OR = 1,64; IC95% 1,16-2,32) e CBC (OR = 1,36; IC95% 1,04-1,77). Esses resultados coletivamente implicam que a exposição ao arsênio aumenta o risco desses cânceres de pele. Para explorar potenciais fontes de variação, análises de sensibili-

Tabela 1 Características clínicas e demográficas dos estudos incluídos na metanálise

Primeiro autor	Ano	Tipo de pesquisa	País de autoria	Amostra (n)		Idade (anos)		Sexo (Masculino/ Feminino)		Definições de exposição ao arsênio	Segui-mento (anos)	Tipo de câncer de pele
				Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo			
Bedaiwi ³³	2022	Estudo de caso-controle	EUA	Melanoma (87)	Câncer não cutâneo (12.615)	64,6	45,4	M: 51,7% / F: 44,7%	M: 50,0% / F: 50,0%	Concentração de arsênio na urina (> 50 ug/L)	NA	Melanoma
Langston ³⁴	2022	Estudo de caso-controle	EUA	Melanoma (1096)	Câncer não cutâneo (1.033)	20–39: 13% 40–49: 14% 50–59: 21% 60–69: 23% 70–79: 18% 80+: 11%	20–39: 17% 40–49: 15% 50–59: 25% 60–69: 26% 70–79: 13% 80+: 4%	M: 52% / F: 48%	M: 45% / F: 55%	Água potável com arsênio (> 10ug/L)	NA	Melanoma
Beane Freeman ³⁵	2004	Estudo de caso-controle	EUA	Melanoma (326)	Câncer não cutâneo (329)	40–49: 26% 50–59: 22,8% 60–69: 23,1% 70–79: 19,6% 80–89: 8,4%	40–49: 15,8% 50–59: 29,8% 60–69: 28,4% 70–79: 18,2% 80–89: 7,8%	M: 55,7% / F: 44,3%	M: 64,3% / F: 35,7%	Concentração de arsênio nas unhas dos pés(> 0,084 ug/g)	NA	Melanoma
Collatuzzo ³⁶	2023	Estudo de caso-controle	Itália	Melanoma (295)	Câncer não cutâneo (293)	< 35: 14,8% 35–49: 27,6% 50–64: 3,2% ≥ 65: 24,3%	< 35: 20% 35–49: 25,2% 50–64: 31,2% ≥ 65: 23,6%	M: 47% / F: 53%	M: 47,2% / F: 52,8%	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinido)	NA	Melanoma
Dennis ³⁷	2010	Estudo de coorte	EUA	Melanoma (150)	Câncer não cutâneo (24.554)	57	48	NA	NA	Exposição a pesticidas com arsênio	10,3 anos	Melanoma
Kennedy-1 ²²	2005	Estudo de caso-controle	Países Baixos	Melanoma (47)	Câncer não cutâneo (164)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinido)	NA	Melanoma
Kennedy-2 ²²	2005	Estudo de caso-controle	Países Baixos	Carcinoma basocelular (249)	Câncer não cutâneo (164)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinido)	NA	Carcinoma basocelular
Kennedy-3 ²²	2005	Estudo de caso-controle	Países Baixos	Carcinoma espinocelular (103)	Câncer não cutâneo (164)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinido)	NA	Carcinoma espinocelular
Surdu-1 ²³	2013	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma basocelular (500)	Câncer não cutâneo (515)	67	61	M: 44,8% / F: 55,2%	M: 51,6% / F: 48,4%	Exposição ocupacional ao arsênio (fumaça de poeira)	NA	Carcinoma basocelular
Surdu-2 ²³	2013	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (70)	Câncer não cutâneo (515)	71,5	61	M: 54,3% / F: 45,7%	M: 51,6% / F: 48,4%	Exposição ocupacional ao arsênio (fumaça de poeira)	NA	Carcinoma espinocelular
Mitropoulos ²⁴	2004	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (404)	Câncer não cutâneo (395)	NA	NA	NA	NA	Exposição ocupacional ao arsênio (indefinido)	NA	Carcinoma espinocelular
Sánchez ²⁵	2013	Estudo de caso-controle	Colômbia	Carcinoma espinocelular (166)	Câncer não cutâneo (166)	70,8	71,8	M: 31% / F: 69%	M: 31% / F: 69%	Exposição ocupacional ao arsênio (carpintaria, comércio de madeira, pólvora, indústrias metalúrgicas)	NA	Carcinoma espinocelular
Suárez-1 ²⁶	2007	Estudo de caso-controle	França	Carcinoma basocelular (1.333)	Câncer não cutâneo (1.507)	60,5	58,2	M: 63% / F: 37%	M: 62% / F: 38%	Exposição ocupacional ao arsênio (trabalhos agrícolas)	NA	Carcinoma basocelular

Tabela 1 (Continuação)

Primeiro autor	Ano	Tipo de pesquisa	País de autoria	Amostra (n)		Idade (anos)		Sexo (Masculino/ Feminino)		Definições de exposição ao arsênio	Segui-mento (anos)	Tipo de câncer de pele
				Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo	Câncer de pele	Câncer não cutâneo			
Suárez-2 ⁶	2007	Estudo de caso-controle	França	Carcinoma espinocelular (183)	Câncer não cutâneo (1.507)	60,5	58,2	M: 63% / F: 37%	M: 62% / F: 38%	Exposição ocupacional ao arsênio (trabalhos agrícolas)	NA	Carcinoma espinocelular
Karagas-1 ²⁷	2001	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma basocelular (587)	Câncer não cutâneo (524)	<40: 7,2% 40-49: 17% 50-59: 21% 60-69: 34,9% ≥ 70: 19,9%	<40: 5,3% 40-49: 12,6% 50-59: 19,7% 60-69: 39,3% ≥ 70: 23,1%	M: 57,6% / F: 42,2%	M: 60,1% / F: 39,9%	Concentração de arsênio nas unhas dos pés (0,345-0,81 ug/g)	NA	Carcinoma basocelular
Karagas-2 ²⁷	2001	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (284)	Câncer não cutâneo (524)	<40: 1,1% 40-49: 6% 50-59: 16,6% 60-69: 40,9% ≥ 70: 35,6%	<40: 5,3% 40-49: 12,6% 50-59: 19,7% 60-69: 39,3% ≥ 70: 23,1%	M: 64,1% / F: 35,9%	M: 60,1% / F: 39,9%	Concentração de arsênio nas unhas dos pés (0,345-0,81 ug/g)	NA	Carcinoma espinocelular
Gilbert-Diamond ²⁸	2013	Estudo de caso-controle	EUA	Carcinoma espinocelular (470)	Câncer não cutâneo (447)	<50: 4% 50-59: 19,4% 60-69: 45,3% ≥ 70: 31,3%	<50: 7,6% 50-59: 18,6% 60-69: 45,4% ≥ 70: 28,4%	M: 60,4% / F: 39,6%	M: 57,7% / F: 42,3%	Concentração de arsênio na urina > 5,31 ug/L	NA	Carcinoma espinocelular

M, Masculino; F, Feminino; EUA, Estados Unidos da América; câncer não cutâneo; controles saudáveis.

dade adicionais foram conduzidas à luz da heterogeneidade observada.

Análises de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi conduzida nos estudos incluídos, conforme ilustrado na [figura 3](#). Cada estudo individual foi metodicamente removido da metanálise para avaliar sua influência na estimativa geral de risco. Os resultados revelaram que os estudos restantes convergiram consistentemente em torno de um OR geral de 1,51. Não foram observadas alterações significantes nos desfechos impulsionados por estudos individuais ao longo desse processo. A heterogeneidade observada pode ser atribuída a variações nas definições de exposição ao arsênio entre os artigos incluídos, bem como a diferenças nos métodos de avaliação da exposição, como níveis na água, poeira, urina e exposições autorrelatadas. Alguns estudos se concentraram principalmente no arsênio na água potável, enquanto outros abordaram a exposição ocupacional, a contaminação química ou utilizaram indicadores indiretos de exposição. Apesar dessas discrepâncias, a heterogeneidade geral permaneceu moderada e o modelo de metanálise utilizado foi considerado robusto e confiável.

Análises de subgrupos

A análise abrangente de subgrupos foi conduzida nos estudos incluídos, considerando fatores como tamanho amostral, centros de estudo, regiões dos EUA, vias de exposição ao arsênio e métodos de mensuração. A análise revelou um total de 43.469 participantes das regiões dos EUA, 44.703 participantes envolvidos nos métodos de mensuração e 48.003 participantes considerados nas análises de tamanho amostral, centros de pesquisa e vias de exposição ao arsênio. Os resultados são apresentados na [tabela 3](#). Nenhuma fonte significativa de heterogeneidade foi identificada nessas análises. A análise de subgrupos revelou ainda um aumento significativo no risco de câncer de pele (tanto melanoma quanto não melanoma) nos EUA em virtude de exposição ao arsênio, com OR combinada de 1,48 (IC95% 1,20-1,83). Seja por ingestão alimentar (OR = 1,33; IC95% 1,07-1,64) ou inalação (OR = 1,72; IC95% 1,23-2,27), houve uma tendência consistente de aumento do risco de câncer de pele associado à exposição ao arsênio. Na análise do método de mensuração do arsênio (OR do biomarcador = 1,33; IC95% 1,07-1,64, escala semidefinível de avaliação ocupacional OR = 1,80; IC95% 1,34-2,42), os resultados não apresentam viés.

Viés de publicação

A [figura 4](#) ilustra um gráfico de funil que mostra a distribuição dos tamanhos de efeito de todos os estudos, avaliando o viés de publicação. O gráfico não apresentou assimetria notável, visto que todos os estudos estavam dentro do intervalo de confiança de 95% (p de Begg = 0,149). Os resultados sugerem que a análise não revelou nenhum viés claro e significativo na publicação.

Tabela 2 NOS Formulário de Avaliação de Qualidade. O sistema de avaliação avalia a seleção dos participantes, a comparabilidade dos grupos e a avaliação dos resultados usando uma escala de 9 estrelas. Uma pesquisa é considerada de baixa qualidade se for avaliada de 1 a 3 estrelas, de qualidade moderada se for avaliada de 4 a 6 estrelas e de alta qualidade se for avaliada de 7 a 9 estrelas

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfechos			Total
	1	2	3	4		1	2	3	
Ahmed Bedaiwi	*	*	*		*	*	*	*	7
Marvin E. Langston	*	*	*		*	*	*	*	7
Laura E. Beane Freeman	*	*	*		*	*	*	*	7
Giulia Collatuzzo	*	*	*		*		*	*	6
Leslie K. Dennis	*	*	*		*		*		5
Cornelis Kennedy	*	*	*		*		*	*	6
Simona Surdu	*	*	*		*		*	*	6
Panagiotis Mitropoulos	*	*	*		*		*	*	6
Guillermo Sánchez	*	*	*		*		*		5
Berta Suárez	*	*	*		*		*	*	6
Margaret R. Karagas	*	*	*		*	*	*	*	7
Diane Gilbert-Diamond	*	*	*		*	*	*	*	7

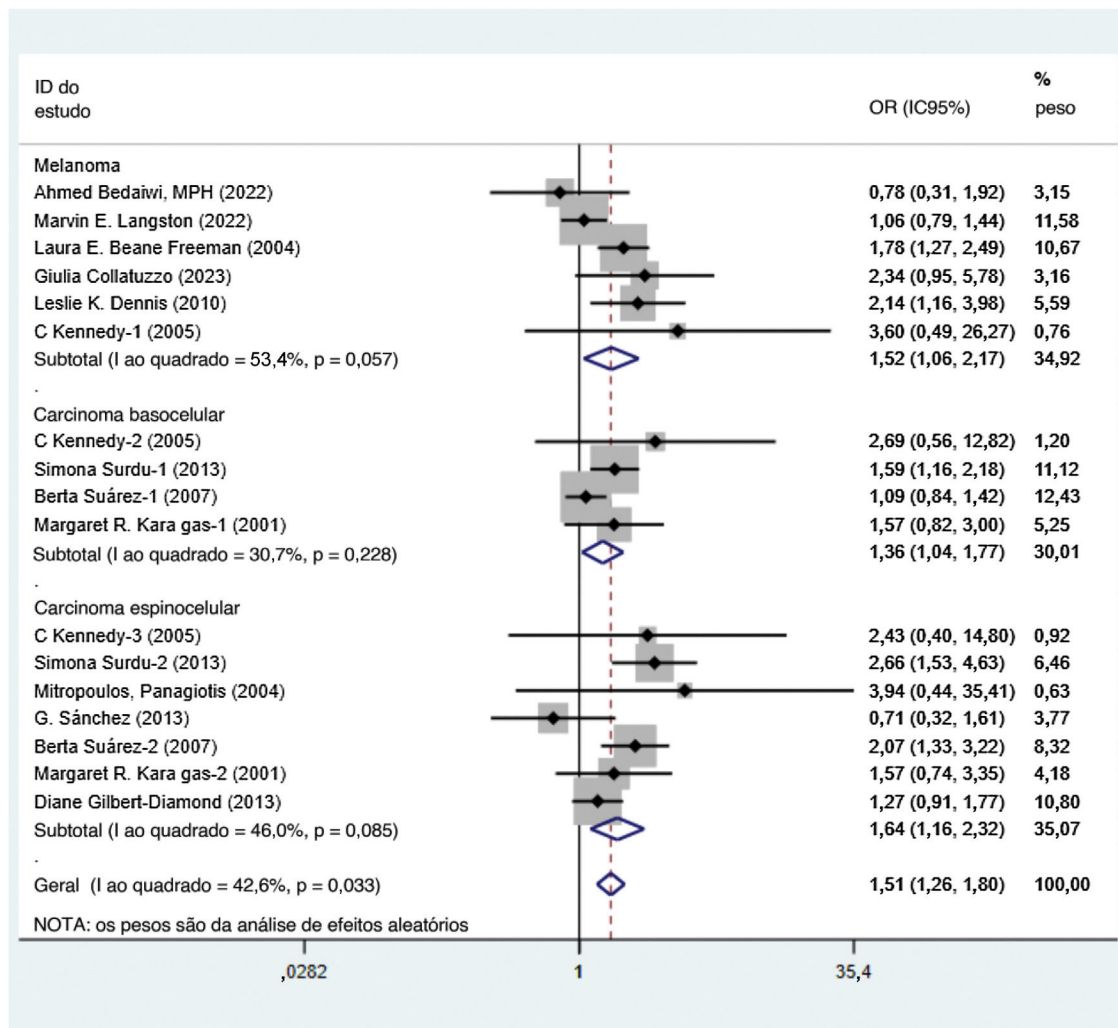


Figura 2 Metanálise resumindo os dados de vários estudos que investigam a associação entre a exposição ao arsênio e a incidência de câncer de pele. Os pesos são provenientes do modelo de efeitos aleatórios. OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

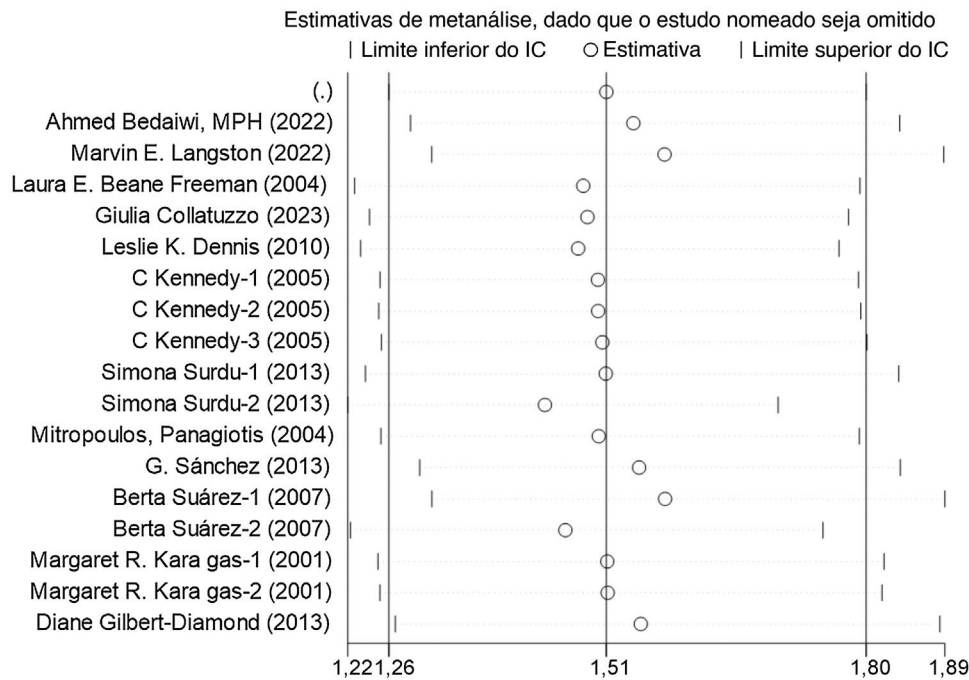


Figura 3 Gráfico das análises de sensibilidade de estudo único para todos os estudos. As fontes de heterogeneidade foram analisadas usando um modelo de efeitos aleatórios. IC, intervalos de confiança.

Tabela 3 Tabela de análise de subgrupos: tamanho da amostra, centro de estudo, região dos EUA, métodos de mensuração e análises de subgrupos das vias de exposição ao arsênio; os pesos são de modelos de efeitos aleatórios

Subgrupo	Estudo	OR (IC95%)	p-valor	I ²
EUA				
Melanoma	3	1,35 (1,10-1,65)	0,004	65,1
Carcinoma basocelular	2	1,58 (1,19-2,11)	0,002	0
Carcinoma espinocelular	4	1,54 (1,18-2,01)	p = 0,001	47,8
Tamanho da amostra				
< 100	3	1,64 (1,15-2,23)	0,006	64,6
> 100	9	1,46 (1,23-1,72)	p < 0,001	35,8
Via de exposição				
Consumo	5	1,33 (1,07-1,64)	0,233	26,9
Inalação	7	1,72 (1,30-2,27)	0,034	48,7
Centro de pesquisa				
Centro único	8	1,41 (1,09-1,82)	0,009	26,3
Multicêntrico	4	1,61 (1,24-2,11)	p < 0,001	42,6
Método de mensuração				
Biomarcador	5	1,33 (1,07-1,64)	0,233	26,9
Escala semidefinível de avaliação ocupacional	5	1,80 (1,34-2,42)	0,061	46,3

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

Discussão

Esta metanálise inovadora é o estudo inicial a investigar a associação entre a exposição ao arsênio e a probabilidade de desenvolver câncer de pele, abrangendo as variedades melanoma e não melanoma. Primeiramente, a pesquisa examinou 12 artigos, compreendendo estudos prospectivos e de caso-controle envolvendo 48.003 participantes, oferecendo algumas evidências de associação entre a exposição ao arsênio e maior probabilidade de desenvolver câncer de pele. Em segundo lugar, a quantificação da exposição

ao arsênio na literatura revisada apresenta vantagens distintas, como a identificação precisa de biomarcadores, incluindo concentrações de arsênio na água, urina e unhas dos pés. Além disso, o uso de escalas semiquantitativas de três níveis (baixo, médio, alto) para quantificação aumenta o potencial de pesquisa dos dados. Em terceiro lugar, estudos anteriores que não atenderam aos presentes critérios também apoiaram esses achados. Por exemplo, um estudo mostrou associação significativa entre iAs e CBC, mesmo em concentrações médias de iAs na água < 40 µg/L.⁴⁵ Uma investigação separada conduzida nos EUA

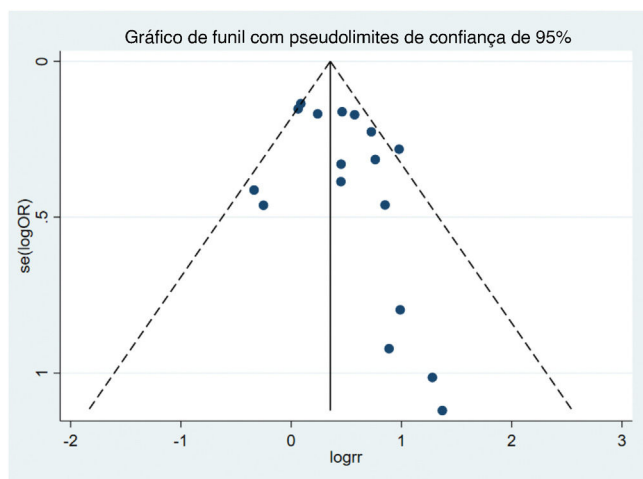


Figura 4 Gráfico de funil da associação entre exposição ao arsênio e risco de câncer de pele.

revelou probabilidade 1,5 vez maior de desenvolver CEC em decorrência à exposição ao arsênio no arroz, em contraste com indivíduos que não consumiram arroz.⁴⁶ Além disso, pesquisa realizada em Bangladesh por meio de estudo de coorte estabeleceu associação direta entre os níveis de arsênio na água e a ocorrência de melanoma, CBC e CEC.⁴⁷ Em uma metanálise, Shuai et al.⁴⁸ descobriram que a exposição ao arsênio estava associada ao risco aumentado de melanoma, com OR combinada de 1,47 (IC95% 1,01-2,13). Os resultados de estudos anteriores, juntamente com a presente metanálise, indicam consistentemente a possibilidade de associação positiva entre a exposição ao arsênio e o risco elevado de melanoma, CBC e CEC. Além disso, a avaliação usando gráficos de funil e teste de Begg não mostrou nenhuma evidência significativa de pequenos efeitos do estudo. As análises de subgrupo e sensibilidade indicaram consistentemente fortes correlações.

O presente estudo tem várias limitações. Nesta metanálise, foi observado grau notável de heterogeneidade, que permaneceu evidente mesmo após análises de subgrupos e de sensibilidade. Embora tal variabilidade não seja incomum em estudos semelhantes, ela provavelmente se deve a diferenças subjacentes na literatura, incluindo características populacionais, ajustes para variáveis de confusão, metodologias para determinar desfechos e abordagens para avaliar a exposição. Em virtude da quantidade limitada de artigos de pesquisa disponíveis, não foi possível realizar análises estratificadas de acordo com os níveis de exposição ao arsênio na urina, ao arsênio na água ou à exposição no local de trabalho. Além disso, estimativas combinadas das concentrações de arsênio em diferentes meios de exposição podem resultar em classificação errônea da exposição. Avaliações autorrelatadas por meio de questionários são suscetíveis a viés de memória, enquanto dados de amostras biológicas, água ou análises do ar podem estar sujeitos a imprecisões, afetando potencialmente a confiabilidade da associação entre a exposição ao arsênio e o risco de desenvolver câncer de pele. Em última análise, medidas de proteção individual, tipo de pele, mobilidade populacional e fatores socioeconômicos também representam variáveis de confusão potencialmente significantes. A

precisão da metanálise depende da qualidade da pesquisa subjacente. Em estudos de caso-controle, questões-chave como viés de memória, critérios de mensuração variáveis e fatores de confusão residuais contribuem para o risco de viés. Embora as avaliações da qualidade da literatura e as avaliações de risco de viés indiquem que a maioria dos estudos fez ajustes para potenciais fatores indutores de viés, os resultados das metanálises ainda podem ser influenciados. Em virtude da falta de estudos de alta qualidade que possam controlar efetivamente esses fatores de viés, e porque os resultados de estudos com amostras pequenas ou falta de significância estatística muitas vezes não são fáceis de publicar, os resultados das metanálises ainda podem ser afetados e tendem a relatar resultados positivos. Portanto, devemos ser cautelosos na interpretação desses resultados.

Os mecanismos moleculares precisos envolvidos na carcinogênese por arsênio ainda estão sendo ativamente pesquisados. É amplamente reconhecido que o arsênio exerce sua toxicidade por diversas vias, como indução de estresse oxidativo,⁴⁹ disfunção imunológica,⁵⁰ genotoxicidade,⁵¹ comprometimento do reparo do DNA^{10,52} e interrupção da transdução de sinal.⁵³ Acredita-se que esses procedimentos desempenhem papel crucial na formação do câncer de pele após exposição ao arsênio.

O arsênio desencadeia o estresse oxidativo por meio da regulação positiva da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPHO), que resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Essas ERO perturbam o equilíbrio do óxido nítrico e da glutatona, antioxidantes essenciais, e afetam outras proteínas responsáveis pela homeostase redox.^{49,54} A formação de ERO desencadeia a ativação de fatores de transcrição como AP-1 e NF- κ B, resultando na produção excessiva de fatores pró-inflamatórios, que podem aumentar a proliferação celular e potencialmente iniciar a carcinogênese.⁵⁵

A exposição ao arsênio ativa a via de sinalização da resposta proteica desdobrada, que prejudica a imunidade inata e adaptativa, reduzindo a função e o número de células imunes, criando um microambiente propício ao desenvolvimento de tumores.⁵¹ Dentro das células, o metabolismo do arsênio envolve enzimas-chave como o S-adenosilmetionina (SAM). A depleção de SAM em virtude das ERO induzidas por arsênio leva à metilação do iAs em formas metiladas. Esses compostos de arsênio metilado esgotam ainda mais o SAM e podem metilar o DNA de maneira desregulada, alterando a expressão gênica intracelular e potencialmente promovendo a carcinogênese.^{51,56} Além disso, o arsênio interrompe os mecanismos de reparo do DNA celular, como excisão de base, reparo de incompatibilidade e excisão de nucleotídeos, principalmente por interferir com o ATP e interagir com complexos como a poli-ADP ribose polimerase, O6-metil-guanina-DNA metiltransferase e DNA polimerase β .^{10,52} O comprometimento dessas vias de reparo pode comprometer a estabilidade genômica e interromper a expressão gênica normal relacionada ao câncer. Pesquisas recentes indicam que o arsênio ativa a via Hippo, crucial para a sobrevivência e o crescimento das células. O arsênio modula a atividade da via Hippo por meio da regulação positiva de proteínas-chave como a cinase supressora de grandes tumores Hippo/1/2 (LATS1/2), o homólogo Salvador-1 (Sav1) e a Cinase 1/2 semelhante a ste20 (Mst1), que são conhecidas

por desempenhar papéis em vários tipos de câncer, incluindo o de pele.^{53,57}

Conclusões

Este estudo demonstra a associação entre a exposição ao arsênio e o risco de câncer de pele (tanto melanoma quanto não melanoma), independentemente da via de exposição – seja por inalação, ingestão ou contato dérmico. Esse achado pode ter implicações significativas para iniciativas de educação de pacientes, aumentando a conscientização pública sobre a prevenção do câncer de pele e, consequentemente, reduzindo seus impactos à saúde e à economia. Além disso, pode servir como referência valiosa para profissionais envolvidos na mitigação da exposição ocupacional. Entretanto, as limitações do estudo destacam a necessidade de pesquisas futuras. Há clara necessidade de estudos prospectivos mais rigorosos que possam controlar melhor as potenciais variáveis de confusão para compreender o impacto preciso do arsênio no risco de câncer de pele. Além disso, avaliar a resposta a diferentes doses fornecerá base científica mais robusta para a criação de regulamentações sobre os níveis de arsênio em diversas fontes, incluindo água potável, solo, ar e alimentos. Com base nos estudos mais recentes, a recomendação dos autores é iniciar medidas proativas visando não apenas validar o arsênio como elemento contribuinte para o câncer de pele, mas também elaborar táticas preventivas bem-sucedidas para áreas afetadas pela exposição crônica ao arsênio.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Lijiao He: Conceitualização; metodologia; *software*; investigação; análise formal; redação - rascunho original.
Meiying Wei: Curadoria de dados; *software*; validação.
Qikui Yang: Visualização.
Yun Huang: *Software*; validação.
Zuyuan Wei: Conceitualização; supervisão; redação - revisão e edição.

Conflito de interesses

Nenhum.

Anexo. Material suplementar

Pode-se consultar material suplementar a este artigo em sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2025.501161](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.501161).

Referências

1. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis*. 2005;26:1657–67.
2. Franceschi S, Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. *Int J Cancer*. 1996;67:24–8.
3. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:3–10.
4. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11:763–9.
5. Macbeth AE, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in skin cancer? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2008-2009. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:453–8.
6. Zhang XY, Zhang PY. Genetics and epigenetics of melanoma. *Oncol Lett*. 2016;12:3041–4.
7. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170:11–9.
8. Ho D, Lowenstein EJ. Fowler's solution and the evolution of the use of arsenic in modern medicine. *Skinmed*. 2016;14:287–9.
9. Piontek M, Hengels KJ, Borchard F, Strohmeyer G. [Noncirrhotic liver fibrosis after chronic arsenic poisoning]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989;114:1653–7.
10. Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*. 2006;13:657–66.
11. Issanov A, Adewusi B, Saint-Jacques N, Dummer TJB. Arsenic in drinking water and lung cancer: A systematic review of 35 years of evidence. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024;483:116808.
12. Sassano M, Seyyedsalehi MS, Siea AC, Boffetta P. Occupational arsenic exposure and genitourinary cancer: systematic review and meta-analysis. *Occup Med (Lond)*. 2023;73:275–84.
13. Sassano M, Seyyedsalehi MS, Siea AC, Boffetta P. Occupational arsenic exposure and digestive and head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2024;260:119643.
14. Krewski D, Rice JM, Bird M, Milton B, Collins B, Lajoie P, et al. Concordance between sites of tumor development in humans and in experimental animals for 111 agents that are carcinogenic to humans. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2019;22:203–36.
15. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012; 100:11-465.
16. European Food Safety A. Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. *EFSA Journal*. 2014;12:3597.
17. Argos M, Kalra T, Pierce BL, Chen Y, Parvez F, Islam T, et al. A prospective study of arsenic exposure from drinking water and incidence of skin lesions in Bangladesh. *Am J Epidemiol*. 2011;174:185–94.
18. Caldwell BK, Smith WT, Lokuge K, Ranmuthugala G, Dear K, Milton AH, et al. Access to drinking-water and arsenicosis in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*. 2006;24:336–45.
19. McCarty KM, Hanh HT, Kim KW. Arsenic geochemistry and human health in South East Asia. *Rev Environ Health*. 2011;26:71–8.
20. Molin M, Ulven SM, Meltzer HM, Alexander J. Arsenic in the human food chain, biotransformation and toxicology – Review focusing on seafood arsenic. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;31:249–59.

21. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of Human Carcinogens – Part C: Metals, Arsenic, Dusts, and Fibres. *Lancet Oncol*. 2009;10:453–4.
22. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2005;152:194–7.
23. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, et al. Occupational exposure to arsenic and risk of nonmelanoma skin cancer in a multinational European study. *Int J Cancer*. 2013;133:2182–91.
24. Mitropoulos P, Norman R. Occupational nonsolar risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: a population-based case-controlled study. *Dermatol Online J*. 2005;11:5.
25. Sánchez G, Nova J. Risk factors for squamous cell carcinoma, a study by the National Dermatology Centre of Colombia. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:672–8.
26. Suárez B, López-Abente G, Martínez C, Navarro C, Tormo MJ, Rosso S, et al. Occupation and skin cancer: the results of the HELIOS-I multicenter case-control study. *BMC public health*. 2007;7:180.
27. Karagas MR, Stukel TA, Morris JS, Tosteson TD, Weiss JE, Spencer SK, et al. Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:559–65.
28. Gilbert-Diamond D, Li Z, Perry AE, Spencer SK, Gandolfi AJ, Karagas MR. A population-based case-control study of urinary arsenic species and squamous cell carcinoma in New Hampshire, USA. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1154–60.
29. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol*. 1998;147:660–9.
30. Cebrián ME, Albores A, Aguilar M, Blakely E. Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol*. 1983;2:121–33.
31. Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*. 1968;40:453–63.
32. Hsueh YM, Chiou HY, Huang YL, Wu WL, Huang CC, Yang MH, et al. Serum beta-carotene level, arsenic methylation capability, and incidence of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:589–96.
33. Bedaiwi A, Wysong A, Rogan EG, Clarey D, Arcari CM. Arsenic Exposure and Melanoma Among US Adults Aged 20 or Older. 2003-2016. *Public Health Rep*. 2022;137:548–56.
34. Langston ME, Brown HE, Lynch CF, Roe DJ, Dennis LK, Ambient UVR, and Environmental Arsenic Exposure in Relation to Cutaneous Melanoma in Iowa. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:3574.
35. Beane Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, Thorne PS, Just CL. Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol*. 2004;160:679–87.
36. Collatuzzo G, Boffetta P, Dika E, Visci G, Zunarelli C, Mastroeni S, et al. Occupational exposure to arsenic, mercury and UV radiation and risk of melanoma: a case-control study from Italy. *Int Arch Occup Environ Health*. 2023;96:443–9.
37. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2010;118:812–7.
38. Yager JW, Erdei E, Myers O, Siegel M, Berwick M. Arsenic and ultraviolet radiation exposure: melanoma in a New Mexico non-Hispanic white population. *Environ Geochem Health*. 2016;38:897–910.
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10:89.
40. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603–5.
41. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
42. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010;1:97–111.
43. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–58.
44. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088–101.
45. Leonardi G, Vahter M, Clemens F, Goessler W, Gurzau E, Hemminki K, et al. Inorganic arsenic and basal cell carcinoma in areas of Hungary, Romania, and Slovakia: a case-control study. *Environ Health Perspect*. 2012;120:721–6.
46. Gossai A, Zens MS, Punshon T, Jackson BP, Perry AE, Karagas MR. Rice Consumption and Squamous Cell Carcinoma of the Skin in a United States Population. *Environ Health Perspect*. 2017;125:097005.
47. Choudhury MIM, Shabnam N, Ahsan T, Ahsan SMA, Kabir MS, Khan RM, et al. Cutaneous Malignancy due to Arsenicosis in Bangladesh: 12-Year Study in Tertiary Level Hospital. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4678362.
48. Shuai W, Huang Q, Xu L, Mu Y. Association between arsenic exposure and melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2024;63:1155–63.
49. Kumagai Y, Sumi D. Arsenic: signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47:243–62.
50. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883–99.
51. Mahata J, Basu A, Ghoshal S, Sarkar JN, Roy AK, Poddar G, et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutat Res*. 2003;534:133–43.
52. Vahidnia A, van der Voet GB, de Wolff FA. Arsenic neurotoxicity—a review. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:823–32.
53. Zhao B, Ye X, Yu J, Li L, Li W, Li S, et al. TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control. *Genes Dev*. 2008;22:1962–71.
54. Kumagai Y. [Fusion of field and laboratory studies on the investigation of arsenic]. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129:1177–85.
55. Kitchin KT, Ahmad S. Oxidative stress as a possible mode of action for arsenic carcinogenesis. *Toxicol Lett*. 2003;137:3–13.
56. Niedzwiecki MM, Hall MN, Liu X, Oka J, Harper KN, Slavkovich V, et al. A dose-response study of arsenic exposure and global methylation of peripheral blood mononuclear cell DNA in Bangladeshi adults. *Environ Health Perspect*. 2013;121:1306–12.
57. Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development*. 2011;138:9–22.