

Artigo Revisado

Riscos à saúde decorrentes da Crisotila

David Bernstein, Consultor em Toxicologia, Genebra, Suíça

Jacques Dunnigan, da Universidade de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canadá

Thomas Hesterberg, Centro de Toxicologia e Saúde Ambiental, Little Rock, Arkansas

Robert Brown, Toxicologia, Rutland, Reino Unido

Juan Antonio Legaspi Velasco, Academia Nacional de Medicina do México, Cidade do México

Raúl Barrera, Instituto Nacional de Enfermidades Respiratórias, Cidade do México, México,

John Hoskins, Toxicologista Independente, Surrey, Reino Unido

Allen Gibbs, Hospital Llandough, Penarth, Gales, Reino Unido

Palavras chaves: amianto anfíbio, produtos cimento, crisotila, epidemiologia, risco à saúde, toxicologia de inalação, mineração

História: Recebido em 22 de Março 2012 / Revisado em 19 de Novembro 2012 / Aceito em 21 de Novembro 2012

Endereço para corespondência: David Bernstein, Consultor em Toxicologia, Genebra – Suíça, email: davidb@itox.ch

Índice de Conteúdo

1	Resumo.....	2
2	Introdução	3
3	As diferenças entre amianto serpentina e anfíbio fibroso	4
4	Bio durabilidade em vitro	7
5	A relevância dos estudos de toxicologia por inalação prematura	9
6	A correlação do comprimento da fibra e bio-persistência a toxicidade crônica:	12
7	Estudos de não sobrecarga que avaliam a toxicidade do amianto de crisotila.....	15
7.1	Estudos de toxicidade crônica por inalação	15
7.2	Estudos de toxicidade subcrônica por inalação.....	16
7.3	Estudos de toxicidade por inalação em curto prazo.....	18
7.4	O que os estudos de toxicologia indicam?.....	19
8	Estudos de Epidemiologia	20
8.1	Avaliação dos estudos de epidemiologia considerados em avaliações anteriores	23
8.1.1	Estudos caracterizados como a exposição predominante a crisotila	23

8.1.2	Carga pulmonar de fibras : Charleston, Carolina do Sul, e Québec.....	28
8.1.3	Discussão sobre os estudos de epidemiologia predominante de crisotila:	29
8.2	Estudos de coorte epidemiológica de crisotila	36
8.2.1	Estudos sobre alta densidade de concreto	36
8.2.2	Estudos sobre crisotila não especificamente relacionados a produtos de cimento.....	40
8.3	Comentários epidemiológicos sobre crisotila.....	43
9	Uso e exposições ocorridas no passado e atualmente.....	45
10	Discussão.....	47
11	Conclusão.....	50
12	Declaração de Interesses	51
13	Referências	51

1 Resumo

Essa análise fornece uma base para fundamentar tanto cineticamente como patologicamente as diferenças entre a crisotila e o anfíbólio fibroso. A Crisotila que é rapidamente atacada pelo ambiente ácido macrófago, que se dissolve no pulmão na forma de fibras e partículas curtas, ao passo que os amiantos anfibólios persistem criando uma resposta para a estrutura fibrosa desse mineral.

Os estudos de toxicidade por inalação de crisotila em condições de sobrecarga não pulmonar demonstraram que as fibras longas (>20 µm) são rapidamente eliminadas do pulmão e não são translocadas para a cavidade pleural e não iniciam resposta de caráter fibrogênico. Em contraste, as fibras longas de amianto anfibólios que persistem, são rapidamente (em 7 dias) translocadas para a cavidade pleural e resultam em fibrose intersticial e derrame pleural inflamatório.

As avaliações quantitativas dos estudos epidemiológicos de fibras minerais determinaram a potência da crisotila e dos amiantos anfibólios de causar câncer pulmonar e mesotelioma em relação ao tipo de fibra e também diferenciaram esses dois minerais. Esses estudos foram analisados com base no uso frequente de amiantos anfibólios.

Como ocorre com outras partículas respiráveis há evidências de que uma exposição intensa e prolongada a crisotila pode causar câncer pulmonar. A importância das avaliações atuais e outras similares mostram que os estudos de baixas exposições a crisotila não apresentam risco perspectível à saúde. Já que a dose total com o tempo determina a probabilidade de ocorrência da doença e progressão, elas também sugerem que o risco de um resultado adverso pode ser baixo mesmo com exposições elevadas que tiveram uma duração curta de tempo.

2 Introdução

Estudos científicos recentes contribuíram para um entendimento mais completo do risco à saúde causado por amiantos de crisotila, utilizados hoje em produtos de alta densidade. A chave para a compreensão é a diferenciação da exposição, dose e resposta da crisotila serpentina mineral em comparação com os tipos de amianto anfibólio como, por exemplo, crocidolite e tremolite e amosita. Este artigo avalia estudos científicos identificados como crisotila sozinha ou predominantemente crisotila e discute como os dados epidemiológicos e toxicológicos mais recentes proporcionam uma convergência na compreensão do risco da crisotila.

A associação da exposição ao amianto com as informações da doença desde a virada do século 20 (McDonald & McDonald, 1996). Relatório feito por Wagner et al. (1960), relatos de 33 casos de mesotelioma, dos quais os autores afirmaram que provinham primariamente de áreas de mineração de crocidolite no Noroeste da província de Cape na África do Sul (18 dos 33 casos), foi fundamental para estabelecer uma relação com a exposição ao amianto. Enquanto a relação Wagner et al. (1960) descreveu os indivíduos em questão que trabalhavam na mineração de crocidolite, não houve praticamente nenhuma quantificação da exposição naquele momento. Posteriormente, Selikoff et al. (1964), relatou sobre 632 trabalhadores isolados que foram expostos ao amianto que entrou nessa área até 1943 e foram localizados até 1962. Quarenta e cinco morreram de câncer de pulmão ou pleura, ao passo que apenas 6,6 das mortes ocorridas eram esperadas. Três dos tumores pleurais foram os mesoteliomas; houve também um mesotelioma peritoneal. O uso do termo genérico "amiantos" para descrever tanto minerais como o Crisotila serpentina e membros da família do anfibólio fibroso (amosita, crocidolite e tremolite, antofilite, actinolite, das quais apenas as duas primeiras foram industrialmente importantes) e a falta de histórias profissionais completas são limitações significativas para os estudos epidemiológicos iniciais, resultando na caracterização inadequada de exposições específicas a fibra. Esses fatores confundiram ainda mais e impediram a diferenciação significativamente na associação da doença ao tipo de fibra mineral. Além disso, em virtude do uso comum do "amianto" para dois tipos de minerais e usos similares, era possível imaginar que todos os tipos de amianto poderiam ter potências semelhantes. Na verdade, pelo fato do mesmo nome ser utilizado para esses dois minerais muito diferentes, o intuito foi de equipara-los em vez de diferencia-los.

Como resultado do uso freqüente que engloba o termo amianto e as limitações nas análises e na identificação, a maioria dos estudos até o final dos anos 90 forneceram pouca base científica quantitativa para distinguir entre os efeitos da crisotila, comparados com a dos anfibólio fibrosos. NIOSH (2011) em seus estudos sobre amiantos, declarou que "terminologia e complexidades mineralógicas imprecisas tem afetado o progresso das pesquisas. Os "Amiantos" e "asbestiformes" são os dois termos mais utilizados que sofrem falta de precisão mineralógica. O "Amianto" é um termo utilizado para certos minerais que cristalizaram em um hábito macroscópico específico com determinadas propriedades comercialmente úteis." E "O uso da terminologia não padronizada ou termos com definições imprecisas quando relatando estudos, faz com que fique difícil para compreender completamente as implicações desses estudos ou para comparar os resultados a outros estudos."

3 As diferenças entre amianto serpentina e anfibólio

As propriedades físicas e químicas que diferenciam a crisotila que é um mineral de serpentina dos tipos de amianto de anfibólio como, por exemplo, a amosita e a crocidolite; apenas recentemente foram integradas ao entendimento da toxicologia e epidemiologia desses minerais. O uso do nome comum amianto para ambos os tipos de minerais obscurecem ainda mais as diferenças importantes entre as serpentinas e fibras anfibólio. Além disso, alguns dos métodos anteriores de caracterização das fibras eram rudimentares, esse comprimento e largura não eram geralmente abordados, mesmo se o tipo de fibra fosse relatado.

A Crisotila foi descrita pela primeira vez por von Kobell (1834). O nome crisotila foi derivado da combinação das palavras gregas dourado e fibroso. Von Kobell descreveu que a crisotila é distinguida pelo seu comportamento de ser decomposta por ácido. A estrutura encurvada do Mg-analógica de caulinita foi sugerido por Pauling (1930) devido ao desajuste entre as folhas octaédricas e tetraédricas. A estrutura de cristal do amianto de crisotila foi determinada em primeiro lugar por Warren & Bragg (1930). Posteriormente, Noll e Kircher (1951) e Bates et al. (1950) publicaram micrografias eletrônicas mostrando fibras de crisotila cilíndricas e aparentemente ocas. A crisotila é uma dos três diferentes polimorfos de serpentina (antigorite, lizardite, e Crisotila) que, acredita-se ser o resultado de mecanismos estruturais diferentes que reduzem o esforço nas formações (Wicks e Ó'Hanley 1988; Veblen e Wylie 1993; Evans 2004).

A Crisotila tem a seguinte composição aproximada: $Mg_3 Si_2 O_5 (OH)_4$, e é uma folha de silicato composta de camadas silicato e brucite. A camada de sílica é um tetraedro em uma folha pseudo-hexagonal. Junto a ela está uma folha de octaedro de hidróxido de magnésio, em que de um lado, dois dos três hidróxidos são substituídos pelos oxigênios apicais de sílica tetraédrica (Cressey & Whittaker, 1993). As diferentes dimensões destes dois elementos resultam em uma incompatibilidade estrutural em que as camadas se encurvam, de forma concêntrica ou de forma espiral. As paredes de fibra são constituídas por cerca de 12 a 20 dessas camadas em que existe algum tipo de travamento mecânico. No entanto, não há qualquer ligação química como essas nas camadas. Cada camada consiste de aproximadamente 7,3 Å de espessa, com uma parte de hidróxido de magnésio de cada camada próxima à superfície da fibra e o tetraedro de oxigênio silício "dentro" da ondulação (Whittaker, 1963, 1957; Tanji, 1985. Titulaer et al. (1993, Tabela 2) relatou sobre a estrutura porosa da crisotila pela Microscopia eletrônica de transmissão. Os autores determinaram com base em um número de amostras que a espessura da parede de crisotila nas fibras variou entre 8-15 nm, com 11-21 folhas em cada parede do tubo.

A estrutura da crisotila é ilustrada na figura 1 (como uma folha enrolada embora as folhas concêntricas também ocorrem). Os cilindros são fibrilas de crisotila que se juntam para formar uma fibra de crisotila. O magnésio encontra-se na parte exterior da folha enrolada e, conforme o discutido abaixo, a camada de magnésio fica solúvel nos sistemas biológicos. O magnésio é prontamente atacado pelo ácido millieu

no interior do macrófago (pH 4 - 4.5), e se distancia da estrutura cristalina, deixando a folha de silicato instável agora. Esse processo faz com que a folha enrolada de fibras de crisotila se quebre além de se decompor em pedaços menores. Esses pedaços podem, então, ser facilmente eliminados do pulmão por macrófagos por meio da depuração muco ciliar e linfática. As fibras eliminadas no escalador muco ciliar são eliminadas pelo intestino onde elas são atacadas no ambiente ácido ainda mais forte (ácido clorídrico, pH 1,2, Oz e Solt (2010)) do estômago.

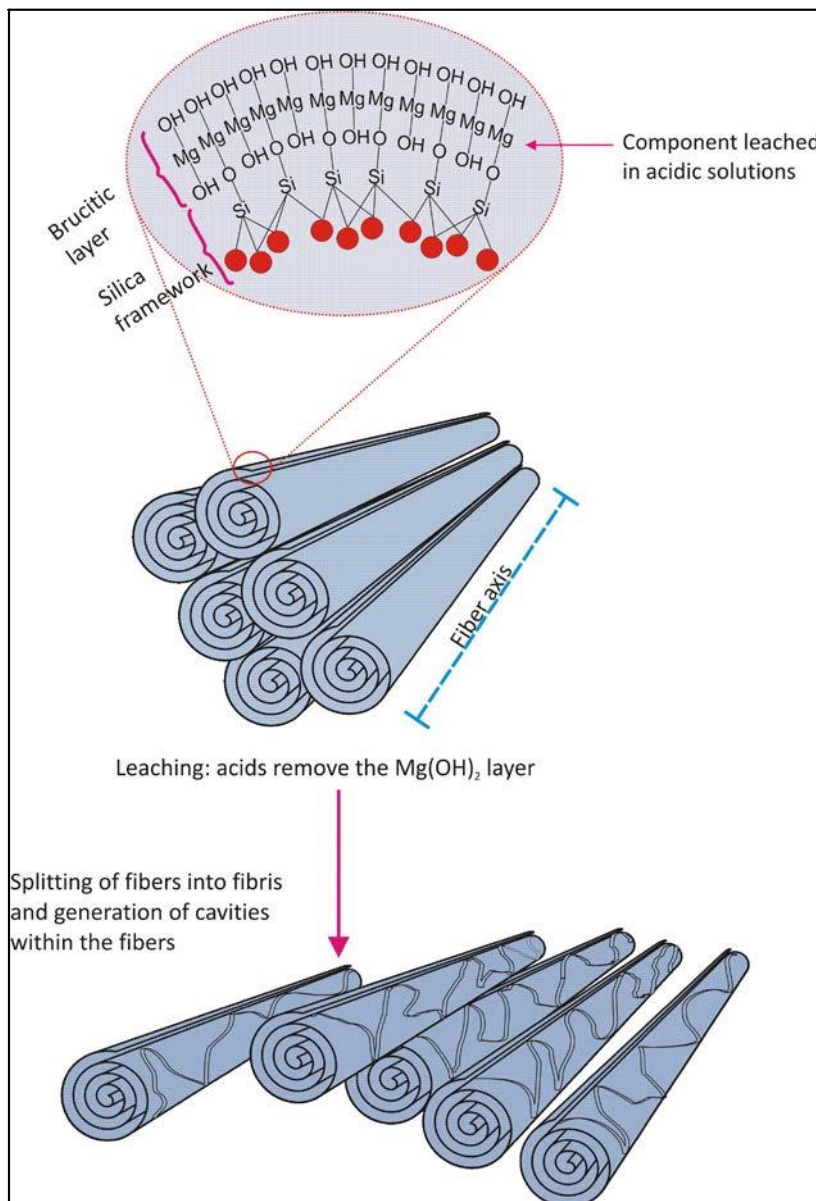


Figura 1 Ilustração esquemática da fibra de crisotila. A crisotila é uma folha enrolada ou anéis de silicato de magnésio no exterior da folha e com a sílica no interior da folha. A fibra de crisotila é um ácido solúvel. A crisotila tem a fórmula $Mg_3Si_2O_5(OH)_4$. A fibra consiste de camadas condensadas de hidróxido de magnésio no-oxigênio de silício tetraedro. As paredes da fibra são compostas de 11 a 21 dessas camadas em que há um inter travamento mecânico. No entanto, não existe qualquer ligação química, dessa forma, entre as camadas. Cada camada tem aproximadamente 7,3 Å de espessura. A parte do $Mg(OH)_2$ das camadas de molécula fica mais próxima das superfícies de fibra; o silício-oxigênio

tetraedro fica no "interior. Sob as condições ácidas associadas com o macrófago, a estrutura da fibra fica enfraquecida e as fibras longas se quebram em pequenos pedaços que podem ser engolidos e eliminados pelos macrófagos.

Em contraste, a classe de amianto anfibólio de fibras é formada por fibras de barras sólidas (Whittaker, 1960; Skinner et al., 1988). A estrutura de um anfibólio é uma cadeia dupla de silicato tetraédrico com sílica no exterior da fibra que o torna muito forte e durável. Existem cinco variedades de asbestiformes de anfibólios: Os amiantos antofilite, amianto grunerite (amosita), amianto de riebeckite (crocidolite), amianto de tremolite e amianto de actinolite. Desses, a crocidolite e amosita foram os únicos anfibólios com usos industriais significativos (Virta, 2002). A tremolite, enquanto não utilizada comercialmente, foi diagnosticada como um contaminante em outras fibras ou em outros minerais industriais (ex., crisotila e talco). A composição química das fibras anfibólios é mais complexa e as fórmulas químicas idealizadas de cinco anfibólios estão apresentadas abaixo. Embora suas estruturas sejam as mesmas, essa variabilidade na composição é uma consequência direta do fato de que o quadro silicato possa acomodar uma mistura de muitos íons diferentes (como determinado pelo hospedeiro "rock") no espaço entre as fitas de silicato que formam as fibras (Speil e Leineweber, 1969).

Crocidolite..... $(\text{Na}_2\text{Fe}_3^{2+}\text{Fe}_2^{3+})\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Amosita..... $(\text{Fe}^{2+}, \text{Mg})_7 \text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Tremolite..... $\text{Ca}_2\text{Mg}_5 \text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Antofilite..... $(\text{Mg}, \text{Fe}^{2+})_7 \text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

Actinolite..... $\text{Ca}_2(\text{Mg}, \text{Fe}^{2+})_5 \text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

A estrutura cristalina comum para um anfibólio mineral consiste de duas fitas de tetraedro de silicato colocadas de costas um para o outro (Virta, 2002).

Devido à matriz estrutural das fibras de anfibólios, possuem solubilidade negligenciável em qualquer pH que possa ser encontrado em um organismo (Speil e Leineweber, 1969). Alguns metais contaminantes de superfície associados como o ferro podem tornar-se ionizados e podem então serem liberados da fibra (Aust, et al., 2011).

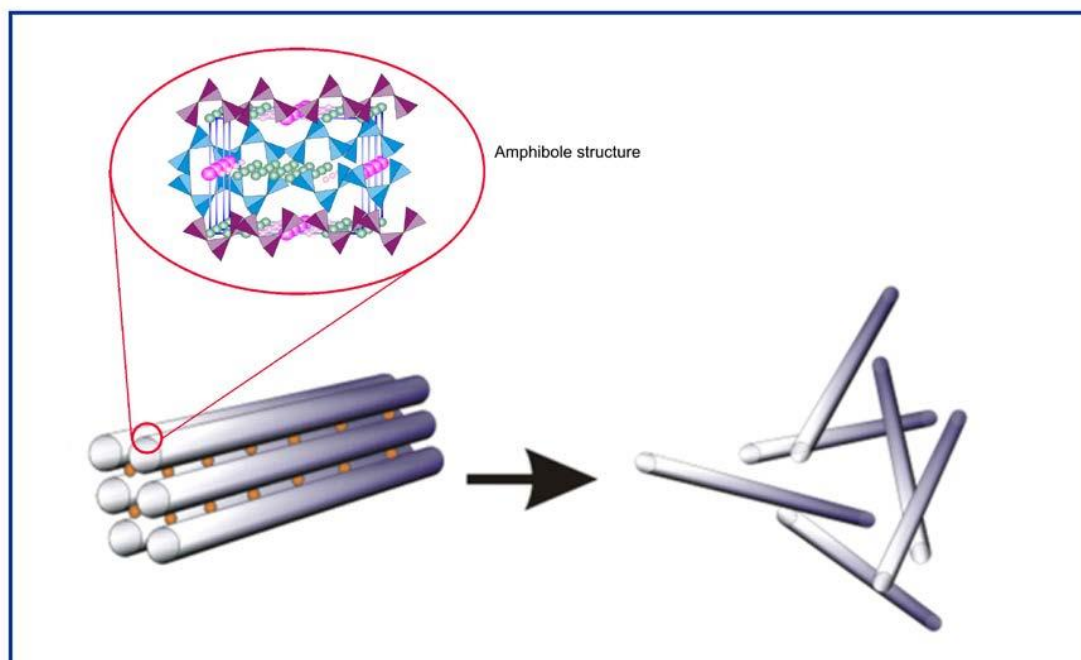


Figura 2 Com anfibólios, os catiões solúveis apresentados como pequenos círculos estão localizados entre as fibras, que são formadas por silicatos de cadeia dupla. Quando os catiões solúveis dissolverem como pode acontecer no pulmão, as fibras de anfibólios desse grupo são liberadas como fibras individuais. As fibras de anfibólios constituídas por silicato de dupla cadeia são altamente insolúveis em ambos, nos fluidos do pulmão e nos macrófagos.

4 Bio-durabilidade em vitro

A parte de hidróxido de magnésio de cada camada permanece mais próxima da superfície da fibra e é refletida nas características químicas da crisotila, que tem resistência ácida fraca comparada com outras substâncias de asbestiforme. Os anfibólios, por exemplo, em que os oxigênios silicatos permanecem no lado "externo" das camadas e os hidróxidos são mascarados no interior, têm maior resistência aos ácidos. Hargreaves e Taylor (1946) relataram que se a crisotila fibrosa for tratada com ácido diluído de magnésia pode ser completamente removida. A sílica hidratada que resta, embora fibrosa em sua forma, havia perdido completamente sua característica de elasticidade da crisotila original e tinha uma estrutura do tipo "amorfo" ou "vítreo". Wypych et al. (2005) analisou o que acontece com as fibras de crisotila naturais quando o ácido-lixiviado está sob condições controladas. Os autores relataram que os produtos lixiviados consistiam de sílica hidratada em camadas desordenadas com uma estrutura "distorcida" parecida com a camada de silicato existente nos minerais originais. As técnicas extensivas de caracterização foram confirmadas com a remoção das folhas semelhantes à brucite, deixando a sílica com uma estrutura eminentemente de amorfo. Suquet (1989) relatou sobre a avaliação de danos estruturais produzidos pela trituração ou lixiviação ácida de crisotila. O autor relatou que a "lixiviação ácida tornou a crisotila porosa, com sílica não cristalina e não hidratada, que facilmente se fraturou em

pequenos fragmentos. Se o ataque ácido for muito grave, os fragmentos são convertidos em material amorfo."

Seshan (1983) relatou que, após exposição à água, ácidos fortes, e sucos gástrico simulados, a crisotila de amianto sofreu alterações nas propriedades físicas, químicas e superficiais. Os autores relataram que a superfície fica parecida com a sílica e que a exposição à água e ao ácido, o magnésio fica perdido entre as fibras. Os autores também relataram que quanto a exposição ácida, os íons de magnésio são lixiviados para fora, deixando uma rede de magnésio de sílica livre. Além disso, o tratamento com ácido também destruiu o raio-x padrão de difração da crisotila e alterou seu índice de refração. Em contraste, o amianto de crocidolite permaneceu inalterado.

Larson (1989) avaliou diferentes tipos de fibras naturais e sintéticas que tinham sido submetidas a testes sistemáticos de solubilidade in vitro em uma solução fisiológica a 37 °C. Incluídas na presente avaliação foram a crisotila e a crocidolite. A solubilidade foi avaliada pela mensuração de silício em uma solução de Gamble semelhante a composição do fluido do pulmão (sem os componentes orgânicos) por meio de espectrofotometria de absorção atômica. Os autores relataram que os valores da dissolução variou de poucos ng de silício dissolvidos por cm² (crisotila e crocidolite) para vários milhares de ng/cm² de silício dissolvidos (em vidro de lã) e que as fibras de aramida e de carbono (ambas fibras plásticas) mostraram ser praticamente insolúveis. Para a crisotila, os autores relataram que após 6 semanas na mesa de experimento (sistema fechado) que 6 ng/cm² de silício e 160 ng/cm² de magnésio haviam se dissolvido.

Oze e Solt (2010) investigaram a bio-durabilidade da crisotila de amianto e tremolite no pulmão simulado e nos fluidos gástricos. O fluido gástrico simulado (SGF) era composto de solução de HCl e NaCl em um pH 1.2 e o fluido do pulmão simulado (SLF) foi alterado com a solução de Gamble em pH 7.4 a 37 °C. Os estudos foram realizados em lotes utilizando 0,01, 0,1 e 1 g de fibra em frascos de 50 ml por frasco por mais de 720 h em condições aparentemente estáticas. Não houve nenhuma discussão sobre a influência do grande número de fibras presentes em tais quantidades de contato com o fluido e se as suspensões estabilizam ao longo do tempo. As bio durabilidades relativas estabelecidas sob essas condições foram (do maior para o menor) Tremolite (SLF) > crisotila (SLF) > tremolite (SGF) > crisotila (SGF) quando considerando a maior área de superfície da crisotila por massa ou por fibra comparada à tremolite. A liberação de sílica da crisotila foi de 30 a 66 vezes maior em condições ácidas em relação ao pH neutro. Os autores estimaram que uma fibra de crisotila se dissolverá ~ 200× mais rápido em SLF e ~2.5× mais rápido em SGF comparado com a tremolite de amianto. Os autores estimaram que um 1 × 10 da fibra de crisotila se dissolverá completamente em pH neutro em ~19 meses enquanto uma fibra de tremolite de forma igual se dissolverá em ~4 anos. Em pH ácido, uma fibra de crisotila nas mesmas dimensões irá dissolver em ~33 h e uma fibra de tremolite irá dissolver em ~9 meses. Os autores salientaram que esses valores representam durações aproximadas de fibra e isso não conta para os casos de mudanças na área de superfície com relação ao tempo, ou de locais preferenciais de dissolução como defeitos de cristal ou bordas. Além disso, essas experiências não levam em consideração os processos inflamatórios no pulmão que foi mostrado que ocorrer com a tremolite e sua influência nos índices de dissolução.

Em outro estudo utilizando uma solução de Gamble, Osmon-McLeod et al. (2011) avaliou a durabilidade de um certo número de fibras incluindo a fibra longa de Amosita (LFA) e a fibra longa de crisotila (LFC). Neste estudo, o pH da solução de Gamble foi ajustado para 4.5 para uma simulação dentro do macrófagos fagolisossoma, que os autores descreveram como "potencialmente o ambiente mais degradativo que uma partícula pode encontrar seguido de deposição pulmonar e captação macrófagos". A durabilidade da fibra foi avaliada com base na perda de massa da fibra. A crisotila foi recuperada com ~30% do seu peso original depois de 24 semanas de incubação. Os amiantos de amosita e crocidolite foram recuperados com ~ 75% do seu peso original. Nenhuma das amostras de nanotubos de carbono incluídas no estudo mostraram a perda significativa de massa até a semana 24, com uma única exceção, que foi recuperado apenas ~ 70% do seu peso original em todos os pontos a partir da semana 3. Os autores afirmaram que para a crisotila, as porcentagens de recuperações refletem nas perdas reais de massa, considerando que a perda de massa pequena do amianto de amosita durante o período de 24 semanas pode ter ocorrido devido a perda de pequenas fibras na amostra. . A crisotila mostrou não haver diferença na largura média da fibra com incubação mas mostrou uma diminuição acentuada em seu comprimento. Em 0 semanas a amostra de crisotila foi composta por uma mistura de fibrilas e cordas de fibrilas sendo que no período de 10 semanas apenas as pequenas fibrilas permaneceram. . Os autores comentaram que é provável que a medida da perda de comprimento reflita com exatidão a diminuição da fibra além da quebra de grandes grupos de fibras. A patogenicidade dessas amostras também foi avaliada in vivo utilizando um camundongo cobaia sensível aos efeitos inflamatórios das fibras. Osmon-McLeod et al. (2011) descobriu que os dados indicam que a fibra longa da crisotila apresentou perda de ~70% de massa e uma acentuada diminuição no comprimento, com incubação a longo prazo na solução de Gambles, com uma redução concomitante da patogenicidade observadas em camundongos injetados com 0 amostras das semanas. A fibra longa da amosita que ficou incubada durante 10 semanas, no entanto, também apresentou uma perda de massa comparável a um dos longos nanotubos de carbono na mesma quantidade de tempo, mas não houve diminuição da fibra e não perdeu sua patogenicidade.

Esses estudos ilustram as diferenças nas taxas de dissolução entre a crisotila e o amianto de anfíbio tanto sob as condições neutras quanto as ácidas e dão suporte para a compreensão dos resultados dos estudos de inalação discutidos abaixo.

5 A relevância dos estudos recentes de toxicologia por inalação

Os estudos recentes de toxicologia por inalação de amianto são frequentemente difíceis de interpretar. Enquanto utilizavam técnicas rudimentares para quantificar as concentrações e em geral eram incapazes de mensurar a dimensão das fibras, os estudos recentes de toxicologia sobre inalação não deve ser completamente descartados como fizeram com alguns, embora limitados, há informações sobre possíveis riscos de exposição de trabalhadores. A concentração de exposição foi determinada utilizando técnicas gravimétricas sem considerar número de fibra ou comprimento de fibra nem diâmetro, e uma pequena relevância foi dada pela distribuição do comprimento e diâmetro das fibras a que os animais

foram expostos. Para fluidificar as fibras a fim de facilitar a produção de aerossol, as fibras eram geralmente moídas extensivamente, o que ocasionou o encurtamento do comprimento e produziu um número muito grande de partículas e fibras mais curtas (Timbrell et al., 1968).

Nos estudos recentes de inalação, como os relatados por Vorwald et al. (1951), concentrações de pó de fibra na câmara de exposição foram produzidas utilizando uma paleta rotativa em um coletor de pó. As concentrações de aerossol foram relatadas com base na microscopia leve com cerca de 30 a 50 milhões de partículas e fibras por pés cúbicos. Isso corresponde à aproximadamente 500.000 partículas e fibras/cm³ se medidas por MET (Breysse et al., 1989). Estudos subsequentes a esses por Gross et al. (1967) com base na exposição de concentração gravimétrica, relatou uma concentração gravimétrica média de 86 mg/m³ (entre 42 a 146/mg/m³). Não houve nenhuma caracterização adicional do aerossol nesse estudo. Após isso, Wagner et al. (1974) relatou em seus estudos de UICC da crisotila canadense e Rodesiano executados em uma concentração nominal de 10 mg/m³. Essa concentração gravimétrica de 10 mg/m³ se tornou a concentração padrão de estudos posteriores de Wagner e outros investigadores da década de 80 com alguns pesquisadores que ainda relatam sobre estudos com essa concentração de exposição mais recente (por exemplo: Morris et al., 2004).

Os estudos de inalação crônica no histórico da crisotila estão resumidos na Tabela A1 (Apêndice 1). As concentrações de exposição em todos os estudos foram baseadas em determinação gravimétrica. Dos 16 estudos, 6 não apresentaram a concentração de fibra, 8 apresentaram estimativas por PCOM e 3 por SEM.

As duas amostras de crisotila utilizadas mais frequentemente nesses estudos foram a UICC (Timbrell et al. 1968; Timbrell & Rendall, 1972) de crisotila ou a NIEHS (Pinkerton et al., 1983) de crisotila. Ambas as amostras foram trituradas extensivamente por grandes máquinas de moagem.

A amostra de crisotila da UICC foi triturada por um "Clássico Moinho criado por R. F. Bourne, na Empresa de Equipamentos de avaliação de Amianto, Joanesburgo" (Timbrell et al., 1968). Timbrell & Rendall (1972) descreve "O moinho Classic é um moinho de atrito a seco (airswept) equipado com um disco rotor (16 polegadas de diam.) que possui quatro misturadores e é montado sobre um eixo horizontal acionado por um motor elétrico com velocidade de até 5000 r. p. m. " A patente (patente número GB 3,490,704) do moinho oferece mais detalhes.

As características da crisotila NIEHS podem ser obtidas a partir da publicação de Pinkerton et al. (1983). Pinkerton et al. refere-se a um relatório de NTIS feito por Campbell et al. (1980) sobre a preparação real da amostra. A crisotila NIEHS foi preparada a partir de crisotila de grau 4 utilizada na indústria plástica que foi preparada passando o material por um pulverizador (hurricane pulverizer). O pulverizador é um moinho martelo industrial de impacto de alta velocidade com um classificador de tamanho que reciclou fibras/partículas maiores no dispositivo para a moagem contínua (Perry & Chilton, 1973; Trabalho, 1963).

Suquet (1989) avaliou os danos estruturais produzidos por moagem e lixiviação ácida de crisotila e para estudar o estado da superfície de produtos de moagem e lixiviação. O autor relatou que "A moagem

seca severa converteu as fibras de crisotila em fragmentos cimentados por um material amorfo e não cristalino". Este tratamento de cominuição aparentemente rompeu ligações atômicas e produziu reações potenciais fortes, que foram capazes de adsorver CO₂ e H₂O moléculas da atmosfera."

O número de fibras que estaria presente em aerosol de crisotila com uma concentração gravimétrica de 10 mg/m³ foi estimado com base nos estudos de inalação crônica utilizando crisotila do NIEHS (Mast et al., 1995; Hesterberg et al., 1993). Nesse estudo a exposição total ao aerosol de fibra foi relatada por MEV como 100.000 fibras/cm³. Se tivesse sido medido pelo MET teria provavelmente sido mais de 1.000.000 Fibras/cm³ (Breyse et al., 1989).

A exposição de camundongos a concentrações altas de aerossóis de fibras cria um perfil muito diferente da dose no pulmão em comparação com as exposições humanas. Os camundongos são consideravelmente menores que os humanos e correspondentemente os pulmões dos camundongos são mais de 300 vezes menores que os pulmões humanos. Enquanto o rato inala proporcionalmente menos ar por minuto, as doses administradas em alguns estudos de toxicologia podem resultar em uma carga pulmonar de fibras irreal em relação à exposição humana. Além disso, para o rato que utiliza respiração nasal obrigatoriamente, a deposição alveolar é em grande parte limitada a fibras, menos que 1 Mm de diâmetro, enquanto que nos humanos este limite é de aproximadamente 3 Mm (Morgan, 1995). Para a maioria dos tipos de fibra de amianto, no entanto, esta diferença é menos importante que a de MMVF. A carga total de crisotila pulmonar após 24 meses de exposição nesse estudo foi de 5,5 X 10¹⁰ fibras/pulmão quando medida por MEV (Bernstein, 2007). A extrapolação do que fora observado pelo MET, a sobrecarga pulmonar teria sido 9,4 X 10¹¹ fibras/pulmão. Isso corresponderia a uma média de 2.300 fibras por alvéolos (supondo 10% de deposição).

As concentrações de exposição gravimétricas variaram de 2 a 86 mg/m³, o qual baseia-se na extrapolação descrita acima (Mast et al., 1995; Breyse et al., 1989), corresponde entre 200.000 e 8.600.000 fibras/cm³. A grande maioria dos estudos anteriores visaram 10 mg/m³. O único estudo realizado na mais baixa concentração de 2 mg/m³ tinha um grupo comparativo de concentração de 10 mg/m³. Neste estudo, o autor relatou que "com 2 mg/m³ cloud a porcentagem de retenção da crisotila é quase o dobro de 10 mg/m³ cloud", que reflete a dificuldade de avaliar a dose de resposta nessas condições de sobrecarga.

Isto é ilustrado em Wagner et al. (1974) em um estudo em que havia 5 períodos de exposição na mesma concentração de exposição de 10 mg/m³. Os períodos de exposição foram (7 h/d, 5 wk) para 1d, 3, 6, 12 e 24 m com os animais que mantiveram sua vida. Nos grupos expostos a crocidolite, os números de mesotelioma foram de 1 (1d grp); 1 (3m grp); 0 (6m grp); 2 (12m grp) e 0 para o (24m grp). Assim, o primeiro dia de exposição produziu mais mesotelioma que os 24m de exposição provavelmente devido ao efeito da exposição de elevada concentração resultante da exposição continuada na sobrecarga pulmonar.

Um amianto exposto a concentração de 10 mg/m³ corresponde a mais de 10 milhões de vezes a Conferência Americana de Higienistas Industriais (ACGIH) Valor limite (TLV) de 0,1 fibra/cm³ de amianto.

O tamanho das fibras de distribuição e a proporção das fibras mais longas e das fibras mais curtas e o conteúdo não fibroso das partículas são essenciais para determinar a relação da dose-resposta para essas fibras. Assim, pode se tornar muito difícil a utilização desses estudos para a avaliação dos riscos para o homem ou mesmo de comparar os efeitos de um estudo com outro.

A questão da utilização de um número equivalente de fibras para a exposição foi abordada em um estudo relatado por Davis et al. (1978) onde a crisotila, crocidolite e amosita foram comparadas com uma massa igual e uma base de números iguais. No entanto, o número de fibras foi determinado por contraste de fase em microscopia óptica (PCOM) e, portanto, o número real, especialmente das fibras de crisotila, provavelmente foi muito subestimado.

Em concentrações de alta exposição, seria razoável esperar que o número de partículas e fibras curtas presentes na exposição seriam suficientes para sobrecarregar o pulmão por comprometimento da função dos macrófagos. Essas condições que ocorreram em estudos recentes de altas doses gravimétricas de crisotila moída seria suficiente com basear em estudos com partículas insolúveis (Bolton et al., 1983; Muhle et al., 1988; Morrow, 1988, 1992; Oberdörster, 1995) para reduzir severamente a eliminação normal das fibras de crisotila no pulmão e iniciar a resposta inflamatória inespecífica e proliferativas que foi mostrada levando pós inócuos à fibrose e ao câncer. A seção seguinte discute estudos em várias ordens de magnitude acima dos níveis regulatórios, mas sem chegar aos extremos discutidos acima.

¹ Fibras OMS: definidas como fibras > 5mm de comprimento, < 3 mm de largura: e com comprimento: proporção de largura > 3:1; OMS 1985

6 Acorrelação do comprimento da fibra e a bio-persistência da toxicidade crônica:

A associação que as fibras longas (20 a 50 mm) têm com ambos os pulmões e com as doenças peritoneais, quando opostas as fibras mais curtas (ball-milled) (3 mm ou menos), como foi relatado logo em 1951 por (Vorwald et al., 1951).

A importância do comprimento da fibra com a patogenicidade de fibras na cavidade pleural foi investigada por Stanton (1972, 1973) em uma série de estudos sobre a relação do comprimento de fibra e as características de sua patogenicidade a superfície pleural. As fibras foram avaliadas utilizando uma exposição altamente artificial por implantação em gelatina, e colocando-as sobre a superfície mesotelial pleural. Os autores relataram que, nesse sistema, a cancerogenicidade foi relacionada às fibras duráveis maiores que 10 mm.

Davis et al. (1986) avaliou a resposta toxicológica da inalação crônica e estudos sobre injeção interperitoneal em amostras de amianto amosita e crocidolite curtas (~ < 5 mm) ou longas (~ > 10 mm) com

concentração de massa transmitidas pelo ar iguais. Os autores relataram que no estudo inalatório com amosita de fibra longa provocou o desenvolvimento de fibrose pulmonar disseminada e um terço dos animais desenvolveram tumores pulmonares que eram as mesoteliomas. No grupo com amosita de fibra curta, nenhum tumor de fibrose, pulmonar ou mesotelioma foi encontrado em nenhum dos animais.

Poland et al. (2008) relatou um estudo no qual os nanotubos de carbono foram comparados com fibra curta e longa de amianto de amosita seguido de Injeção intraperitoneal (i.p.). As amostras de amosita foram preparadas por Davis, et al. (1986) para utilização nos estudos discutidos acima. 50 mg de cada material foi injetado na cavidade peritoneal (abdominal) de camundongos e a cavidade foi sistematicamente limpas 24 h ou 7 dias após a exposição com soro fisiológico. A fibra longa de amosita desenvolveu alterações inflamatórias ou granulomatosas enquanto a fibra curta de amosita não.

Em um estudo investigando a bio persistência de fibras minerais sintéticas (funções SMF), Beni Hammad et al. (1988) descobriu que as fibras <5 mm de comprimento teve a mais longa conservação após a inalação de curto prazo, com fibras mais longas sendo eliminadas mais rapidamente e as fibras >30 mm de comprimento sendo eliminadas muito rapidamente. Ele sugeriu que a eliminação de lãs minerais é um resultado de eliminação biológica e eliminação de fibras por dissolução e ruptura subseqüentes. No entanto, não houve relação entre esses fenômenos e efeitos toxicológicos a longo prazo.

Adamson (1993, 1994), expôs camundongos ao amianto de crocidolite longo e curto e constatou que as fibras longas (>20 mm), que foram depositadas em regiões mastócitos bronquiolares induziram a fibrose e trouxe uma resposta proliferativa, enquanto as fibras curtas (<1 mm), que atingiram os alvéolos não induziram a fibrose e não trouxe uma resposta proliferativa.

Lippmann (1990); McClellan et al. (1992); OMS (1988); e Goodglick & Kane (1990) analisaram bem a importância do comprimento da fibra e o potencial de uma fibra para induzir um efeito patogênico.

Em uma análise que forneceu base para a diretiva da Comissão Europeia sobre SVF, Bernstein et al. (2001A, 2001b) relatou que uma boa correlação para as fibras sintéticas in vitro entre a bio persistência das fibras superiores a 20 mm e os efeitos patológicos após os estudos sobre a inalação crônica ou injeção intraperitoneal crônicas. Esta análise mostrou que era possível usar a depuração na metade do tempo das fibras mais longas que 20 mm, obtidas a partir dos estudos de bio persistência da inalação para prever o número de fibras maiores que 20 mm remanescentes após 24 meses da exposição crônica por inalação (Bernstein et al. 2007). Esses estudos, no entanto, incluiu apenas as fibras minerais sintéticas.

Berman et al. (1995) analisou estatisticamente os resultados dos 13 estudos de inalação de animais separadamente, que expôs os animais a 9 tipos diferentes de amianto. Devido as limitações na caracterização das estruturas de amianto nos estudos originais, novas medidas de exposição foram desenvolvidas em amostras dos pós-originais, que foram regeneradas e analisadas por microscopia

eletrônica de transmissão. Os autores relataram que embora nenhum modelo univariado fora encontrado para prestar uma descrição adequada das respostas de tumor pulmonar nos estudos de inalação, a medida mais altamente correlacionada com a incidência de tumor foi a de concentração de estruturas (fibras) $>$ ou $=$ 20 mm de comprimento. No entanto, a utilização de técnicas de análise multivariada, medidas de exposição que descreveram adequadamente as respostas de tumor pulmonar foram identificadas. Os autores relataram que as "estruturas que contribuem para o risco de tumor pulmonar parecem ser fibras longas (≥ 5 mm) finas (0,4 mm) e grupos, com uma eventual contribuição de comprimento e espessura (≥ 5 mm) agrupamentos e matrizes complexos. A potência parece aumentar com o comprimento crescente, com estruturas mais longas que 40 mm sendo cerca de 500 vezes mais potentes que as estruturas entre 5 e 40 mm de comprimento. Estruturas de < 5 mm em comprimento não parecem trazer qualquer contribuição para o risco de tumor pulmonar."

Esta análise não encontrou diferença na potência de crisotila e anfíbio sobre a indução de tumores pulmonares. No entanto, os autores afirmaram que a mineralogia mostra ser importante na indução do mesotelioma, com crisotila sendo menos potente que o anfíbio. Esses resultados, entretanto, devem ser vistos no contexto dos estudos de inalação toxicológica avaliado por Berman et al. (1995, Tabela 1), a maioria dos que foram realizados em concentrações muito elevadas (10 mg/m^3). Como discutido acima, o efeito da sobrecarga dessas concentrações muito altas de exposição seria esperado produzir uma resposta oncogênica semelhante a do pulmão para crisotila e anfíbio.

Estudos recentes sobre o amianto de crisotila serpentina, têm mostrado que ele não é muito bio persistente no pulmão (Bernstein et al. 2003, 2004, 2005a,b & 2011). Como a serpentina é uma fibra mineral que ocorre naturalmente, parece haver algumas diferenças de bio persistência dependendo de onde ela é extraída. No entanto, a crisotila permanece no final solúvel desta escala e varia entre a fibra menos bio persistente e uma fibra com bio persistência entre lã de vidro e pedra. Ela permanece menos bio persistente que fibras cerâmicas refratárias e vidros com propósito especial e mais do que uma questão de magnitude menos bio persistente do que anfíbrios fibrosos (Bernstein, 2007). Um estudo de 90 dias sobre a toxicidade sub-crônica por inalação de crisotila em camundongos mostrou que uma concentração de exposição 5.000 vezes maior que a conferência americana governamental de higienistas Industriais (ACGIH) Valor limite (TLV) de $0,1 \text{ f(OMS) /cm}^3$, a crisotila não produziu nenhuma resposta patológica significativa ou resposta inflamatória sustentada (Bernstein et al. 2006).

Alguns estudos anteriores mostraram que a crisotila elimina-se menos rapidamente do que nos estudos realizados utilizando o protocolo CE. Um exemplo é o estudo de Coin et al. (1992), no qual camundongos foram expostos por 3h ao aerosol de crisotila NIEHS de $10 \text{ mg (respirável) /m}^3$ e, depois, seguido por um período de 29 dias. Os autores relataram que em três semanas após a cessação da exposição, as fibras superiores a 16 mm de comprimento foram eliminadas lentamente, até terminarem completamente.

Enquanto uma breve descrição é fornecida, os detalhes da exposição ao aerosol a crisotila NIEHS que foi usado nos estudos de Coin et al. (1992) não estão descritos diretamente na publicação. No entanto, as

características do aerossol de exposição e os métodos de preparação podem ser derivados de uma publicação anterior por Pinkerton et al. (1983), referenciado por Coin e um relatório não publicado por Campbell et al. (1980), referenciados por Pinkerton et al. "

Essas publicações descrevem que a crisotila utilizada por Coin et al. (1992) foi preparada a partir de uma categoria 4 de Crisotila utilizada na indústria de plástico que foi preparada através da passagem do material por um pulverizador. O pulverizador é um moinho martelo industrial de impacto de alta velocidade com um tamanho classificador que reciclou partículas de fibras maiores de volta ao dispositivo para a moagem contínua (Perry & Chilton, 1973; Trabalho, 1963). & Chilton, 1973; Pesquisa, 1963).

O aerossol utilizado no estudo de Coin et al. (1992) foi gerado a partir desse material de moagem como descrito por Pinkerton et al. (1983) utilizando um gerador Timbrell (Timbrell, 1968). As lâminas de aço inoxidável do gerador são conhecidas por pulverizar ainda mais as amostras de fibra. Embora a amostra original de crisotila tinha um percentual de 13,9 de fibras superior a 19,9 Mm (Campbell, et al., 1980), a amostra final de assintomática utilizada por Coin et al. (1992) em seu estudo tinha 1,8 por cento de fibras mais longas que 19,9 mm (Pinkerton et al., 1983). Para fibras ≥ 16 mm em comprimento, Coin et al., apresenta apenas os dados graficamente. A extrapolação visual da figura 5 de Coin et al., indica que havia aproximadamente 2, 2, 5 e 4 x 10⁵ fibras L ≥ 16 mm (medido por MEV) presentes em 1, 8, 15 e 29 dias pós-exposição, respectivamente (nenhuma barra de erro foi indicada e não existem tabelas de valores apresentadas). Além disso, o estudo de Coin et al. (1992) utilizou uma única exposição e análise de sub-grupos de animais por três semanas. O número principal de fibras encontradas nos animais do grupo de controle foi de 7 X 10⁵ de fibras OMS por animal e 3 x 10³ fibras ≥ 16 mm por animal, indicando contaminação. Nenhum desvio padrão é dado, no entanto, a amplitude desta contaminação ainda é desconhecida. Coin não afirma como esta contaminação ocorreu. Nos estudos de crisotila realizados após o protocolo CE, os animais que foram expostos por cinco dias, e depois, seguido de um ano de após a exposição. Nos estudos de protocolo da CE, nenhuma fibra OMS (incluindo fibras L > 20 mm) foram observadas nos pulmões dos animais de controle.

7 Estudos de não-sobrecarga que avaliam a toxicidade da crisotila

Como discutido acima, os primeiros estudos de toxicologia foram difíceis de interpretar. A concentração foi determinada utilizando-se de técnicas de gravimetria sem a consideração de número ou comprimento e diâmetro de fibra e pouca consideração foi dada para a dose, e o comprimento e diâmetro da distribuição das fibras as que os animais foram expostos.

7.1 Estudos de toxicidade por inalação crônica

Enquanto os estudos de toxicologia por inalação crônica limitam os efeitos da sobrecarga de partícula de

fibras sintéticas in vitro (SVFs) que foram realizados, poucos estudos de toxicologia por inalação crônica de amianto foram realizados levando isso em consideração.

Davis et al. (1986) relatou sobre o único estudo de inalação crônica que avaliou a patogenicidade de amianto de amosita longos e curtos. A amostra de amosita de fibra curta foi produzida para que quase todas as fibras fossem menores que 5 mm de comprimento com 70 fibras OMS/cm₃ na atmosfera de exposição. A fibra longa da amosita tinha fibras de 2060 OMS/cm₃ com aproximadamente metade das mais longas que 10 mm. A concentração de massa de ambos os grupos foi semelhante. Os autores relataram que após 12 meses de exposição que de forma significativa mais fibras curtas de amosita estavam presentes no pulmão quando comparado às fibras longas. As fibras longas provocaram o desenvolvimento de fibrose generalizada, porém, com as fibras curtas nenhuma fibrose foi encontrada em nenhum animal. Além disso, um terço dos animais tratados com fibras longas desenvolveram tumores pulmonares ou mesotelioma enquanto nenhuma neoplasia pulmonar foi encontrada nos animais tratados com fibras curtas. Paralelamente, os estudos de injeção intraperitoneal também relatado por Davis et al. (1986) que a fibra longa de amosita produziu mesotelioma em 95% dos animais tratados enquanto a fibra curta de amosita produziu mesotelioma sobre o mesmo período.

McConnell et al. (1999) relatou em um estudo de inalação crônica sobre amianto de amosita e crocidolite em hamsters que o número de partículas e fibras mais curtas foi reduzido, mantendo o número de fibras maior que 20 mm na atmosfera de teste. A concentração de aerosol de amosita variou entre 10 a 69 fibras longas (> 20 Mm) /cm₃ com níveis de exposição selecionados com base em um anterior, estudo de inalação sub-crônica de multi dose de 90 dias (Hesterberg et al., 1999). Em exposição de altas doses de amianto de amosita anfíbio de 263 fibras OMS/cm₃ (69 fibras L>20 mm/cm₃) 20 % dos animais desenvolveram mesoteliomas e 82 % dos animais desenvolveram hiperplasia mesotelial.

7.2 Estudos de toxicidade por inalação crônica

O estudo de 90 dias sobre toxicidade por inalação sub-crônica tem sido amplamente utilizado em avaliação reguladora. O uso deste e de outros estudos mais curtos para a avaliação da toxicidade e da carcinogenicidade potencial das fibras foram analisados por um Grupo de Pesquisa do Instituto de Ciências e Riscos ILSI (Bernstein et al., 2005c). Este grupo de pesquisa foi patrocinado pelo Instituto de Ciências e Riscos ILSI e Agência de Proteção Ambiental e Prevenção da Poluição e Tóxicos dos EUA. O grupo declarou que os métodos atuais de teste a curto prazo, definidos pela duração da exposição de 3 meses ou menos, avaliam uma série de pontos que são considerados relevantes para as doenças do pulmão induzidas por fibras, tais como o amianto. Os estudos de toxicidade sub-crônica avaliam marcadores de lesão pulmonar (p. ex., inflamação persistente, proliferação celular e fibrose) são considerados mais previsíveis no potencial cancerígeno do que em medidas da toxicidade celular in vitro. De grande importância na avaliação da toxicidade de fibra usando o estudo de 90 dias sobre toxicidade sub-crônica por inalação é a associação relatada pelo Grupo de Pesquisa que se baseia nos estudos de toxicologia por inalação disponível que:

"Todas as fibras que causaram câncer em animais por via inalatória também causaram fibrose no período de 3 meses. No entanto, há fibras que causaram fibrose mas não câncer. Portanto, em estudos in vivo que envolvem exposição a curto prazo do pulmão de camundongos a Fibras e avaliação posterior de desfechos relevantes, notavelmente a fibrose, são provavelmente conservadoras de forma adequada para prever a patologia de longo prazo- isto é, irá identificar as fibras que têm um potencial fibrogênico ou cancerígeno" (Bernstein et al., 2005c).

Bellmann et al. (2003) relatou um estudo de calibração por comparação de toxicidade de uma gama de SVFs com diferentes bio solúveis em um estudo de 90 dias sobre toxicidade sub-crônica por inalação. Um dos SVFs testado foi uma fibra de cálcio-silicato de magnésio (CMS), uma fibra relativamente bio solúvel, para qual a preparação teve uma grande concentração de partículas não fibrosas, além das fibras. Neste estudo, devido ao método de preparação, a concentração de exposição aerossol a fibra CMS foi de 286 Fibras/cm₃ de comprimento < 5 mm, 990 fibras/cm₃ de comprimento > 5 mm e 1793/cm de partículas₃, uma distribuição que não é observada em um produto comercial. A total concentração de exposição ao CMS foi de 3.069 partículas & fibras/cm₃. Os autores salientaram que "a fração de partículas de CMS, que tinha a mesma composição química que a fração fibrosa parecia provocar efeitos significativos." Para a fibra do CMS, os autores relataram que o número de leucócitos polimorfo nucleares (PMN) na eliminação do fluido bronco alveolar (LBA) foi maior e que a fibrose intersticial foi mais evidente do que havia sido previsto na base de dados de bio persistência. Além disso, a fibrose intersticial persistiu por 14 semanas após a cessação da exposição de 90 dias. Este efeito foi atribuído ao grande número de partículas não fibrosas na exposição aerossol -- 50% do aerossol era composto por partículas não-fibrosas e fibras curtas.

Por comparação, após exposição por inalação crônica em camundongos a outra fibra CMS, fibra X t607, que tinha muito menos partículas não fibrosas apresentam (partículas com aspecto de razão de < 3:1), nenhum tumor pulmonar ou fibrose pulmonar foi detectado (Hesterberg et al., 1998). Isso sustenta o argumento de que era o componente grande não fibroso de CMS utilizado no estudo de Bellmann e a sobrecarga pulmonar resultante do pulmão que causaram as patogenicidades observadas nessa fibra relativamente bio solúvel. Um mecanismo semelhante de sobrecarga pode explicar os resultados de estudos anteriores de inalação de crisotila, no qual os animais foram expostos a níveis muito mais elevados de partículas não fibrosas e fibras curtas (< 5 µm).

Bernstein et al. (2006) relatou sobre a resposta toxicológica de uma crisotila comercial brasileira após a exposição em um estudo de 90 dias de toxicidade por inalação de multi-dose sub crônica, que foi realizado de acordo com os protocolos especificados pelos Estados Unidos. EPA (2001) e a Comissão Europeia (EUR 18748 EN, 1999).

No presente estudo, os camundongos Wistar machos foram expostos a dois níveis de crisotila com concentrações aerossol de 76 fibras L>20 mm/cm₃ (total de 3.413₂ fibras/cm₃; 536 fibras OMS/cm₃) ou 207 fibras L>20 mm/cm₃ (total de fibras 8.941 /cm₃; 1.429 fibras OMS/cm₃). Os animais foram

expostos através de um filtro, sistema de exposição nasal único de 5 dias por semana, 6 h/d, durante 13 semanas consecutivas seguidas de um período de não exposição de 92 dias. Os animais foram sacrificados após a cessação da exposição e após 50 e 92 dias de recuperação da não-exposição. Em cada sacrifício, foram realizadas as seguintes análises em sub-grupos de camundongos: Sobrecarga pulmonar; alterações histopatológicas; proliferação de células; células inflamatórias na lavagem bronco-alveolar; bioquímica clínica; e análise microscópica confocal.

A exposição a crisotila durante 90 dias e 92 dias de recuperação, a uma exposição média de 76 fibras $L > 20 \text{ mm/cm}_3$ (total 3.413 fibras/cm₃) não resultou em nenhuma fibrose (Wagner atingiu 1,8 a 2,6) em nenhum momento. Em uma concentração de exposição de 207 fibras $> 20 \text{ mm/cm}_3$ (8.941 fibras totais/cm₃) uma pequena fibrose foi detectada. Em comparação com outros estudos, a menor dose de crisotila produziu menor resposta inflamatória do que o teste in vitro sintético bio solúvel CMS, fibra referida acima, e consideravelmente menor que o amianto de amosita (Bellmann et al. 2003).

Esses 90 dias de estudos de inalação de toxicidade por inalação mostra que a resposta patológica da exposição à crisotila é semelhante ou menor que a do SVFs.

² Total de fibras: Todos os objetos com um comprimento: aspecto diâmetro superior a 3:1

7.3 Estudos de toxicidade por inalação de duração mais curta

A exposição de curta duração em camundongos (6 horas/dia, 5 dias) com amianto de tremolite anfibólios em uma concentração de exposição de 100 fibras longas ($> 20 \text{ mm}$) /cm₃ e 2.016 de fibras total/cm₃, uma resposta inflamatória extensiva foi analisada imediatamente após o término do quinto dia de exposição e a fibrose intersticial se desenvolveu no prazo de 28 dias após a cessação do quinto dia de exposição (Bernstein et al., 2005b).

Em um estudo recente realizado por Bernstein et al. (2010; 2011), a resposta e a translocação patológica de um produto de crisotila comercial semelhante ao que foi utilizado em meados da década de setenta, em um conjunto composto destinado à vedação da interface entre as paredes adjacentes foi avaliada em comparação ao amianto de amosita. Este estudo foi único em que apresentou uma combinação real de exposição e foi o primeiro estudo a investigar se havia diferenças entre crisotila e fibras de amianto amosita considerando o tempo, a distribuição de tamanho e a resposta patológica na cavidade pleural. Os camundongos foram expostos por meio de inalação durante 5 dias (6 h/dia) a um composto lixado que consiste de fibras de crisotila e partículas compostas lixadas conjuntas ou amianto de amosita.

O número médio de fibras foi de 295 fibras/cm₃ para a crisotila e 201 fibras/cm₃ para amosita. O

número médio de fibras OMS nas fibras de crisotila e partícula composta lixada conjunta foi de 1496 Fibras/cm³, que foi mais de 10.000 vezes o limite de exposição ocupacional OSHA de 0,1 Fibras/cm³. A atmosfera de exposição a amosita tinha menos fibras mais curtas, resultando em uma média de 584 fibras OMS /cm³.

Uma parte importante do estudo de Bernstein et al. (2010; 2011) apresenta procedimentos para a avaliação do espaço pleural, limitando os artefatos processuais. Esses métodos incluíam exame do diafragma como um tecido pleural parietal e o exame in situ dos pulmões e no espaço pleural obtidos do tecido substituído liofilizados em camundongos super congelados. O diafragma foi escolhido como a pleura parietal representativa porque na necropsia, poderá ser removida dentro de minutos do sacrifício com alteração mínima da superfície visceral do pulmão. A área do diafragma escolhida para exame incluiu um local importante para a drenagem (stomata) na superfície diafragmática. O uso de ambos, a microscopia confocal e MEV tornou possível a identificação de fibras, bem como o exame do espaço pleural, in situ, da resposta inflamatória possível. O exame do espaço pleural in situ, incluindo o pulmão, pleura visceral e pleura parietal em camundongos super congelados imediatamente após o término forneceu um método não invasivo para determinar localização da fibra e resposta inflamatória.

Nenhuma resposta patológica foi observada em nenhum momento no grupo de fibra de crisotila nem no grupo de exposição de partículas compostas lixadas conjuntas. As fibras longas de crisotila (L > 20 mm) foram eliminadas rapidamente (T 1/2 de 4,5 dias) e não foram observadas na cavidade pleural. Em contraste, uma resposta inflamatória rápida ocorreu no pulmão após a exposição a amosita resultando em Wagner nível 4 de fibrose intersticial no prazo de 28 dias, e que persistiu por 90 dias (histopatologia foi avaliada por 90 dias após a exposição, os animais foram alocados para a análise microscopia confocal de 181 a 365 dias após a exposição). As fibras de amositas longas tinham uma bio persistência de $\frac{1}{2} T > 1000$ dias no pulmão e foram examinados na cavidade pleural dentro do período de exposição de 7 dias. Por 90 dias, as fibras de amositas longas foram associadas a uma resposta inflamatória marcada na pleura parietal. Esse estudo fornece o suporte que em contraste com o amianto de amosita, a exposição as fibras de crisotila e partículas compostas conjuntas após a inalação de curta duração não iniciariam uma resposta inflamatória do pulmão, que as fibras de crisotila presentes seguidas dessa exposição não migram, ou causam uma resposta inflamatória na cavidade pleural, o local de formação da mesotelioma.

Esses estudos fornecem uma confirmação das diferenças entre a exposição à crisotila sozinha e a crisotila misturada em um conjunto composto e amianto de anfíbólio.

7.4 O que os estudos de toxicologia indicam ?

Os estudos mais recentes de toxicologia acima resumidos mostram que o amianto de crisotila tem uma bio persistência relativamente curta e não resulta em resposta patológica, mesmo passando pelos 90 dias de exposição (Bernstein et al., 2006). Esses estudos também confirmam a diferença entre amianto de crisotila e anfíbólio fibroso que é altamente persistente no pulmão e resulta em uma resposta

fibrótica mesmo após 5 Dias de exposição (Bernstein et al., 2008b; 2010 & 2011).

Isso se reflete na resposta patológica ao amianto de crisotila e anfíbólio após ambos de curto prazo (5 dias de exposição) (Bernstein et al., 2008b; 2010 & 2011) e de longo prazo (90 dias de exposição) com doses repetidas de exposição por inalação a fim de definir os aerossóis de crisotila em ratos (Bernstein et al., 2006) e após a exposição crônica do hamster a amosita (McConnell et al., 1999).

Após essas exposições, o amianto de crisotila não produziu nenhuma resposta patológica no pulmão nem na cavidade pleural em doses de até 5.000 vezes o US TLV para a crisotila. Em 90 dias de estudos da exposição (Bernstein et al, 2006), em uma concentração de exposição mais de 14.000 vezes o TLV, uma fibrose leve foi observada. Além disso, as fibras de crisotila são eliminadas rapidamente do pulmão e não são observadas na superfície pleural visceral, na pleura nem sobre a superfície pleural parietal.

As fibras de amianto de anfíbólio tremolite e amositas foram avaliadas até o momento. No pulmão, imediatamente após uma exposição de 5 dias, as fibras de anfíbólio mostraram produzir inflamação extensiva com a formação de granuloma. Com 28 dias após a cessação da exposição, a fibrose intersticial (nível 4 de Wagner) foi observada tanto com a tremolite quanto com a amosita. Ambas as fibras foram mal eliminadas do pulmão com Fibras maiores que 20 mm persistiram até o final do estudo (365 dias pós-exposição) (Bernstein et al., 2008b; 2010 & 2011).

A transferência pleural também foi avaliada por amianto de amosita e crocidolite. Dentro de 2 semanas após a cessação do quinto dia de exposição, as fibras de anfíbólio foram observadas na superfície pleural visceral e foram associadas com a inflamação extensa e desenvolvimento fibrótico. As fibras de anfíbólio foram observadas penetrando a pleura visceral e estendendo-se até a cavidade pleural. A inflamação foi observada também na superfície pleural parietal (Bernstein et al., 2010 & 2011).

O estudo realizado por Osmon-McLeod et al. (2011) mostrou que a crisotila de fibra longa apresentou perda de massa de ~ 70% e uma acentuada diminuição no comprimento, com incubação a longo prazo na solução de Gambles que foi ajustada para simular que dentro das fagolisossomas macrófagas fornecessem uma base para a compreensão rápida da eliminação de crisotila.

Esses estudos sugerem fortemente que mesmo as exposições curtas a anfíbólios pode influenciar o desenvolvimento patológico no pulmão e na cavidade pleural e fornecer uma nova perspectiva no entendimento e diferenciar os resultados apresentados nos estudos de epidemiologia de crisotila e os anfíbólios fibrosos expostos a coortes.

8 Estudos de Epidemiologia

Enquanto a crisotila é atualmente utilizada amplamente em produtos de alta densidade de cimento, a avaliação epidemiológica e reguladora da crisotila baseia-se em uma seção transversal de todos os usos do passado. De grande importância para a compreensão das implicações do uso atual de crisotila são

esses estudos caracterizados como crisotila apenas. Esses estudos caracterizados como crisotila são apenas revisados abaixo em função dos estudos toxicológicos que indicam a importância de uma exposição de curta duração de anfíbólio fibroso, causando a doença.

Os estudos controlados de casos precoces de mesotelioma mostraram relação de exposição ocupacional ao amianto (Elmes 1965, NeOMSuse 1965, McEwen, 1970 McDonald'S 1970, 1972 Rubino, Ashcroft 1973, Hain 1974 e Zielhuis 1975). No entanto, devido ao estado das medições de higiene ocupacional no momento, nenhum dos estudos foram capazes de utilizar medidas de exposição que incluem um número de fibras ou tipo de fibra. As associações da doença foram atribuídas a fibra mais utilizada sem a consideração dos critérios que foram entendidos mais recentemente para determinar a potência das fibras: Bio persistência e comprimento da fibra. Além disso, a falta de histórias profissionais completas é uma limitação importante nos estudos de epidemiologia recentes, resultando na caracterização inadequada de exposição específica da fibra.

Berman e Crump (2003) resumiram as diversas limitações que possam influenciar as avaliações epidemiológicas e que tinham que ser tratadas para avaliar a incerteza nos estudos de epidemiologia disponíveis. Esses incluem:

- Limitações de medições de ar e outros dados disponíveis para caracterizar as exposições históricas;
- Limitações na maneira que o caráter de exposição (i.e. , os tipos mineralógicos de fibras e a gama e a distribuição das dimensões de fibra) foi delimitada;
- Limitação na precisão das determinações de mortalidade ou incompletude no caso de rastreamento dos membros da coorte;
- Limitações na adequação da comparação entre assuntos da coorte e a população de controle selecionado; e
- Caracterização inadequada dos fatores de confusão, tais como histórias de tabagismo para os trabalhadores individuais.

Além disso, as capacidades e as limitações das técnicas analíticas utilizadas para determinar as medidas de exposição ao amianto nesses estudos epidemiológicos foram resumidos como mostrado na Tabela 1. Midget impinger (MI) e microscopia de contraste de fase (PCM) foram as duas técnicas analíticas utilizadas para derivar as estimativas de exposição na maioria dos estudos de epidemiologia dos quais os fatores de risco foram derivados. No entanto, as medições IM e PCM não determinaram o comprimento da fibra que mostrou ter relação com a atividade biológica.

Tabela 1: Capacidades e Limitações das Técnicas Analíticas Utilizadas para as Medições de Amianto
(Reproduzido a partir dos estudos de Berman & Crump, 2003)

Parameter	Midget Impinger	Phase Contrast Microscopy	Scanning Electron Microscopy	Transmission Electron Microscopy
Range of Magnification	100	400	2,000–10,000	5,000–20,000
Particles Counted	All	Fibrous Structures ^b	Fibrous Structures ^b	Fibrous Structures ^{b,c}
Minimum Diameter (size) Visible	1 µm	0.3 µm	0.1 µm	< 0.01 µm
Resolve Internal Structure	No	No	Maybe	Yes
Distinguish Mineralogy ^d	No	No	Yes	Yes

^aThe capabilities and limitations in this table are based primarily on the physical constraints of the indicated instrumentation. Differences attributable to the associated procedures and practices of methods in common use over the last 25 years are highlighted in Table 4-2.
^bFibrous structures are defined here as particles exhibiting aspect ratios (the ratio of length to width) greater than 3 (see Walton 1982).
^cTEM counts frequently resolve individual fibrous structures within larger, complex structures. Based on internal structure, several different counting rules have been developed for handling complex structures. See the discussion of methods presented below.
^dMost SEM and TEM instruments are equipped with the capability to record selected area electron diffraction (SAED) spectra and perform energy dispersive X-ray analysis (EDXA), which are used to distinguish the mineralogy of structures observed.

Com poucas exceções, quase nenhuma amostragem quantitativa foi conduzida antes da década de 60 quando concentrações de exposição foram de forma geral consideradas superiores as monitoradas mais recentemente, devido à falta de uso de equipamento de controle de pó na época e procedimentos para reduzir os níveis de pó que só foram introduzidos mais tarde. Na maioria dos estudos, portanto, as exposições recentes tiveram de ser estimadas por extrapolação de medições posteriores (Berman e Crump, 2003).

Em especial, como um resultado das técnicas de medição houve informações muitas vezes pouco quantitativa de exposição sobre os tipos de fibras com as quais os trabalhadores estavam expostos. A natureza do processo industrial pode ter sugerido o tipo de fibra utilizada. No entanto, no passado houve uma pequena tentativa de diferenciar a serpentina do amianto de anfibólio, dando o resultado de que o anfibólio foi frequentemente substituído ou misturado com serpentina sem documentação detalhada. O uso de anfibólio no lugar da serpentina resultou em fatores tais como: disponibilidade, custo e a eficácia do processo. Além disso, histórias de trabalho de empregados nem sempre foram bem documentadas como pode ocorrer hoje (Berman & Crump, 2003).

Embora todos os fatores de incerteza sejam importantes para avaliar a diferença entre a crisotila e o anfibólio, a diferenciação do tipo de fibra na atmosfera de exposição é obviamente crucial em determinar possíveis efeitos associados a cada tipo de fibra. De igual importância é o número de fibras

na atmosfera de exposição com o comprimento superior a 20 mm, ou seja, as fibras que não são facilmente fagocitadas e removidas do pulmão por macrófagos e que portanto têm maior potencial em produzir doenças se não prontamente eliminadas ou dissolvidas nos fluidos do pulmão.

Uma questão adicional, a qual muitas vezes não é bem resolvida é o das exposições possíveis a amianto quer antes do emprego ou concomitantemente ao emprego na indústria sob estudo e, conseqüentemente, os tipos de fibras para quais os indivíduos foram expostos.

8.1 Avaliação de estudos de epidemiologia considerada em avaliações mais recentes

Hodgson e Darnton (2000) analisaram coortes expostos de amiantos que trouxeram informações sobre os níveis de exposição a que (no mínimo) uma exposição cumulativa média de coorte pode ser estimada. Em outra análise, Berman & Crump (2008) também avaliaram os riscos de saúde associados a " exposição de amianto também utilizando as coortes que eles determinaram que havia informações suficientes para estimar a exposição.

Em ambas as avaliações, os autores classificaram as coortes por tipo de fibra de amianto baseado no que foi relatado nas publicações citadas. Isto é, se consideravam a coorte exposta a crisotila, por si só, uma mistura de crisotila com anfibólio fibroso ou amianto de anfibólio sozinhos. Essas avaliações foram feitas a partir da literatura então disponível atualmente e apresentaram vieses potenciais com base nos dados publicados.

Esses estudos são revisados com base em dados atuais e as informações extraídas dos estudos de toxicologia sobre a importância dos tipos de fibras e comprimento, produzindo uma resposta patológica no pulmão e na cavidade pleural.

8.1.1 Estudos caracterizados como exposição predominante à crisotila

É interessante notar que os autores de muito poucos dos estudos de epidemiologia de amianto foram capazes de afirmar que não houve nenhuma exposição de anfibólio presentes na coorte. Hodgson e Darnton (2000) consideraram os seguintes estudos como caracterizada a exposição predominante à crisotila (Tabela 2) e afirmou que quantidades muito pequenas de anfibólio fibroso foram ignoradas sendo que são importantes para as descobertas em algumas coortes (Carolina do Sul, Nova Orleans Fábrica 2, Connecticut).

Tabela 2: Estudos epidemiológicos caracterizados como exposição predominante á crisotila realizado por Hodgson e Darnton (2000)

Estudo	Referido como:
Dement et al. (1994); McDonald et al. (1983)	Carolina do Sul
Piolatto et al. (1990)	Moinho de mina italiana Balangero
Liddell et al. (1997)	Québec
Hughes et al. (1987)	Nova Orleans (Fábrica 2,y)
McDonald et al. (1984)	Connecticut

Do mesmo modo, Berman e Crump (2008) consideraram que as mesmas coortes quando sendo expostas à crisotila e consideradas como outra possível exposição, tanto no interior da fábrica em questão, ou antes, ou em paralelo ao trabalho como não importante.

No momento em que as exposições aconteceram, em nenhuma dessas coortes do tipo de fibras as que os trabalhadores foram expostos efetivamente foram apontadas de amostras de ar, e em nenhum desses estudos as distribuições de comprimento das fibras foram determinadas no local de trabalho. Enquanto alguns pesquisadores tentaram recriar o ambiente de trabalho, a experiência com a geração de aerossol de fibra em estudos de toxicologia com animais indica fortemente que para recriar precisamente todos os fatores que influenciam o tamanho da fibra e sua distribuição seria muito difícil.

Os resultados de Hodgson e Darnton (2000) sobre esses estudos que tratam câncer pulmonar e mesotelioma estão resumidos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 Estudos caracterizados como exposição predominante à crisotila (Hodgson e Darnton, 2000)

Estudo	Estimativas de exposição	Histórias relacionadas ao tabagismo	Especificidade de fibra	Risco de câncer pulmonar (% expectativa de câncer pulmonar por fibra/cm ³ .yr ^a)	Risco de Mesotelioma (% Expectativa de mortalidade total por fibra/cm ³ .yr ^a)
Carolina do Sul: Dement et al. (1994); McDonald et al. (1983)	Midget Impinger medições 1930-1975. Em 1968 e 1971 ambas as impingers e amostras PCM foram coletadas (um total de 986 amostras).	Com base em duas pesquisas conduzidas pelo Serviço americano de Saúde Pública, em 1964 e 1971 e em dados apurados pela empresa.	Fábrica têxtil de crisotila. Fios de crocidolite foram utilizados em pequenas quantidades para fazer embalagem de fita ou entraçada de 1950 até 1975.	Mulheres 6,7 (3.6,11) Homens 4,6 (2,9, 6,7)	Mulheres 0 (0.0,0,35) Homens 0,013 (0,0016, 0,047)
Balangero : Piolatto et al. (1990)	Níveis de fibras que foram medidos por PCM em 1969. A fim de estimar as exposições mais recentes, informações da produção diária, alterações de equipamentos, número de horas trabalhadas por dia, etc. foram utilizadas para criar as condições da fábrica durante os anos anteriores. Amostras de PCM foram obtidas dessas condições simuladas e combinadas com histórias de trabalho para criar histórias	Nenhuma informação sobre tabagismo	Mina e usina de crisotila com a presença de fibras Balangeroita.	0.03 (-0.11,0.24)	0.0025 (0.0003,0.009)

<p>Québec: Liddell et al. (1997)</p>	<p>Miniatura de Impinger medições</p> <p>Conversões entre os níveis de pó e concentrações de PCM foram derivadas de amostras lado-a-lado.</p>	<p>A história de tabagismo foi obtida em 1970 através de um questionário visando trabalhadores atuais, e responsáveis por aqueles que tinham morrido depois de 1950.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mina e usina de crisotila na cidade do amianto 2. A fábrica na cidade de amianto que, além de processar crisotila, também processava crocidolite. 3. Mineração e beneficiamento complexo de empresa de crisotila perto de Thetford Mines (Provas de maiores quantidades de tremolite no minério em Thetford Mines). 4. Número de minas e fábricas menores também nas proximidades de Thetford Mines. 	<p>0.06 (0.042,0.079)</p>	<p>0.0009 (0.0006,0.0013)</p>
-----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------	-------------------------------

<p>Nova Orleans (Fábrica 2):</p> <p>Hughes et al. (1987)</p>	<p>Miniatura de Impinger medições iniciadas no início da década de 1950.</p> <p>Os níveis estimados de amostras iniciais nos anos 50 eram suspeitas de conter a substância por todos os períodos anteriores porque não houve controles importantes das medidas de pó implementados antes dessa época.</p> <p>Na fábrica 2, as estimativas realizadas tendem a ser cerca de um-terço das estimativas anteriores através dos anos 40 e cerca de um e meio das</p>	<p>Com base em um estudo transversal de mais de 95% de trabalhadores empregados nestas fábricas em 1969. As informações acerca dos hábitos de tabagismo de trabalhadores anteriormente nessas fábricas não estão disponíveis.</p>	<p>Fábrica 1: Um pouco de amosite foi utilizada desde os anos 40 até os anos 60, constituindo cerca de 1% de alguns produtos, e crocidolite foi usada ocasionalmente por aproximadamente 10 anos, com início em 62.</p> <p>Fábrica 2: Utilizou apenas crisotila, com exceção dessa produção de tubo, que começou em 1946 e era abrigada em um prédio separado, produziu um produto final que continha cerca de 3% de crocidolite.</p>	<p>0.81 (0.21,1.6)</p>	<p>0 (0,0.033)</p>
<p>Connecticut:</p> <p>McDonald et al. (1984)</p>	<p>Níveis de pó das impingers As medições foram disponibilizadas para os anos 30, 1935, 1936, and 1939. Havia pouca informação de exposição disponíveis até 1970. Nenhuma conversão de mppcf para o valor da fibra/cm³ foi sugerido pelos autores</p>	<p>Nenhuma informação sobre tabagismo</p>	<p>Fábrica de manufaturados Produtos de fricção à base de amianto. A Fábrica entrou em operação em 1913 e utilizava somente crisotila até 1957, quando um pouco de antofilite foi utilizada. Também, uma pequena quantidade de crocidolite (cerca de 400 libras) foi</p>	<p>0.80 (0.029,1.8)</p>	<p>0 (0,0.016)</p>

A) Estimativas de risco determinadas por Hodgson e Darnton (2000)

8.1.2 Carga pulmonar de fibras: Charleston, Carolina do Sul, e Québec

A análise dos tipos e dos números de fibras encontradas no tecido do pulmão em indivíduos expostos ao amianto fornece o indicador mais robusto da exposição anterior. Em geral, essas análises não foram realizadas, em dois dos estudos acima mencionados, as cargas sobre as fibras pulmonares foram analisadas para determinar o tipo e a quantidade de fibras presentes nas amostras analisadas.

As análises de cargas pulmonares fornecem uma indicação para que as fibras dos trabalhadores que foram expostos. As amostras tiradas de seções de biópsia pulmonar ou necropsia eram muitas vezes a partir de blocos de parafina. Como por exemplo, no estudo de Sebastien et al. (1989) as amostras analisadas foram cerca de 1 g (comunicação pessoal, P. Sebastien). Assim, apenas uma pequena porção do pulmão foi analisada.

Sebastien et al. (1989) relatou a análise de 161 amostras de tecido pulmonar obtidas da necropsia de trabalhadores têxteis de amianto em Charleston, Carolina do Sul, e os mineiros e usineiros de Quebec expostos à crisotila. Os autores relataram que a crisotila e tremolite, amosita, crocidolite, talco-antofilita e outros tipos de fibras (incluindo rutilo, micas, ferro, sílica, e silicatos não definidos) foram encontradas, em ambas as coortes onde a tremolite predominou. Concentrações não-triviais ($> 0,1$ f/mg) de amosita e crocidolite foram medidas em 32% das espécies de Charleston e 9% de Thetford. A análise apontou, em Charleston, anfíbolos comerciais foram detectados apenas em casos analisados antes de 1940; nenhuma crocidolite foi detectada em casos analisados após 1940. Em Thetford, as concentrações superiores a $0,1$ f/mg foram medidas em cinco casos.

Churg et al. (1984) analisou o conteúdo do pulmão de fibra de 6 casos com mesotelioma derivadas de uma série de cerca de 90 necropsias dos que trabalharam por um longo prazo na indústria de crisotila em Quebec. Esses 6 casos representaram todos as mesoteliomas presentes com a série de 90 casos. Os autores relataram que os pacientes com mesotelioma tendo apenas componentes de minério de crisotila teve uma proporção muito maior do grupo de tremolite anfíbolio (9,3) do que as fibras de crisotila (2,8) quando comparado ao grupo de controle. Isso não serve para um paciente em que a amosita foi encontrada.

Pooley & Mitha (1986) no relatório sobre a determinação e a interpretação dos níveis de crisotila no tecido pulmonar incluídos resultam dos trabalhadores da têxtil da Carolina do Sul na tabela 2 que comparou os valores em média calculados de massa por 1.000 fibras de amianto obtidas a partir de extratos de tecido pulmonar. Relataram também que nos casos da fábrica têxtil da Carolina do Sul tinha $0,032$ ng/ 10^3 de fibras de crisotila em comparação com $1,19$ ng/ 10^3 de fibras de crocidolite e $2,098$ ng/ 10^3 de fibras de amosita. Além disso, o tecido pulmonar que foi analisado da Carolina do Sul tinha $0,015$ ng/ 10^3 de fibras de crisotila e $0,725$ ng/ 10^3 de fibras de amosita.

Case et al. (2000) avaliou tipos fibras de amianto e seu comprimento em fibras pulmonares superior a 18 mm de comprimento na crisotila têxtil provenientes da coorte da Carolina do Sul e da porção de mineiros e usineiros de crisotila da Thetford Mines da coorte de Quebec. As amostras pulmonares

foram obtidas de blocos de parafina desparafinizadas ou de tecidos fixos em formol e foram quimicamente digeridos na lixívia comercial. Os autores afirmaram que as medições de fibras pulmonares foram limitadas a inferência, os resultados representam apenas uma fração da dose interna que se manteve até a morte. Além disso, não podiam ser determinados em que grau a maioria dos grupos de mineiro-usineiros de crisotila e trabalhadores têxteis foram representantes das coortes de onde foram obtidas. Os resultados obtidos em paralelo com aqueles relatados por Sebastian et al. (1989). O Caso et al. (2000) Os resultados indicaram que os trabalhadores têxteis de "crisotila apenas" tiveram uma alta proporção de indivíduos com tecido pulmonar contendo amosita e/ou crocidolite. Os resultados não dão suporte a função do comprimento da fibra, por si só, ao explicar o grande risco de câncer pulmonar em trabalhadores da área têxtil. Os autores concluíram que este subconjunto de trabalhadores têxteis de Charleston não dá suporte a hipótese de que isso é um puro coorte de crisotila (OMS, 1998). Além disso, declararam que "a experiência da exposição de trabalhadores têxteis é claramente única e não deve ser utilizada para avaliar o risco de câncer pulmonar em mineiros, trabalhadores que trabalham com cimento, ou trabalhadores de fricção de produtos, independentemente do tipo de fibra."

Nas duas coortes, a hipótese de que a exposição foi apenas a crisotila não é apoiada nas medições de carga pulmonar.

8.1.3 Discussão sobre os estudos de epidemiologia de crisotila predominante:

Além da análise da carga pulmonar nos dois estudos apresentados acima, cada um dos estudos caracterizou como crisotila predominante foram examinados e houve a presença de anfíbio fibrosos em exposição e a avaliação de outros fatores na concepção do estudo, que poderiam ter influenciado os resultados.

8.1.3.1 Coorte da Carolina do Sul (Dement et al. (1994); Hein et al. (2007))

Nas análises apresentadas por Hodgson e Darnton (2000) e Berman & Crump (2008), relacionadas a coorte da Carolina do Sul destaca-se como o estudo que relata um carcinogênico potencial atribuídos ao uso de "crisotila" na fábrica de têxteis. A coorte da Carolina do Sul é muito interessante porque envolveu a utilização de fibras têxteis de crisotila. Os autores reconhecem que pequenas quantidades de crocidolite (cerca de 2000 quilos) foram utilizadas na Fábrica em processos separados e concluiu que este uso foi isolado e não influenciou as exposições possíveis na fábrica de têxteis. Dement et al., 1982, relatou em um estudo dessa fábrica e observou um grande excesso de câncer pulmonar correspondente a um SMR de 500 a 100 anos de fibras/cm³ que foi relatado como estatisticamente significante em relação ao controle da coorte. Esse estudo está em contraste acentuado a qualquer outro estudo onde houve exposição somente a crisotila. Como apresentado na seção acima, as medições de carga pulmonar de trabalhadores dessa coorte indicam que tanto a amosita quanto a crocidolite estavam presentes nos pulmões dos trabalhadores.

Ao revisar este estudo, os seguintes fatores importantes que influenciam os resultados são claros:

1. Muita proximidade a Base da Marinha Americana que utilizou grandes quantidades de amosite
2. Proximidade a outras instalações utilizando materiais potencialmente tóxicos
3. Possível utilização prévia de anfíbólio

1. Muita proximidade a Base da Marinha Americana que utilizou grandes quantidades de amosite

A fábrica (Amianto em Geral & Borracha Co. conhecida como GARCO) localizada em Charleston do Norte a poucos metros da base militar americana em Charleston (Figura 3). Esta base esteve muito ativa até e durante a segunda guerra e como Dement menciona empregou 29.000 pessoas na construção e reparação de navios militar. A base da Marinha foi inaugurada em 1909 e durante os anos de guerra, 1.359 navios foram construídos no estaleiro naval: Os navios danificados foram reparados, navios de combate modernizados, e 253 navios foram construídos e lançados. Quase todos os navios militares até então foram isolados com grandes quantidades de anfíbólio fibroso (Bowles O. & Stoddard, 1933; Bowles & Barsigian, 1951; Balzer & Cooper, 1968; Virta, 2005). Esse processo também envolveu o uso de substâncias potencialmente tóxicas, além da utilização extensiva de anfíbólio fibrosos. Dement et al. não considera isso importante e não lança fatos sobre a análise de possível influência das emissões provenientes da base nem da área industrial imediatamente adjacente à fábrica GARCO.

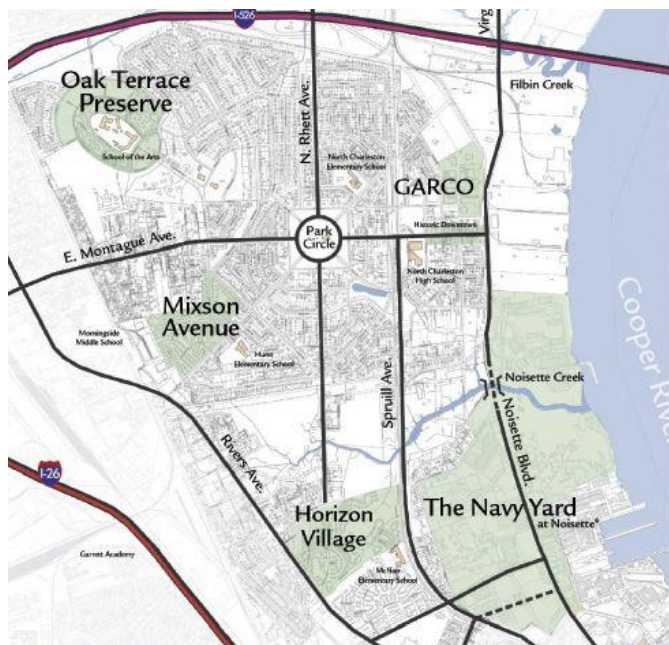


Figura 3 Mapa de Charleston do Norte mostrando a localização da fábrica de Têxteis (GARCO) e a base da marinha americana. A distância de GARCO da base da marinha é de metros aproximadamente. A largura do mapa é de aproximadamente 3.5 km.

2. Proximidade a outras instalações utilizando materiais potencialmente tóxicos

A proximidade de outras instalações utilizando materiais potencialmente tóxicos é de importância como as descobertas de Dement et al. O estudo é o câncer pulmonar com um potencial de outras substâncias que contribuem para a possível causalidade.

³ OSHA 29 CFR Part 1915: Pez de alcatrão de hulha volátil, 4-Nitrobiphenyl, alfa-naftilamina, clorometil Metil Éter, 3,3'-Dichlorobenzidine (e seus sais), bis clorometil éter, beta-naftilamina, benzidina, 4-aminobifenilo e etilenoimina, betapropiolactone, 2-Actylaminofluorene, 4-Dimethylaminoazobenzene, Nitrosodimethylamine, cloreto de vinilo, inorgânicos arsênio, chumbo, benzeno, acrilonitrilo, óxido de etileno, formaldeído, amianto.

Não há consideração da Estação de Armas Navais de Charleston que ocupa 17.000 hectares de terra e é sete vezes maior do que o Estaleiro Naval local, que foi encomendado em 1941 e situado na costa ocidental de Cooper River ao norte da Fábrica GARCO. A Estação Naval de Armas de Charleston tinha uma capacidade de produção para mais de 60 milhões de quilos de explosivos convencionais. Entre outras indústrias que possam afetar a saúde dos trabalhadores de Charleston foi a empresa Rollins Chemical estabelecida em 1914 em Charleston do Sul. Adjacente à fábrica de Rollins no oeste foi a fábrica de Warner-Klipstein, começando em 1915 como produtor de cloro e produtos de cloro. Esta fábrica, reorganizada em 1928 como Westvaco Cloro Products Corporation, tornou-se um importante fabricante de soda cáustica, cloro e compostos clorados. A empresa química de carboneto e carbono mudou-se de Clendenin em 1925 para Charleston do Sul e iniciou suas operações em imóveis adquiridos da Rollins Chemical Company. Atualmente ela é uma divisão da Union Carbide Corporation, a empresa foi produtora de mais de 400 tipos de químicas, plásticos, e fibras de derivados de gás natural e petróleo.

3. Exposição de amianto de anfíbolona coorte da população:

Em um relatório que antecede Dement et al. (1994), Dreesen et al. (1938) afirmaram que "cerca de 90 por cento do amianto utilizado nessas fábricas é obtido no Canadá. Os 10% restante vem do Arizona ou da África do Sul, e, raramente, da Rússia e Austrália." Enquanto não existem especificidades do tipo de fibra que foram fornecidas, a África do Sul foi um grande fornecedor de amianto de anfíbolio fibroso azul e marrom, amianto crocidolite e amianto de amosita enquanto a Austrália fornecia amianto de crocidolite.

Como apresentado acima, o ambiente em Charleston tinha fontes únicas de poluentes de origem industrial e operações militares que seria muito provável a influência de câncer e incidência de mortalidade na região. Isso está refletido na taxa muito superior de mortalidade em Charleston em comparação com a média dos EUA.

Dement et al. apoia a utilização das taxas de mortalidade dos EUA afirmando que "é difícil calcular o número exato de pessoas que já foram empregadas nessa fábrica; no entanto, é provável que exceda 10 000 antes de 1965". Eles não consideram o maior número de pessoas que trabalharam apenas a uma curta distância da fábrica na base naval da marinha.

A taxa de mortalidade nos EUA foi relatada pelos autores como 39 por 100.000 no período de 1950 - 1969. O Instituto Nacional do Câncer nos EUA (US National Cancer Institute) (NCI) (Devesa et al., 1999) fornece a taxa de mortalidade para Charleston durante o período de 1950 - 1969 como 101,5 que é 2,6 vezes a taxa utilizada em Dement et al. (1982). Como a GARCO fornecia alojamentos para os seus empregados em Charleston do Norte e considerando a proximidade do bairro com a base naval e outras instalações, é provável que a taxa de mortalidade foi ainda superior a 101,5 . Enquanto a questão de qual taxa seria mais adequada é difícil de reconstruir, a informação disponível indica que a taxa utilizada subestima o histórico do nível de controle.

Outro assunto que não é endereçado no estudo de Dement et al. (1982) que mostra que exposições prévias e ou simultâneas ou exposições dos membros de família. Não seria absurdo esperar que os funcionários da GARCO e ou familiares tinham experiência prévia de trabalho em bases militares ou em outras áreas. Uma breve busca na internet dos resumos das mortes recém publicados (The Post e Courier, Charleston, SC) mostra os indivíduos como, por exemplo:

- Marinha e fuzileiro navais e veteranos mercantes e o supervisor aposentado da GARCO.
- Empregado de muito tempo na GARCO Mill e um proprietário aposentado/operador de --- garagem por 26 anos.
Ele também serviu seu país no Exército dos Estados Unidos. Ele foi um entusiasta de automóveis e amava corridas e trabalhar em veículos.
- Veterano do Exército, funcionário aposentado da Garco
- Ocupação: Garco, Empreiteiro aposentado, militar autônomo: Marinha mercante americana, segunda guerra mundial veterano
- Antigamente trabalhou na G. A. R. C. O. , no Câmbio da Marinha de Charleston e na antiga empresa de medicamentos Geer.
- Maquinista da GARCO e um empregado aposentado da base naval de Charleston,
- Veterano da marinha, funcionário aposentado da Garco

Hein et al. (2007) afirmou que, além da falta de dados históricos de tabagismo para todos os membros da coorte que as informações relatadas estavam sujeitas a limitações adicionais, incluindo história de vida de trabalho incompleta e altas taxas de perdas no follow-up, especialmente entre as trabalhadoras. A idéia de que a população estudada trabalhou exclusivamente na GARCO não é apoiada por Dement et al. (1982) nem por Hein et al. (2007) publicações.

4. Outros fatores que influenciam a incidência de câncer pulmonar:

Dement et al. afirma que um dos fatores mais importantes que deve ser considerado na avaliação da contribuição profissional aos padrões observados de mortalidade são padrões de tabagismo entre a coorte. Eles mostraram na Tabela 9 que a prevalência de tabagismo entre 292 dos 768 membros da coorte de estudo de amianto era semelhante à dos homens brancos adultos dos E. U.A. (1965). Para os outros 475 membros da coorte, nenhuma informação sobre o tabagismo foi fornecida. Isso foi baseado

em uma classificação de fumantes atual, fumante anteriormente ou não-fumante. No entanto, não foram fornecidas informações sobre a incidência de tabagismo na coorte de amianto e como isso se compara aos homens brancos adultos dos EUA. Para aqueles trabalhadores que também tinham sido militares, as taxas de uso de tabaco e álcool foram relatadas como superiores aos encontrados em setores civis comparáveis (US DHHS, 1989; Bray et al., 1989, 1991; Conway et al., 1989; Ballweg & Brey, 1989).

Os autores determinaram uma conversão das medições de miniaturas de impingers em milhões de partículas por pé cúbico de ar (MPPCF), para contagens da membrana do filtro, medida como fibras maiores que 5 μm / cm^3 usando amostras simultâneas por estes dois métodos em operações de fábricas coletadas durante 1968- 1971. Os autores relataram que, durante operações têxteis, exceto a preparação, uma conversão de 3 fibras/ cm^3 para 1 MPPCF foi utilizada enquanto para a preparação uma conversão de 8/ cm^3 de fibra foi utilizada. Os 95 % de confiança se limita nessas conversões foram estimados como 3 fibras/ cm^3 (C.I. 2.5 – 3.5) e 8 fibras/ cm^3 (C.I. 5 – 9).

Em análises posteriores das amostras pontuais de filtros de ar da fábrica da Carolina do Sul os autores relataram que, "somente duas das 18.840 estruturas de fibra (0,01 %) eram anfibólios e o restante era crisotila baseadas na morfologia" (Stayner et Al., 2008). Como apresentado acima, vários estudos analisaram o teor de fibras dos pulmões dos trabalhadores e apresentou a presença de quantidades significativas de anfibólio. Stayner et al. (2008) não relatou a presença de fibras de tremolite, talvez isso ocorreu devido à utilização de uma morfologia física baseada em análises em vez de químicas baseadas em técnicas de identificação (EDAX)ou Addison & Davies, 1990).

Green et al (1997) examinou as sobrecargas pulmonares de fibras em uma necropsia populacional em 39 ex-trabalhadores da fábrica têxtil da Carolina do Sul fábrica e 31 controles. Os autores relataram que o grau de fibrose pulmonar se correlacionou melhor com a concentração de amianto de tremolite do que com a concentração da crisotila. Descobriram também que as concentrações médias geométricas de amosita e amianto crocidolite foram maiores para os trabalhadores da fábrica têxtil do que nos controles. Relataram que 28% dos trabalhadores expostos a amianto têxtil e 13% dos controles apresentaram valores de amianto crocidolite e amosita em seus pulmões, que ultrapassou 1 milhão de fibras por g pulmonar seco [o valor considerado acima foi levantado com base no laboratório naquela época]. Essas concentrações de anfibólio poderiam facilmente explicar a pequena quantidade de mesotelioma que ocorreram na coorte.

As informações acima sugerem fortemente que os trabalhadores da têxtil da Carolina do Sul foram expostos a anfibólio e outros agentes causais (poluentes, tabagismo) direta ou indiretamente que confunde a compreensão de qual exposição produziu o câncer pulmonar e mesotelioma.

Com base nos estudos de inalação mais recentes de toxicologia de anfibólios, que mesmo com exposições curtas ao amianto de anfibólio na fábrica têxtil da Carolina do Sul ou mediante a exposição prévia ou para-ocupacional pode ter tido impacto significativo nos resultados. O recente trabalho de Bernstein et al. (2010) confirmou que os tipos de fibras de amianto de anfibólio são muito mais potentes

do que o amianto de crisotila e que com esse diferencial na resposta, mesmo com uma exposição pequena de anfibólio podia ter tido uma influência significativa sobre as descobertas relatadas na coorte da Carolina do Sul. McDonald et al. (1983) atribuiu a incidência de câncer à pequena quantidade de tremolite presente na mina. Análises mostraram que a tremolite estava presente em quantidades inferiores a 1 % e mostraram que o anfibólio acumulado por algum tempo no pulmão, já a crisotila não. Com um potencial maior para a exposição ao amianto de anfibólio e de outros poluentes do que o originalmente percebido na coorte da Carolina do Sul, está claro que a coorte da Carolina do Sul não foi uma coorte de crisotila pura como inicialmente postulado.

8.1.3.2 Piolatto et al. (1990)

Piolatto et al. (1990) relatou sobre as análises de uma coorte de trabalhadores expostos ao amianto da mina Balangero na Itália. Os autores relataram que a "análise de várias amostras de crisotila provenientes da mina descartou a presença de contaminação com anfibólios fibrosos em concentrações detectáveis. Um silicato fibroso (balangeroite) foi caracterizado, no entanto, constituído por fibras marrons, rígidas e frágeis de xilóide com uma estrutura complexa semelhante a gageíta, geralmente cresce internamente com a crisotila." A fibra da Balangeroite foi relatada com os números de 0.2-0.5 % da massa total de amostras de crisotila como comercializadas na mina da Balangero. Não há qualquer menção de concentração real no poço da mina. Os autores também afirmaram que "nada é conhecido atualmente sobre seus efeitos adversos, embora elas possam ser suspeitas com base nas dimensões da fibra sendo semelhantes aos anfibólios mencionados."

Silvestri et al. (2001) resumiu as informações sobre a prática de trabalho, concentração de fibras e efeitos relacionados a saúde dos trabalhadores da mina de Balangero e na população das áreas próximas. Os autores afirmaram que além da crisotila, Balangeroite, silicato de magnésio e ferro fibroso primeiro descoberto em Balangero está presente no minério e que é muito semelhante, de um ponto de vista morfológico, a anfibólio. Desde sua abertura em 1930 não havia controles de exposição na mina até a década de 1960 e nenhum padrão foi imposto até 1986, quando a diretiva europeia foi implementada na Itália. Os autores citaram em um relatório na década de 40 que "O dano não é tão ruim para as árvores e Fábricas, mas sim para as vacas, como o pó que entra tão profundamente na grama que as vacas não conseguem pastar." As concentrações estimadas de exposição na mina excederam 50 fibras/ml; chegando a 120 fibras/ml; na seleção de fibras 235/ml e na área de embalagens 80 fibras/ml. Em 1989, com os controles, elas foram de 0,19 fibras/ml na mina; 0,54 fibras/ml na área de trituração; 0,93 fibras/ml na área de seleção de 0,78 fibras/ml na área de embalagem.

A porcentagem de fibras de Balangeroite foi semelhante à de tremolite em Quebec. A diferença é que a tremolite ocorre em veias separadas no Quebec (Williams-Jones et al., 2001) como foi relatado acima, a fibra de Balangeroite "geralmente se desenvolve internamente com a crisotila". A Balangeroite foi classificada como um "asbestiforme rico em ferro" fibra com estruturas, bioquímicas, e talvez a mais importante característica de bio durabilidade semelhante a crocidolite (Gazzano et al. 2005; Groppo et

al. 2005; Turci et al. 2005). Não há nenhum relatório de análises de fibra retida no pulmão dos trabalhadores da mina de Balangero (Caso & McDonald, 2008).

8.1.3.3 Liddell et al. (1997)

Liddell et al. (1997) relatou a experiência de mortalidade de uma coorte de ~11 000 trabalhadores das minas e usinas de crisotila em Quebec. A coorte prorrogada durante um longo período de observações (coorte de nascimento 1891-1920) e as diversas atualizações relatadas em diferentes intervalos desde 1971. Na última atualização publicada, Liddell et al. (1997) relatou que as exposições elevadas levou a excessos, aumentando com o grau de exposição, da mortalidade por todas as causas de câncer pulmonar e câncer estomacal. No entanto, a exposição abaixo de 300 (milhões das partículas por pé cúbico) x anos, (mpcf.y), o que equivale a aproximadamente 1.000 (fibras/cm³) x anos (que é equivalente a uma exposição de 80 fibras/cm³ durante um período de 10 anos, como poderia ter ocorrido na década de 40) os resultados foram os seguintes: Não foram observadas associações perceptíveis do grau de exposição e SMRs, para todas as causas de morte ou para todos os locais específicos de câncer examinados. Os autores concluíram que, do ponto de vista da mortalidade dessa exposição nessa área a menos que 300 mpcf.y tem sido essencialmente inócua.

A questão da presença e impacto possível da contaminação do minério de crisotila com tremolite que foram endereçadas por McDonald e McDonald (1995) em investigações preliminares haviam sugerido que ela era importante para a etiologia do mesotelioma. Na área de Thetford Mines, havia cerca de 15 minas e fábricas geograficamente dispersas que se encaixam em dois grupos claramente definíveis. Cinco em uma área central delimitada e dez localizadas em uma área periférica. Análise de sobrecarga pulmonar (Sebastien et al., 1989) de 58 membros da coorte da área central e 25 na área periférica mostraram que a concentração média geométrica de tremolite foi quase quatro vezes maior na área central, e não na área periférica.

8.1.3.4 Hughes et al. (1987)

As Fábricas desse estudo iniciou a operação em 1920 e produziu materiais de construção de cimento-amianto. Há poucos dados de exposição antes de 1950. Começando em 1952, os dados de amostragem de ar foram coletadas utilizando os midget infringers (com medições feitas em milhões de partículas por pé cúbico, mppcf). Na Fábrica 2, 248 medições foram efetuadas durante a década de 50, e mais de 1100 durante a década de 60. Weill et al. (1979) relatou que a população original do estudo consistia de trabalhadores que foram continuamente empregados nos meses antes de janeiro de 1970 em duas fábricas de materiais de construção de cimento-amianto em Nova Orleans Orleans - Louisiana. Essas fábricas foram inauguradas no início da década de 20, e estavam em operação no período de estudo. Os autores relataram que a fibra predominante utilizada foi a crisotila. Além disso, a crocidolite foi utilizada no setor de tubos na segunda fábrica (onde é constituído 3 por cento do

produto). Na primeira Fábrica, a amosita foi utilizada (um por cento de vários produtos), e a crocidolite era raramente utilizada na fabricação das abas do papelão ondulado. Além disso, declarou que o "silicato" foi utilizado em ambas as Fábricas. Hughes et al (1987) relatou que essa Fábrica 2 consistiu de quatro prédios separados, cada um fabricava produtos diferentes. Produção de tubo, que abriu em 1946, utilizava crocidolite além da crisotila. Os autores afirmaram que todas as outras utilizavam apenas a crisotila. A amosita nunca foi usada. Jones et al. (1989) afirmou que houve "um uso sistemático de crocidolite, na área de produção de tubos da Fábrica 2, embora a crisotila foi a fibra primária em ambas as fábricas". Não há medições de carga pulmonar disponíveis de trabalhadores no estudo.

8.1.3.5 McDonald et al. (1984)

McDonald et al. (1984) relatou que a fábrica foi criada em 1913 e fabricou um número de produtos relacionados com o amianto ao longo dos anos. Os autores relataram que a crisotila, principalmente no Canadá, foi utilizada até 1957, quando o antofilite foi adicionado para fazer discos de papel e fitas. Além disso, relatou que cerca de 400 lb de crocidolite foi utilizada experimentalmente em algumas ocasiões no laboratório durante 1964 e 1972. A qualidade geral de antofilite e crocidolite utilizada pela fábrica não foi especificada. Além disso, os autores relataram que a situação era complicada pelo fato de que a fábrica em estudo desenvolvia em uma fábrica têxtil de amianto anteriormente cerca de 10 milhas de distância da fábrica de lonas de freios de 1905 até 1939. O esforço foi feito a partir dos registros históricos de trabalho encontrados para eliminar da coorte de pessoas que trabalhou em determinados setores numerados (28 a 50) nas fábricas de lonas de freio. Antes da década de 70, as poucas medições disponíveis sobre a exposição foram feitas por impinger e relatou milhões de partículas por pé cúbico (mpcf). Medições posteriores foram feitas utilizando filtros de membrana (sem identificação do tipo de fibra). Não houve nenhum relatório sobre as medições de carga pulmonar nesse estudo.

8.2 Estudos da coorte epidemiológica de crisotila

A seção fornece uma avaliação de estudos epidemiológicos de trabalhadores expostos a crisotila que também forneceu a diferenciação quando amianto de anfibólio também ocorreram.

8.2.1 Estudos da alta densidade de crisotila em cimento

Weill et al. (1979) relatou um estudo sobre 5.645 de trabalhadores na indústrias de amianto-cimento. As exposições ao pó eram baseadas em medições de partículas atmosféricas totais utilizando o midget impinger em vários locais em todas as fábricas e foram detectadas em milhões de partículas por pé cúbico de ar (mppcf). Nenhum excesso de mortalidade foi observado após a exposição por 20 anos a

crisotila em níveis de exposição iguais ou inferiores a 100 MPPCF.anos (correspondente a aproximadamente 15 fibras/cm₃ x anos). Os autores afirmaram "... No entanto, a demonstração que exposições de nível cumulativo baixo e de curto prazo não produziram um excesso de risco detectável para a malignidade respiratória que podem ser de ajuda no desenvolvimento de uma política reguladora, porque uma posição cientificamente defensável com base nesses dados é que há baixos níveis de exposição não associadas a um excesso de risco demonstrável". Os autores também avaliaram a influência do tipo de fibra sobre o risco de malignidade respiratória. Os trabalhadores com exposição a crisotila apenas (n = 4,201) foram comparados com 2 grupos de trabalhadores expostos a amianto de crocidolite além da crisotila: aqueles com emprego estável na fábrica de tubo (n = 1,004) e aqueles com exposição intermitente a crocidolite através do trabalho ocasional de manutenção nessa área (n = 235). Pessoas com exposição ao amianto de amosita e crocidolite (n = 205) foram excluídas da análise. Os autores observaram que a exposição adicional ao amianto crocidolite apontaram o risco de malignidade respiratória, particularmente para os trabalhadores expostos Intermitentemente em trabalhos de manutenção, que foram caracterizados por elevadas concentrações de exposição de pó por curtos períodos de tempo.

Thomas et al. (1982) relatou em uma coorte dentro de uma fábrica de cimento-amianto de crisotila. Alguma crocidolite foi utilizada na fábrica antes de 1936 e, posteriormente, somente a crisotila foi utilizada.

1.970 Trabalhadores foram identificados, e suas experiências de mortalidade foram analisadas. Não foi possível obter informações sobre tabagismo. As medições de pó não foram feitas antes de 1968. As concentrações de exposição antes de 1968 foram estimadas 0,1 fibra/cm₃ na máquina de cimento de 20+ fibras/cm₃ no piso do batedor e resíduos de trituração rígidos. Desde 1968 o controle do pó reduziu a exposição abaixo de 2 fibras/cm₃. Os autores relataram que não houve aumento na taxa de mortalidade padronizada (SMR) pelas causas de morte investigadas, incluindo todas as causas, todas as neoplasias, o câncer pulmonar e pleura e câncer do trato gastrointestinal (erros-padrão não foram relatados). Segundo aos autores: "Assim, os resultados gerais da pesquisa de mortalidade sugerem que a população estudada da fábrica de cimento-amianto de crisotila não está sob nenhum risco de excesso no que se trata de um total de mortalidade, todas as mortalidade por câncer, câncer pulmonar e brônquio, ou câncer gastrointestinal". Dois mesoteliomas pleurais foram detectados em homens que tinham trabalhado na fábrica até 1936 e tinha sido exposto a crocidolite.

Gardner et al. (1986) relatou um estudo de coorte realizado sobre 2.167 indivíduos empregados entre 1941 e 1983 de uma fábrica de cimento-amianto na Inglaterra. O processo de produção utilizou apenas crisotila de amianto, exceto por uma pequena quantidade de amianto de amosita e crocidolite durante quatro meses em 1976. Nenhum excesso de câncer pulmonar ou outra morte em excesso relacionadas com o amianto foi relatado, a média de concentrações de fibra foi abaixo de 1 fibras/cm₃, embora os níveis mais altos tinham provavelmente ocorrido em certas áreas da fábrica de amianto-cimento. Um óbito foi observado de mesotelioma pleural e um com a amiantose mencionada como causa associada ao atestado de óbito, porém, nem foi considerado pelos autores para ser relacionado a exposição ao amianto na fábrica.

Ohlson (RIV)& Hogstedt (1985) relatou em um estudo a coorte de 1.176 trabalhadores de cimento-amianto em uma fábrica sueca usando amianto de crisotila. Só algumas medições de exposição estavam

disponíveis para 1950 e 1960. Estes indicam um nível de pó de 10 mg/m³ antes dos anos 70 e metade desse montante durante a década de 1970. As concentrações de fibra em média 1 fibra/cm³ com base em várias centenas de amostras de cinco conjuntos de medições entre 1970 e 1976. A concentração de fibras foi estimada anteriormente sendo duas vezes esse nível, 2 fibras/cm³ em conformidade com as medições totais de pó. O maior valor foi de 8 fibras/cm³ durante 45 minutos em 1970 no celeiro de sacos de amianto. A grande maioria do amianto utilizado foi de crisotila embora 630 toneladas de amosita tenham sido usadas entre 1949 e 1951, e 400 toneladas de crocidolite em 1962. 1962. Os hábitos de tabagismo não foram conhecidos por toda a coorte. Uma sub amostra da coorte 40% eram tabagistas, 24% não-tabagistas, e 36% de ex-fumantes. Os autores afirmaram que, embora a distribuição foi próxima à média nacional, os participantes de uma pesquisa voluntária de saúde pode não ter sido representante de toda a coorte. Qualquer excesso de trabalho relacionado a mortalidade foi observado em exposições cumulativas estimadas em cerca de 10- 20 fibras/cm³. anos.

Yano et al. (2001) relatou sobre a mortalidade por câncer causada em trabalhadores expostos a crisotila isenta de anfibólio na China. A Fábrica estudada abriu em 1939 e desde de 1958 expandiu-se enormemente em tamanho e variedade de produtos com 6.000 toneladas de amianto bruto utilizado em 1996. Os autores afirmaram que, na década de 1970, os produtos foram classificados em têxteis, de produtos de cimento-amianto, materiais de fricção, produtos de borracha, e materiais resistentes ao calor. Este estudo está incluído nesta seção, que inclui produtos de cimento, embora outros produtos eram fabricados também. Os autores relataram que o risco relativo ajustado de câncer pulmonar foi de 8,1 (95% IC: 1,8, 36,1) para trabalhadores expostos a altos e baixos níveis de amianto. Os autores declararam que eles "compararam os vários setores da fábrica de amianto com três grupos de trabalhadores expostos a nível alto, intermediário e baixo de fibras de amianto. ". Poucas medições de aerossol realizadas são mostradas na Tabela 4 reproduzida a partir do estudo de Yano et al., tabela 1. Os autores apontam que houve uma discordância aparente entre as concentrações de pó e fibras.

Tabela 4: Reproduzida com base no estudo de Yano et al. Tabela 1

Job category	Fiber (fibers/ml (range))	Dust (mg/m ³ (range))
Raw material (opening)	6.5 (5.8–7.5)	8.8 (6.1–12.3)
Raw material (bagging)	12.6 (5.2–58.4)	18.2 (14.5–22.4)
Rubber plate†	2.8 (2.6–3.1)	237.5 (176.0–320.5)
Textile	4.5 (0.7–17.0)	22.4 (15.8–35.5)
Asbestos cement‡	0.1	22.3

* Geometric mean (range) for three to five workers exposed in each asbestos plant section.
† In the rubber plate section, workers were engaged mainly in dumping mica and various raw materials into a pit in a small room without ventilation.
‡ In the asbestos cement section, the number of workers in the dusty environment was small, and only one worker who was engaged in dumping raw materials into the pit was monitored.

Os autores também relataram que houve dois casos de mesotelioma maligno, um derrame pleural e o outro peritoneal, na coorte de amianto que serão discutidos a seguir. Eles concluíram que os resultados sugerem que uma forte exposição a crisotila de amianto pura, com anfibólio de contaminação insignificante, pode causar câncer pulmonar e mesotelioma maligno em trabalhadores expostos, no entanto, elas não definem ainda as características de exposição. Existem consideráveis inconsistências no presente estudo. Os autores relatam que não há medições industriais consistentes de higiene ao longo da história do estudo. Eles afirmam que a concentração de pó foi medida uma vez a cada 4 anos. Yano et al. Não apresenta qualquer informação sobre os tipos de fibras que estavam nesses filtros e mais importante ainda, as medições de concentrações de fibras (0,1 - 58 fibras/cm³) responde por uma parte muito pequena de 6,1 a 320 mg/m³ da carga de pó. Em um estudo recente de toxicologia por inalação animal, uma exposição de crisotila de 1.500 fibras/cm³ tem um peso gravimétrico de 2,6 mg/m³ (Bernstein et al., 2010). No estudo de Yano et al. 2001, a maior concentração de fibras foi 58,4 fibras/cm³, o que corresponderia a aproximadamente 0,1 mg/m³. Mesmo supondo que na Tabela 5, a "matéria-prima (abertura)" a categoria foi de crisotila pura (que não foi verificada na publicação), 1 Fibra/cm³ iria pesar 1,35 mg/m³ supondo que nenhum outro material particulado esteja presente. Para a categoria de placa de borracha, as fibras representaram 3,8 de 238 mg/m³; para a categoria dos produtos têxteis, as fibras representaram 6 de 22 mg/m³, para a categoria de cimento-amianto, as fibras representaram 0,14 fora de 22,3 mg/m³. Diferente de afirmar que na seção de placa de borracha, os trabalhadores que estavam incumbidos principalmente de despejar mica e diversas matérias-primas em um poço dentro de um cômodo pequeno sem ventilação, não há discussão sobre a composição do "pó" que variou em concentração em massa de 6,1 a 320,5 mg/m³. Para colocar esses riscos em perspectiva, a ACGIH TLV para nuances de pó é de 10 mg/m³ (pó total), 3 mg/m³ (fração respirável), de mica 3 mg/m³, e de látex de borracha 0,0001 mg/m³. Não há nenhuma indicação de que a coorte de controle teve exposições semelhantes, como não há nenhuma apresentação ao que o controle foi exposto. Considerando que a dose faz o veneno, esta dose muito alta, que nitidamente não era a crisotila, deveria ser de grande preocupação. Este estudo, claramente, não é uma exposição pura de crisotila com base na concentração de massa apresentada na tabela 5, 99,9 % de exposição era algo a mais. Ainda sobre as pequenas amostras de biópsia não existe nenhuma análise da carga pulmonar, que sempre foi o ponto chave para a determinação das fibras presentes as que os trabalhadores estavam expostos. Yano et al. (2001) afirmam que uma morte de mesotelioma pleural foi relatada que ocorreu 13,8 anos após a primeira exposição. Isso poderia sugerir alguma exposição prévia. Se a exposição ocorreu antes do emprego, tal como sugerido por Yano et al. al. (2009), então neste caso não deveria ter sido incluído neste estudo. No seguimento deste estudo por Wang et al. (2012) relatou que "as concentrações de pó de amianto foram medidas periodicamente em diversos locais, mas as concentrações de fibra e amostras pessoais não foram disponibilizadas até 1999". Além disso, Yano et al. (2009) afirmou que a análise dos pulmões indicaram que a grande maioria dessas fibras de amianto presentes foi a tremolite com algumas fibras de crisotila ocasionais. Isso claramente sugere que a exposição não era a crisotila pura mas sim a crisotila contaminada com tremolite.

A pureza da crisotila chinesa foi avaliada por Tossavainen et al. (2001) que relatou a análise das fibras de anfibólio em dez amostras de crisotila originárias de seis minas de crisotila chinesa. Além do conteúdo de fibra de amianto em tecido pulmonar de sete trabalhadores falecidos, da fábrica de amianto de

Shenyang utilizando estas matérias-primas foi determinado. Os autores relataram que a totalidade das amostras que continha fibras de anfíbólio com uma impureza em concentrações variando entre 0,002 e 0,310 WT- %. As fibras de tremolite foram detectadas em todas as amostras, mas as fibras de antofilita estavam presentes apenas na amostra proveniente do depósito. No pulmão, a antofilita (71%), tremolite (9%) e crisotila (10%) foram encontradas como principais tipos de fibra. Os autores notaram que todas, exceto uma das minas estudadas foram localizadas na parte ocidental da China e que a quase totalidade da crisotila chinesa vem de minas na região. Yano et al, 2001 relatou sobre uma mina que era no Oeste/Sul/Oeste da China.

Sichletidis et al. (2009) relatou uma pesquisa sobre a taxa de mortalidade entre os trabalhadores expostos a relativamente "crisotila pura" em uma fábrica de cimento-amianto na Grécia. A fábrica de cimento de amianto foi inaugurada em 1968 e a pesquisa abrangeu todos os 317 trabalhadores. A fábrica usou 2000 toneladas de crisotila anualmente. As fibras medidas regulares de amianto foram feitas e o dia e a causa da morte registrada entre os trabalhadores ativos e aposentados. As concentrações de fibra de amianto foram sempre abaixo dos níveis máximos admissíveis. Cinquenta e dois trabalhadores morreram durante o estudo. A causa foi o câncer em 28 indivíduos, com 16 desses casos diagnosticados como câncer pulmonar. Nenhum caso de mesotelioma foi relatado. A taxa global de mortalidade foi significativamente menor do que o da população geral grega, de mortalidade padronizada (RMP) foi 0,71 (IC 95% 0,53 -0,93). A mortalidade devido ao câncer aumentou (SMR: 1,15, 95% CI 0,77–1,67), principalmente devido a mortalidade de câncer pulmonar (SMR: 1,71, 95% CI 0,98–2,78), mas não significativamente. Os autores declararam que o SMR para o câncer pulmonar de 1,71 foi atribuído quase que exclusivamente ao cigarro. Os autores concluíram que a exposição ocupacional a crisotila relativamente pura dentro de níveis máximos admissíveis não foi associada com um aumento significativo do câncer pulmonar ou com a mesotelioma. A mortalidade geral reduzida dos trabalhadores indica um efeito do trabalhador sadio, que - juntamente com o tamanho relativamente pequeno da coorte - poderia ter impedido a detecção de riscos pequenos.

8.2.2 Estudos sobre a crisotila não especificamente relacionados a produtos de cimento

Berry e Newhouse (1983) reportaram uma taxa de mortalidade (1942-1980) em estudo realizado em uma fábrica que produz materiais de fricção. A Crisotila era o único tipo de amianto utilizado, exceto durante dois períodos bem definidos antes de 1945 quando o amianto crocidolite foi utilizado também, e mais de 99% da população analisada. Em comparação com as taxas nacionais de morte, não houve nenhum excesso detectável de mortes devido ao câncer pulmonar, câncer gastrointestinal, ou outros cânceres. Os níveis de exposição foram relativamente baixos, com apenas 5% dos homens tendo uma exposição cumulativa de 100 fibra-ml-anos. Isso foi devido, em parte, a inclusão de vários trabalhadores que trabalharam por um curto prazo, mas também foi uma consequência do bom controle ambiental da fábrica, durante os últimos 30 anos. Os autores declaram que: "A experiência dessa fábrica durante um período de 40 anos mostrou que o amianto de crisotila foi processado com nenhum excesso de

mortalidade detectável". Os autores também relataram sobre um estudo de caso-controle, que foi realizado com 11 mortes por mesotelioma que mostrou que 8 dos trabalhadores haviam sido expostos ao amianto crocidolite e outro possivelmente foi intermitentemente exposto ao crocidolite de amianto. Os outros dois trabalharam grande parte de suas vidas fora da fábrica, e os mesoteliomas não poderiam ser definitivamente atribuídos à exposição de crisotila.

Newhouse e Sullivan (1989) em uma análise mais aprofundada da coorte de Berry e NeOMSuse (1983) por mais sete anos. Os autores confirmaram que não houve excesso de mortes por câncer pulmonar ou outros cânceres relacionados ao amianto, ou de doença respiratória crônica. Após 1950, o controle higiênico foi progressivamente melhorado nessa fábrica, e desde 1970, os autores relataram que os níveis de amianto não excederam 0.5-1.0 fibras/cm₃. Os autores declaram que: "Conclui-se que com bom controle ambiental, a crisotila de amianto pode ser utilizada na fabricação sem causar excesso de mortalidade". Neste momento houve 13 mortes atribuídas ao mesotelioma e destas, 11 tinham tido contato com o amianto crocidolite. Dos dois restantes, um tinha um diagnóstico incerto e o outro a história ocupacional não tinha sido bem estabelecida.

A importância da contaminação de amianto de tremolite em pó e talco de crisotila foi avaliada por Roggli et al. (2002A) que analisou a associação entre o desenvolvimento de mesotelioma das fibras presentes de tremolite contaminantes em pó e talco de crisotila. Os autores examinaram 312 casos de mesotelioma, para que análises de carga de fibra do parênquima pulmonar fosse realizada por meio de digitalização de Microscopia eletrônica de varredura. A quantidade de amianto tremolite, amianto, talco e crisotila não comerciais de anfibólio foi determinada. Dos 312 casos, 166 tinham amianto de tremolite com 81 desses níveis acima. O talco fibroso foi identificado em 193 casos, com uma forte correlação com o conteúdo de tremolite ($P < 0,0001$). A crisotila foi identificada em apenas 32 casos, mas ainda correlacionou-se fortemente com o conteúdo de tremolite ($P < 0,0001$). As fibras anfibólio não comerciais (tremolite, Actinolite e/ou amianto de antofilite) eram os únicos tipos de fibras encontrados acima em 14 casos. Os autores concluíram que o amianto de tremolite nas amostras de tecido pulmonar das vítimas de mesotelioma derivadas do talco e crisotila e amianto de tremolite representa uma grande fração do excesso de sobrecargas de fibras nos usuários finais de produtos de amianto.

Em outro estudo, Roggli et al. (2002B) avaliou o tipo de exposição ocupacional em correlação com conteúdo e tipo de fibras de amianto em 1445 dos casos de mesotelioma com uma história de exposição conhecida. Destes, 268 casos tiveram análise de sobrecarga pulmonar. Análises de fibra foram realizadas sobre amostras de tecidos pulmonar em parafina ou formalina pulmonar, usando as técnicas descritas em Roggli et al. (1992). Os autores afirmaram que as amostras geralmente incluíam parênquima pulmonar as seções transversais contra a pleura visceral, com cada amostra tipicamente pesando 0,25 a 0,35 gm (peso úmido) e tão pouco quanto 0,1 gm ou inferior ao tecido molhado. O tecido pulmonar foi processado por digestão utilizando hipoclorito de sódio técnica. Os corpos de amianto foram determinados por microscopia e análise de fibras por microscopia eletrônica de varredura (MEV) com a morfologia da fibra, como determinado por MEV e composição elementar de composição.

Avaliado por energia dispersiva de análise de raios x (EDXA). Os casos foram classificados em 23 categorias de exposição, incluindo profissionais, bem como as exposições não ocupacionais embora houve uma sobreposição substancial de tipos de exposição. Os autores relataram que todos menos 1 das categorias ocupacionais analisadas apresentaram níveis acima do histórico de anfibólio comerciais e que anfibólio comerciais são responsáveis pela maioria dos casos de mesotelioma observados nos Estados Unidos.

Carel et al. (2006), um estudo conduzido pela Agência Internacional de Pesquisa de Câncer (IARC), analisou o risco de câncer pulmonar após a exposição ocupacional ao amianto e fibras vítreas em um estudo de caso-controle multicêntrico na Europa. Duas regiões foram estudadas nesse programa, seis países da Europa Central e Oriental e REINO UNIDO, durante o período de 1998-2002. Informações abrangentes vocacionais e sócio-demográficas foram recolhidas a partir de 2205 casos masculinos de câncer pulmonar recentemente diagnosticados e 2305 controles relacionados aos controles. O ajuste foi feito nas relações de diferença (OR)₄ para levar em consideração outras exposições ocupacionais relevantes e tabagismo. O OR para a exposição de amianto foi de 0,92 (95% do intervalo de confiança (IC) 0.73-1.15) na Europa Central e Oriental e 1,85 (95 %IC 1.07-3.21) no Reino Unido. Os ORs semelhantes foram achados por exposição ao amianto de anfibólio. O OR para a exposição MMVF foi de 1,23 (IC 95 %: 0,88 - 1,71) com nenhuma evidência de heterogeneidade pelo país. A indústria do leste e centro europeu de amianto foi dependente da Rússia para fornecer amianto durante os 30 a 50 anos anteriores, quando a exposição teria sido importante para determinar este resultado. A Rússia, naquela época e agora, usa amianto de crisotila comercialmente. Como não é diretamente discutido nessa publicação, as diferenças nas ORs são facilmente compreendidas pelo fato de o Reino Unido ser o maior importador e utilizador de anfibólio per capita no mundo. A produção de amianto comercial (não militar) na União Soviética era apenas de crisotila (Kashansky et al. 2001). Os estudos de Carel et al. (2006) demonstraram claramente que quando a crisotila é utilizada isoladamente, como foi utilizada no leste e centro Europeu, não há nenhum excesso mensurável de risco de câncer pulmonar.

A África do Sul, como a Austrália, representam uma situação muito especial na história do uso de amianto. Ambos os países foram historicamente as principais fontes de anfibólio (crocidolite e amosita na África do Sul), e têm usado essas variedades de amianto localmente com crisotila, que também foi explorado tanto na África do Sul quanto na Austrália. Em ambos os países, o número de casos de mesotelioma foi muito maior que em qualquer outro lugar do mundo. White et al. (2008) indicaram que 23% dos casos na África do Sul foram encontrados em pessoas que nunca trabalharam em mineração. Esses casos, no entanto, foram associados a viver em bairros perto de instalações de mineração de anfibólio, predominantemente em uma área com minas de crocidolite, assim associado à exposição ambiental. Os autores concluíram que: "Não existem casos [de mesotelioma] que foram associados com a crisotila sul-africana. Assim, na grande maioria dos casos de mesotelioma, a exposição ambiental ao amianto ocorreu em Northern Cape Province, nas proximidades das minas, fábricas e lixões onde a crocidolite foi processada. A crocidolite aparece mais com mesoteliomagênica do que com amosita e a crisotila não implicou na doença. Isso é verdade para indivíduos expostos tanto ocupacionalmente quanto ambientalmente".

4 Relação de Diferença (OU) : A relação de diferença é uma medida relativa de risco, contando-nos quanto mais provável é que alguém que é exposto ao fator sob estudo desenvolverá o resultado em comparação com alguém que não é exposto; um OR de 1 ou indica menos ou nenhum efeito. Ainda que o OR seja maior que 1, se o limite mais baixo de 95 % do intervalo de confiança (CI) é 1 ou menos então o OR não é diferente estatisticamente de 1.

A associação de anfibólio fibroso com doença pulmonar foi avaliada por Schneider et al. (2010) que relatou sobre a medição do teor de fibras de amianto dos pulmões como ela foi associada a fibrose intersticial difusa (DPF). A sobrecarga de fibra de amianto foi determinada em pacientes com fibrose intersticial difusa que tinham um histórico de exposição ao amianto, no qual suas biópsias não cumpriram os critérios estabelecidos para o amianto. Isso foi comparado ao peso da fibra nos casos de amianto confirmados. A análise do peso da fibra foi realizada utilizando SEM e EDXA do parênquima pulmonar de 86 pacientes com DPF e 163 pacientes com amiantose. A correlação do número de fibras de amianto encontrado em um grau quantitativo de fibrose foi relatado. Schneider et al., (2010) relatou que a quantidade de fibrose dos casos de amianto se correlacionou melhor com a série de anfibólio comercial não revestidos.

8.3 Comentários sobre a epidemiologia da crisotila

Como analisado acima, a grande maioria das exposições no passado mesmo quando caracterizada como crisotila pura iria ser mais precisamente descrita como exposição á crisotila predominante. Pierce et al. (2008) analisou os dados de resposta de exposição cumulativa relatados pelas as coortes de crisotila predominantes expostas na literatura para identificar um nível real de exposição de "não efeito" para câncer pulmonar relacionado a crisotila e mesotelioma. Com mais de 350 estudos publicados, 14 satisfizeram os critérios de inclusão, em que os riscos de câncer pulmonar foram estratificados por exposição a crisotila cumulativa e 4 estudos foram encontrados por mesotelioma. Os autores relataram que "A preponderância dos cumulativos de níveis de exposição do câncer pulmonar "sem-efeito", níveis de exposição para o câncer pulmonar e mesotelioma entra em uma gama de aproximadamente 25-1000 fibras por centímetros cúbicos por ano (f/cc-yr) e 15-500 f/cc-yr, respectivamente, e a maioria dos estudos não reportaram nenhum risco de aumento em maior estimativa de exposição." Os autores estabelecem assim que um número de fontes de incerteza atingiu níveis sem efeito. Estas incertezas incluídas nas estimativas cumulativas de exposição, conversão de quantidade de pó nos dados sobre fibras, e uso de taxa nacional de mortalidade ajustada por idade. Os autores explicaram também que houve inúmeros vieses potenciais nos dados, como, por exemplo, fumar era raramente controlado e a exposição a anfibólio de fato ocorrem na maioria dos estudos, que influenciaria muito nos níveis relatados sobre os baixos valores dos níveis de exposição "sem-efeito".

Paustenbach et al. (2004) comentou sobre os riscos de saúde ocupacional e ambiental potencial para a saúde associada à presença de amianto de crisotila em lonas e pastilhas de freio. Esta revisão, que abrange estudos e observações publicadas ao longo de várias décadas, mostrou que, de uma forma geral, as exposições foram mínimas e não mostrou nenhum risco comprovável de quando a crisotila foi

utilizada em lonas e pastilhas de freio. Os autores relataram que apenas os trabalhadores de materiais de fricção do Reino Unido foram expostos a crocidolite, tornando as lonas de freio do motor de ferrovia mostraram ter um risco relativamente maior de mesotelioma. Além disso, os autores relataram em 20 estudos publicados avaliando a exposição ao amianto ou efeitos colaterais relacionados ao amianto dos efeitos causados a saúde de trabalhadores de fabricação de produtos de fricção. Os autores constataram que esses estudos indicaram que os trabalhadores de fabricação de produtos de fricção tinham sido historicamente expostos a concentrações de fibras de crisotila talvez 10 a 50 vezes maiores do que aqueles que trabalhavam com os freios mecânicos, assim, o risco de amiantose, mesotelioma e câncer pulmonar, não era aparente, exceto para os trabalhadores de fabricação de produtos de fricção que tinham algum grau de exposição a anfibólios fibrosos durante suas carreiras.

Kanarek (2011) apresentou um comentário sobre amiantos e mesotelioma associada incluindo séries de casos, caso-controle e coorte de epidemiologia, na qual ele afirma que a crisotila é a "exposição exclusiva ou em grande maioria de fibra". No entanto, a apresentação de cada caso apresenta poucos dados como suporte para essa opinião. Na discussão, ele afirma que "esta análise procurou a pesquisa de epidemiologia em literatura mundial sobre mesotelioma para catalogar as séries de casos, estudos da coorte e caso-controle em que a exposição ao amianto parecia ser em grande parte ao tipo crisotila." No entanto, se os estudos individuais são examinados atentamente, parecem não ser exclusivamente da exposição crisotila. Como um exemplo, um dos estudos citados no suporte é feito por Aguilar-Madrid et al. al. Aguilar-Madrid et al. (2010) relatou um estudo no qual realizaram um estudo de caso-controle de mesotelioma pleural maligno em 472 trabalhadores segurados pelo Instituto Mexicano de Segurança Social, todo o vale de residentes no México, com 119 casos e 353 controles. Infelizmente, não houve medida de exposição no estudo em nenhum ambiente de trabalho no qual o amianto foi utilizado. Os autores "estimaram" a exposição em quatro categorias com base em comparação com outros estudos. Como resultado, não existia nenhum conhecimento disponível sobre o quais as fibras tinham sido utilizadas nos ambientes de trabalho. No entanto, para trabalhadores que trabalham com amianto, o uso de tipos de anfibólio (especialmente crocidolite, ou de misturas contendo anfibólios) foi amplamente difundida no México até os anos 90, em especial na fabricação de tubos de cimento fibro. Como é de conhecimento geral que o diagnóstico clínico de mesotelioma pode levar uns 40-45 anos após o início da exposição, os casos de mesotelioma que são diagnosticados em 2010 podem muito bem se relacionar às condições de exposição prevalecente na década de 1970. Por esta razão, é quase certo que novos casos serão diagnosticados em um futuro próximo. Pelo fato de não haver medida das fibras que foram utilizadas e suas concentrações, neste estudo, é impossível distinguir efeitos de crisotila versus os de anfibólio fibroso. Além disso, a recente confirmação de casos de mesotelioma após exposição a erionite ocorre naturalmente, afloramentos rochosos ao longo de uma área da região central do México, vai produzir dificuldades na atribuição de casos ocupacionais (Ilgren et al., 2008a e 2008b; Kliment et al., 2009). Em outro exemplo, Mancuso et al. (1983, 1988) é citado afirmando que a exposição dos trabalhadores da ferrovia foi exclusivamente a crisotila. No entanto, como explicado por Gibbs e Pooley (2008), as análises subseqüentes de tecido têm demonstrado a presença de amosita e crocidolite nos pulmões dos trabalhadores ferroviários.

Da mesma maneira, Smith e Wright (1996) também postularam que o amianto de crisotila é a principal causa de mesotelioma pleural. Nos estudos citados, os autores afirmam que a exposição foi mais predominante a crisotila sem fornecer dados específicos tais como a quantidade de anfíbólio que estavam presentes. Como discutido acima, os estudos de inalação mais recentes de toxicologia demonstram que mesmo curtas exposições de 5 dias aos anfíbólios podem resultar em uma resposta patológica significativa no pulmão e na pleura.

Yarborough (2006) comentou que todos os estudos epidemiológicos disponíveis para determinar se a crisotila foi a causa da mesotelioma. Esta análise foi motivada pelo debate de longa duração sobre a contribuição potencial da crisotila para o risco de mesotelioma. Yarborough realizou uma extensa análise dos estudos epidemiológicos da coorte para avaliar o grau de evidências relacionadas às fibras livres de crisotila, com especial atenção para o confundimento por outros tipos de fibras, concentrações de exposição do trabalho, e a coerência das conclusões. Um total de 71 das coortes de amianto expostos as fibras de amianto livres foram analisadas. Os autores concluíram que os dados "não dão suporte a hipótese de que a crisotila, não contaminada por substâncias anfíbólios, causa mesotelioma."

9 Uso e exposições no passado e hoje.

Historicamente, os dois grupos de minerais, crisotila de amianto e anfíbólio fibroso, foram muitas vezes utilizados como sinônimos em aplicações industriais. Em algumas situações uma era preferencial para o outro em termos de processo. Muitas vezes o custo e a disponibilidade foram os fatores primordiais para determinar qual mineral foi utilizado. Além disso, as associações industriais foram muitas vezes decisivas para determinar qual fibra foi utilizada. Como um exemplo, no Reino Unido muitas das operações de mineração na África do Sul foram compradas pela ou associadas com uma empresa do Reino Unido, e assim, o REINO UNIDO se tornou o maior importador de anfíbólio fibroso do mundo.

Os níveis de pó não foram bem controlados nas minas, e alguns pedidos para que os minerais fossem utilizados, como abrir pulverização, também resultou em concentrações muito altas de exposição (Gibbs, 1994; Esmen & Corn, 1998).

Uma revisão dos estudos epidemiológicos descreveram como a apenas a crisotila mostra que a implementação de controles no trabalho reduzem a concentração de exposição a estas aplicações em níveis mais baixos. Por exemplo: Silvestri et al. (2001) resumiu informações sobre a prática de trabalho, a concentração de fibra e efeitos relacionados a saúde dos trabalhadores da mina de Balangero, que relataram que até 1989 com os controles, as concentrações de exposição foram de 0,19 fibras/ml na mina; 0,54 fibras/ml na área de trituração; 0,93 fibras/ml na área de seleção de fibra e 0,78 fibras/ml na área de ensaio.

Quanto aos mineiros e usineiros de Quebec, Liddell et al. (1998) afirmou que "Por outro lado, as condições modernas de pó estão bem abaixo da média até mesmo na categoria 1 de pó e portanto não

pode ser considerável que haja o risco de câncer pulmonar, decorrente dessa exposição se tornou ínfimo".

Hoje a situação é bem diferente. Só é utilizada a crisotila comercial. No passado, algumas minas de crisotila tinha veias de tremolite passando pelo corpo dos minérios, que foram escavados com a crisotila. Hoje, as veias de tremolite quando presentes, são facilmente diferenciados da crisotila porque são de uma cor diferente e podem ser identificadas e evitadas nessas poucas minas que têm tais veias (Williams-Jones et al., 2001).

A mina de crisotila Cana Brava no Brasil rotineiramente analisa a crisotila para avaliar a presença de anfibólios. Os relatórios do Instituto de Medicina de Edimburgo (Karbownik & Clark, 1997. 2005. 2006. 2007. 2008. 2009. 2012) Também em um laboratório no Brasil (Zamataro & Carlos María 2012) demonstraram que não existe nenhum anfibólio fibroso detectável na crisotila.

A crisotila da Calidria (New Idria, Califórnia) a mina de crisotila também foi avaliada a fim de detectar a presença de anfibólios fibrosos (Pooley, 2003; Coleman, 1996). Ilgren (2004) resume estes resultados afirmando que "só muito raramente anfibólio não-asbestiformes e "não-friáveis" (fragmento de clivagem) são encontrados no corpo de serpentina em New Idria exceto longe da zona de minério."

Dois relatórios (Tossavainen et al., 1996 e Kashansky et al., 2001) não encontraram tremolite em amostras de ar da mina Uralasbest em Asbest, Rússia, que é a maior mina atualmente em produção. Tossavainen et al. (2000) relatou sobre as concentrações de fibras minerais pulmonares em 24 mineiros, usineiros e fabricantes de crisotila em trabalhadores da mina de Uralasbest. Os autores relataram que, embora "a determinação e a gama de de concentrações de crisotila pulmonar foram sobre o mesmo, como relatado anteriormente na mineração e usinagem da indústria canadense. Nas amostras russas, a concentração média de fibras tremolite foram menores, ao menos em uma ordem de grandeza." Os autores também relataram que as fibras que não eram de amosita ou crocidolite não foram detectadas em nenhuma amostra de tecido com organismos ferruginosos que são relativamente raros (< 1% de fibras contadas).

Finley et al. (2012) relatou sobre a avaliação das exposições de amianto tremolite associadas com o uso de produtos comerciais contendo crisotila. Os autores conservadoramente estimaram as exposições cumulativas de amianto tremolite cumulativos como: Carreira auto mecânica: 0,0279 F/cc-ano; não-ocupacional uso de compostos comuns: 0,0006 F/cc ano; uso não-ocupacional de vermiculita- contendo produtos de jardinagem: 0,0337 F/cc-ano; remoção do home-owner do isolamento de Zonolite: 0,0002 f/cc-ano. Eles também relataram que esses riscos são muito inferiores ao nível mais baixo de efeito adverso observado para isso eles determinaram a tremolite.

No passado, mesmo quando nenhum esforço era feito para evitar a mineração nas veias de tremolite, a porcentagem de tremolite foi muito pequena e as medições em um estudo revelou que nunca se elevariam para mais de 0,24 % encontrada em 1 das 8 amostras analisadas de crisotila, enquanto as outras 7 amostras não continha nenhuma tremolite (limite de detecção de 0,002 - <0,0002 % por microscopia de varredura (MEV de elétrons), a parte mais sensível dos métodos analíticos utilizados) (Addison e Davies, 1990).

Tais níveis de amianto de tremolite seria importante se a exposição a crisotila fosse em concentrações muito elevadas e inclui-se um número significativo de fibras mais longas que persistiram ao longo de muitos anos. Na prática real no passado, mesmo quando as exposições de crisotila foram muito elevadas nas minas e usinas de crisotila, muito do amianto de tremolite tem curta duração e baixa relação de aspecto; com os efeitos da exposição ao amianto de tremolite apenas relatadas após exposições de longo prazo em concentrações muito elevadas (MCDONALD et al. 1997).

Os estudos relataram que a crisotila quando minerada no passado sem a diferenciação de possível exposição ao amianto de tremolite, não irá produzir os mesoteliomas em pessoas expostas as concentrações de exposição regulada recentemente ou atuais em níveis ambientais (Churg 1988). Com a sensibilização da área que lida com a tremolite, medidas específicas foram introduzida para evitar quaisquer veias de tremolite nessas poucas minas em que elas ocorrem.

Além disso, nas minas de hoje, o uso da tecnologia de controle de pulverização de água tem limitado muito os teores de pó a que os trabalhadores são expostos durante a mineração e sistemas de circuito fechado, reduzindo consideravelmente os níveis de pó durante a moagem (Bragg, 2001) e (uso seguro do amianto de crisotila: Um Manual de Medidas Preventivas e Controle. 1993 & Noções básicas do Controle de Pó de Amianto de Crisotila. 2008. 4ª Edição, Publicado pelo Instituto de Crisotila, Montreal, QC, Canadá (jmarcleblond@2011ica.com).

Hoje, a grande maioria da crisotila é utilizada em produtos com altas densidade de cimento (Virta, 2006). Nesses produtos, a crisotila está integralmente vinculada nas partículas de cimento e matriz com pouca ou nenhuma oportunidade de liberação de fibras individuais. A indústria também institucionou treinamentos e programas educacionais extensivos sobre como limitar os níveis de pós para garantir a proteção pessoal não apenas nos setores de mineração, mas também na utilização (instalação, manutenção, reparação e eliminação) na construção comercial.

10 Discussão

Enquanto o uso seguro do amianto demanda que as exposições sejam controladas, a extensa obra que serve de base claramente diferencia a resposta da dose de crisotila comparada com o amianto anfíbio e demonstra que a utilização controlada de crisotila não está associada a um risco significativo, mesmo a exposição curta de amianto anfíbio pode produzir câncer.

Os estudos de Dement et al. (1982) e Yano et al. (2001) que têm sido interpretados como estudos de amianto de crisotila são, após uma análise cuidadosa e compreensão das condições e dos dados apresentados, não representativos somente da exposição a crisotila, mas sim de inúmeros outros elementos como descrito acima que não foram plenamente levados em consideração.

A importância das fontes de ponto de anfíbio, quer industriais ou ambientais, a incidência de

mesotelioma foi documentada em uma série de estudos. Os estudos de Musti et al. (2009) e Barbieri et al. (2012) mostram a relação de risco com o aumento da mesotelioma nos indivíduos sem exposição ocupacional ou doméstica de quem morava perto da fábrica urbana de amianto que tinha documentado uso de anfibólio fibroso durante 50 anos. Kurumatani e Kumagai (2008) investigaram a magnitude do risco entre os residentes que viveram perto de uma antiga fábrica grande de tubos de cimento de amianto que usavam crocidolite e crisotila. Os autores relataram que os residentes que viviam dentro de um raio de 300-m da fábrica, tinha um RCM a mesotelioma de 13,9 (5.6 -28.7) para homens e 41,1 (15.2–90.1) para mulheres. Case e Abraham (2009) examinaram o risco de mesotelioma em dois condados norte-americanos, Jefferson Parish, Louisiana e El Dorado County, Califórnia. Jefferson Parish, Louisiana, foi escolhida como protótipo do legado de exposições sobre a base de evidências históricas da utilização de crocidolite em fábricas de amianto com a conhecida mesoteliomas no efetivo, conhecidos como estaleiros navais com a utilização de amosita na mesma área, e a presença da crocidolite em mais de 1400 propriedades. El Dorado, California, foi escolhida devido à presença de ocorrência natural de exposições a anfibólitos. Os autores relataram que o legado da área de exposição de utilização industrial foi elevado na incidência de mesotelioma e mortalidade devido em Jefferson Parish como resultado de exposição a crocidolite e amosita, enquanto um claro aumento na incidência ou mortalidade não foi observado na área que ocorre naturalmente o amianto do condado El Dorado. Pan et al. (2005) analisou a incidência de mesotelioma nas pessoas que vivem próximas a depósitos ultramáficos de rochas que são a principal fonte de amianto. Os autores relataram que algumas profissões, como operário de estaleiro, operador de caldeira, isolador, encanador, instalador de tubos e equipamentos de vapor e industriais, como o transporte marítimo, construção, e a Marinha tiveram exposição ocupacional elevada ao amianto e foram fortemente associadas com um risco alto de mesotelioma maligno. Eles também relataram que a proximidade residencial a depósitos ultra-máficos de rocha apresenta uma associação da dose de resposta independente com o risco de mesotelioma.

A produção mundial de amianto em 1960 foi em torno de 2 milhões de toneladas, e permaneceu em 2 milhões de toneladas em 2010 (Virta, 2006 & 2011). No entanto, enquanto no início dos anos 60, a produção incluiu todos os tipos principais (crisotila, Crocidolite e amosita), devido a sua toxicidade, fornecedor reconhecido nos Estados Unidos não importa a amosita desde 1985 e não importa a crocidolite, aproximadamente, desde 1995 (Virta, 2006). A mineração de crocidolite e amosita na África do Sul terminou entre 1997 e 1992, respectivamente, e a mineração de crocidolite na Austrália e na Bolívia terminou entre 1983 e 1968 (Virta, 2006). Ilgren et al. (2012) relatou sobre as fábricas que contêm amianto de crocidolite ainda é usado na Bolívia. Os autores relataram que não houve aumento na incidência de mesotelioma nas populações associadas. Ilgren et al., atribuiu isso às características específicas do crocidolite boliviano, que tem uma distribuição de fibra de maior largura comparado aos outros amiantos de crocidolite com consideravelmente menos fibras Stanton (mais de 8 mm e mais finos que 0,25 mm) (Stanton et al., 1981; van Orden et al., 2012).

Infelizmente, por causa da procrastinação por parte de alguns governos na aplicação de um regulamento para os anfibólitos (por exemplo, França, Décret n°94-645 du 26 juillet 1994), os estoques remanescentes de anfibólitos foram autorizados a utilizar em algumas fábricas até meados da década de 90. Além disso, devido ao grande uso nos últimos anos de anfibólitos em alguns países e sua insolubilidade relativa, um nível significativo de anfibólio fibroso permanece (no ambiente, edificações e dispositivos). Com a

característica de longa latência associada com o aparecimento de câncros relacionados com o amianto, principalmente com a mesotelioma, uma elevada incidência deste cancro da pleura pode ser esperado por esses países por duas ou três décadas, devido ao uso prolongado de anfibólios. Como pode ser observado, tanto nos estudos de toxicologia por inalações recentes e nos estudos de epidemiologia, mesmo com uma exposição curta aos anfibólios pode resultar em câncer pulmonar e mesotelioma.

O potencial cancerígeno de anfibólio fibroso foi estabelecido tanto epidemiologicamente quanto toxicologicamente, levando a extinguir seu uso no comércio. Em 1989, um grupo de peritos internacionais convocados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em Oxford (Reino Unido) tinha recomendado que estas variedades de amianto devessem ser proibidas imediatamente, e que a utilização de crisotila deve ser controlada e regulada a um limite permitido de exposição de 1 fibra/cm³ no local de trabalho. O limite permissível de exposição no local de trabalho (PEL) já foi diminuída em alguns países para 0,1 /cm de fibra³ (ex.: ACGIH TLV 0,1 f/cm³ ; União LEO 0,1 f/cm³ (Pohanish, R. P. , 2008).

Hoje, a preocupação prática restante é se a crisotila pode ser produzida e utilizada de forma segura, e se de fato o presente regulamento desenvolve uma garantia razoável de que os trabalhadores sejam devidamente protegidos. Com base na ciência atual analisada acima, na ausência de anfibólio fibrosos, o uso da crisotila aos limites de exposição permitido atualmente em Québec no local de trabalho não foi associado a um aumento estatisticamente detectável de risco como observado epidemiologicamente. Estes estudos já publicados, podemos perceber que a crisotila pode ser utilizada com segurança na fabricação de cimento em aplicações de alta densidade. A Organização Internacional do Trabalho (OIT) publicou um Código de Práticas intitulado "A segurança na utilização do amianto" (OIT, 1984), que aborda todas as questões pertinentes relativas à utilização moderna e responsável do amianto.

Erosão de superfícies de depósitos por milênios significa que a crisotila é um elemento omnipresente de massa de partículas em suspensão no ar. As estimativas da OMS (1986) quanto ao histórico de exposição da crisotila, entre 0,01 e 0,001 fibra por mililitro de ar. O risco para a saúde com a exposição a crisotila neste nível de justificativa baseada nos estudos de toxicologia e epidemiologia certamente não é significativo. Exposição Industrial e outras exposições em níveis elevados foi classificado como aceitável pela Comissão Real de Ontário sobre o amianto (ORCA), não significativo pela OMS, e " ...não se justifica controle adicional" pela Sociedade Real de Londres (Reino Unido).

Na área de saúde ocupacional, e especificamente no que diz respeito ao uso do amianto de crisotila, agências regulatórias de todos os países têm a responsabilidade de definir os limites de exposição no local de trabalho que irá reduzir o risco de exposição dos trabalhadores para o nível mais baixo possível. Que este exercício tenha como base a avaliação científica mais recente disponível, parece óbvio.

11 Conclusão

Este estudo fornece uma base importante para fundamentar tanto sineticamente quanto patologicamente as diferenças entre amianto de crisotila e anfibólio fibroso. A Crisotila que é rapidamente atacada pelo ambiente macrófago, alastra-se no pulmão por meio de fibras curtas e partículas, enquanto os amiantos anfibólios persistem em criar uma resposta à estrutura fibrosa desse mineral.

A Crisotila é mineralogicamente diferente dos anfibólios com uma estrutura química muito diferente. As folhas enroladas ou folhas concêntricas que formam a maioria a fibra da crisotila leva a uma habilidade do sistema macrófago pulmonar de decompor as fibras de crisotila uma vez inalado como visto nos estudos de bio persistência de crisotila comercial. Este efeito é justificado tanto mineralogicamente como em estudos in vitro.

Os estudos de toxicidade por inalação de curto prazo de crisotila que foram realizados em condições não-pulmonar de sobrecarga mostrando que as (> 20 µm) fibras longas são rapidamente eliminadas do pulmão, não são translocadas para a cavidade pleural e não iniciam qualquer caráter fibrogênico. Isto está em contraste com os amiantos de anfibólio de fibras longas que persistem ao longo da vida do rato, são rapidamente (em 7 dias) translocadas para a cavidade pleural e resultam em fibrose intersticial e inflamação pleural. Após a inalação subcrônica por inalação, a exposição média de 76 fibras L>20 m/cm₃ (3413 total fibras/cm³) não resultou em nenhuma fibrose em nenhum momento e nenhuma diferença nos controles de resposta BrdU ou bioquímica nem nos parâmetros celulares. As fibras longas de crisotila foram observadas se dissolvendo em pequenas partículas e em fibras menores.

As avaliações quantitativas sobre os estudos epidemiológicos de fibras minerais determinaram a potência da crisotila e dos amiantos anfibólios a fim de causar câncer pulmonar e mesotelioma em relação ao tipo de fibra e também apresentaram as diferenças entre esses dois minerais. As análises mais recentes concluíram também que são as fibras mais longas e finas que possuem maior potência como foi relatado nos estudos de toxicologia por inalação animal. Os estudos de epidemiologia de crisotila foram analisados e os efeitos avaliados com base no uso frequente de amianto de anfibólios.

Como acontece com algumas outras partículas respiráveis de seres humanos, ou foram fortemente expostas durante o trabalho, existe evidência de que a exposição intensa e prolongada a crisotila pode ter causado câncer pulmonar. Os estudos sobre a utilização da crisotila sozinha em produtos com alta densidade de cimento, bem como outras aplicações e a implementação de controles na mineração e indústria fornece um base para estabelecer seu uso de forma segura.

Como ocorre com outras partículas respiráveis há evidências de que uma exposição intensa e prolongada a crisotila pode causar câncer pulmonar. A importância das avaliações atuais e outras similares mostram que os estudos de baixas exposições a crisotila não apresentam risco detectável à saúde. Já que a dose total com o tempo determina a probabilidade de ocorrência da doença e progressão, elas também sugerem que o risco de um resultado adverso pode ser baixo mesmo com exposições elevadas vivenciaram uma curta duração de tempo.

12 Declaração de Interesses

A preparação desta análise foi apoiada por uma subvenção da Associação Internacional de Crisotila, Washington, D. C. , EUA, em cooperação com a Associação Canadense de Crisotila, Montréal, QC, Canadá. A afiliação dos autores é como mostrado na página de capa e inclui a universidade, instituto do governo, hospital e afiliações corporativas, bem como consultores independentes de toxicologia. A análise é o produto de trabalho profissional dos autores e podem não representar necessariamente as opiniões dos patrocinadores corporativos. Dois dos autores, D. Bernstein e A. Gibbs apareceram com peritos oculares nas litigações que tratam dos supostos efeitos a saúde causada pela exposição à crisotila. J. Dunnigan ajudou como perito ocular dos efeitos a saúde causados pela crisotila perante CSST - (Comissão de la santé et la sécurité du travail du Québec/Conselho de Indenização dos Trabalhadores de Québec).

13 Referências

- Adamson IY, Bakowska J, Bowden DH. (1993). Mesothelial cell proliferation after instillation of long or short asbestos fibers into mouse lung. *Am J Pathol*, 142, 1209–16.
- Adamson IY, Bakowska J, Bowden DH. (1994). Mesothelial cell proliferation: a nonspecific response to lung injury associated with fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 10, 253–8.
- Addison J, Davies LS. (1990). Analysis of amphibole asbestos in chrysotile and other materials. *Ann Occup Hyg*, 34, 159–75.
- Aguilar-Madrid G, Robles-Pérez E, Juárez-Pérez CA, et al. (2010). Casecontrol study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med*, 53, 241–51.
- Ashcroft T. (1973). Epidemiological and quantitative relationships between mesothelioma and asbestos on Tyneside. *J Clin Pathol*, 26, 832–40.
- Aust AE, Cook PM, Dodson RF. (2011). Morphological and chemical mechanisms of elongated mineral particle toxicities. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 14, 40–75.
- Ballweg JA, Bray RM. (1989). Smoking and tobacco use by US military personnel. *Mil Med*, 154, 165–8.
- Balzer JL, Cooper WC. (1968). The work environment of insulating workers. *Am Ind Hyg Assoc J*, 29, 222–7.
- Barbieri PG, Mirabelli D, Somigliana A, et al. (2012). Asbestos fibre burden in the lungs of patients with mesothelioma who lived near asbestos-cement factories. *Ann Occup Hyg*. 2012. [Epub ahead of print]. doi:10.1093/annhyg/mer126.

Bates TF, Sand LB, Mink JF. (1950). Tubular crystals of chrysotile asbestos. *Science*, 111, 512–3.

Bellmann B, Muhle H, Creutzenberg O, et al. (2003). Calibration study on subchronic inhalation toxicity of man-made vitreous fibers in rats. *Inhal Toxicol*, 15, 1147–77.

Berman DW, Crump KS. (2003). Draft technical support document for a protocol to assess asbestos-related risk [report]. Washington (DC): Office of Solid Waste and Emergency Response US Environmental Protection Agency.

Berman DW, Crump KS. (2008). A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol*, 38, 49–73.

Berman DW, Crump KS, Chatfield EJ, et al. (1995). The sizes, shapes, and mineralogy of asbestos structures that induce lung tumors or mesothelioma in AF/HAN rats following inhalation. *Risk Anal*, 15, 181–95.

Bernstein DM. (2007). Synthetic vitreous fibers: a review toxicology, epidemiology and regulations. *Crit Rev Toxicol*, 37, 839–86.

Bernstein D, Castranova V, Donaldson K, et al. (2005c). Testing of fibrous particles: short-term assays and strategies. *Inhal Toxicol*, 17, 497–537.

Bernstein DM, Chevalier J, Smith P. (2005b). Comparison of Calidria chrysotile asbestos to pure tremolite: final results of the inhalation biopersistence and histopathology following short term exposure. *Inhal Toxicol*, 17, 427–49.

Bernstein DM, Riego-Sintes JM, Ersboell BK, et al. (2001a). Biopersistence of synthetic mineral fibers as a predictor of chronic inhalation toxicity in rats. *Inhal Toxicol*, 13, 823–49.

Bernstein DM, Riego-Sintes JM, Ersboell BK, et al. (2001b). Biopersistence of synthetic mineral fibers as a predictor of chronic intraperitoneal injection tumour response in rats. *Inhal Toxicol*, 13, 851–75.

Bernstein DM, Rogers R, Chevalier J, et al. (2006). The toxicological response of Brazilian chrysotile asbestos: a multidose sub-chronic 90d inhalation toxicology study with 92 day recovery to assess cellular and pathological response. *Inhal Toxicol*, 18, 313–32.

Bernstein DM, Rogers RA, Sepulveda R, et al. (2010). The pathological response and fate in the lung and pleura of chrysotile in combination with fine particles compared to amosite asbestos following short term inhalation exposure – interim results. *Inhal Toxicol*, 22, 937–62.

Bernstein DM, Rogers RA, Sepulveda R, et al. (2011). Quantification of the pathological response and fate in the lung and pleura of chrysotile in combination with fine particles compared to amosite-asbestos following short-term inhalation exposure. *Inhal Toxicol*, 23, 372–91.

Bernstein DM, Rogers R, Smith P. (2003). The biopersistence of Canadian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol*, 15, 101–28.

Bernstein DM, Rogers R, Smith P. (2004). The biopersistence of Brazilian chrysotile asbestos following inhalation. *Inhal Toxicol*, 16, 745–61.

Bernstein DM, Rogers R, Smith P. (2005a). The biopersistence of Canadian chrysotile asbestos following inhalation: final results through 1 year after cessation of exposure. *Inhal Toxicol*, 17, 1–14.

Berry G, Newhouse ML. (1983). Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos. *Br J Ind Med*, 40, 1–7.

Bolton RE, Vincent JH, Jones AD, et al. (1983). An overload hypothesis for pulmonary clearance of UICC amosite fibres inhaled by rats. *Br J Ind Med*, 40, 264–72.

Bowles O, Barsigian FM. (1954). Asbestos, In: McGann PW, ed. *Minerals yearbook 1951*, Bureau of Mines. United States Government Printing Office, 167–76. Available from: <http://digital.library.wisc.edu/1711.dl/EcoNatRes.MinYB1951>.

Bowles O, Stoddard BH. (1933). Asbestos, In: Kiessling OE, ed. *Minerals yearbook 1932–33*, United States Government Printing Office, 1933, 745–52. Available from: <http://digital.library.wisc.edu/1711.dl/EcoNatRes.MinYB193132>.

Bragg GM. (2001). Fiber release during the handling of products containing chrysotile asbestos using modern control technology. In: Nolan RP, Langer AM, Ross M, et al., eds. *The health effects of chrysotile asbestos: contribution of science to risk-management decisions*. Ottawa, Canada: Canadian Mineralist, Spec. Publ. 5, 111–14.

Bray RM, Guess LL, Marsden ME. (1989). Prevalence, trends, and correlates of alcohol use, nonmedical drug use, and tobacco use among US military personnel. *Mil Med*, 154, 1–11.

Bray RM, Marsden ME, Peterson MR. (1991). Standardized comparisons of the use of alcohol, drugs, and cigarettes among military personnel and civilians. *Am J Public Health*, 81, 865–9.

Breyse PN, Cherrie JW, Addison J, et al. (1989). Evaluation of airborne asbestos concentrations using TEM and SEM during residential water tank removal. *Ann. Occup Hyg*, 33, 243–56.

Campbell WJ, Huggins CW, Wylie AG. (1980). Chemical and physical characterization of amosite, chrysotile, crocidolite, and nonfibrous tremolite for oral ingestion studies by the national institute of environmental health sciences [report of investigation 8452]. Avondale (MD): United States Department of The Interior, US Bureau of Mines.

Carel R, Olsson AC, Zaridze D, et al. (2007). Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers and risk of lung cancer: a multicentre case-control study in Europe. *Occup Environ Med*, 64, 502–8.

Case BW, Abraham JL. (2009). Heterogeneity of exposure and attribution of mesothelioma: trends and strategies in two American counties. *J Phys: Conf Ser*, 151, 012008.

Case BW, Dufresne A, McDonald AD, et al. (2000). Asbestos fibre type and length in lungs of chrysotile textile and production workers: fibers longer than 18 µm. *Inhal Toxicol*, 12, 411–8.

Case BW, McDonald C. (2008). Chrysotile, tremolite, balangeroite and mesothelioma: similar situations? *Occup Environ Med*, 65, 815–9

Churg A. (1988). Chrysotile, tremolite and malignant mesothelioma. *Chest*, 93, 621–8.

Churg A, Wiggs B, Depaoli L, et al. (1984). Lung asbestos content in chrysotile workers with mesothelioma. *Am Rev Respir Dis*, 130, 1042–5.

Coin PG, Roggli VL, Brody AR. (1992). Deposition, clearance, and translocation of chrysotile asbestos from peripheral and central regions of the rat lung. *Environ Res*, 58, 97–116.

Coleman RG. (1996). New Idria serpentinite: a land management dilemma. *Environ Eng Geoscience*, 2, 9–22.

Conway TL, Trent LK, Conway SW. (1989). Physical readiness and lifestyle habits among US navy personnel during 1986, 1987, and 1988. Technical Report No 89–23. San Diego, California: Naval Health Research Center.

Cressey BA, Whittaker EJW. (1993). Five-fold symmetry in chrysotile asbestos revealed by transmission electron microscopy. *Mineral Mag*, 57, 729–32.

Davis JM, Addison J, Bolton RE, et al. (1986). The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J Exp Pathol*, 67, 415–30.

Davis JM, Beckett ST, Bolton RE, et al. (1978). Mass and number of fibres in the pathogenesis of asbestos-related lung disease in rats. *Br J Cancer*, 37, 673–88.

Davis JM, Jones AD. (1988). Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br J Exp Pathol*, 69, 717–37.

Dement JM, Brown DP. (1994). Lung cancer mortality among asbestos textile workers: a review and update. *Ann Occup Hyg*, 38, 525–32, 412.

Dement JM, Harris Jr RL, Symons MJ, et al. (1982). Estimates of doseresponse for respiratory cancer among chrysotile asbestos textile workers. *Ann Occup Hyg*, 26, 869–87.

Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, et al. (1999). Atlas of cancer mortality in the United States 1950–1994 [NIH Publication No. 99- 4564]. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Cancer Institute.

Dreessen WC, Dallavalle JM, Edwards TI, et al. (1938). A study of asbestosis in the asbestos textile industry [Public Health Bulletin No.211]. Bethesda (MD): National Institute of Health, 91–125.

Elmes PC, Wade OL. (1965). Relationship between exposure to asbestos and pleural malignancy in Belfast. *Ann N Y Acad Sci*, 132, 549–57.

Esmen NA, Corn M. (1998). Airborne fiber concentrations during splitting open and boxing bags of asbestos. *Toxicol Ind Health*, 14, 843–56.

European Commission Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Unit: Toxicology and Chemical Substances, European Chemicals Bureau. (1999). Methods for the determination of the hazardous properties for human health of man made mineral fibers (MMMMF). Bernstein DM, Riego-Sintes JMR, eds, Vol. EUR 18748 EN, April 93. Available from: <http://ecb.ei.jrc.it/DOCUMENTS/Testing- Methods/mmmfweb.pdf>.

Evans BW. (2004). The serpentinite multisystem revisited: chrysotile is metastable. *Int Geol Rev*, 46, 479–506.

Finley BL, Pierce JS, Phelka AD, et al. (2012). Evaluation of tremolite asbestos exposures associated with the use of commercial products. *Crit Rev Toxicol*, 42, 119–46.

Gardner MJ, Winter PD, Pannett B, et al. (1986). Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products. *Br J Ind Med*, 43, 726–32.

Gazzano E, Riganti C, Tomatis M, et al. (2005). Potential toxicity of nonregulated asbestiform minerals: balangeroite from the western Alps. Part 3: depletion of antioxidant defenses. *J Toxicol Environ Health Part A*, 68, 41–9.

Gibbs GW. (1994). The assessment of exposure in terms of fibres. *Ann Occup Hyg*, 38, 477–87, 409–10.

Gibbs AR, Pooley F. (2008). Mineral fibers analysis and asbestos related diseases. In: Craighead JE, Gibbs AR, eds. *Asbestos and its diseases*. New York: Oxford University Press, 299–316.

Goodglick LA, Kane AB. (1990). Cytotoxicity of long and short crocidolite asbestos fibers in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 50, 5153–63.

Green FHY, Harley R, Vallyathan V, et al. (1997). Exposure and mineralogic correlates of pulmonary fibrosis in chrysotile asbestos workers. *Occup Environ Med*, 54, 549–59.

Grosso C, Tomatis M, Turci F, et al. (2005). Potential toxicity of nonregulated asbestiform minerals: balangeroite from the western Alps. Part 1: identification and characterization. *J Toxicol Environ Health Part A*, 68, 1–19.

Gross P, Cralley LJ, DeTreville RT. (1967). “Asbestos” bodies: their nonspecificity. *Am Ind Hyg Assoc J*, 28, 541–2.

Hain E, Dalquen P, Bohlig H, et al. (1974). [Retrospective study of 150 cases of mesothelioma in Hamburg area (author’s transl)]. *Int Arch Arbeitsmed*, 33, 15–37.

Hammad Y, Simmons W, Abdel-Kader H, et al. (1988). Effect of chemical composition on pulmonary clearance of man-made mineral fibers. *Ann Occup Hyg*, 22, 769–79.

Hargreaves A, Taylor WH. (1946). An X-ray examination of decomposition products of chrysotile asbestos and serpentine. *Mineral Mag*, 27, 204–16.

Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, et al. (2007). Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med*, 64, 616–25.

Hesterberg TW, Axten C, McConnell EE, et al. (1999). Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part I. Results of a subchronic study and dose selection for a chronic study. *Inhal Toxicol*, 11, 747–84.

Hesterberg TW, Hart GA, Chevalier J, et al. (1998). The importance of fiber biopersistence and lung dose in determining the chronic inhalation effects of X607, RCF1, and chrysotile asbestos in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, 68–82.

Hesterberg TW, Miiller WC, McConnell EE, et al. (1993). Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 20, 464–76.

Hodgson JT, Darnton A. (2000). The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg*, 44, 565–601.

Hughes JM, Weill H, Hammad YY. (1987). Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med*, 44, 161–74.

Ilgren EB. (2004). Coalinga chrysotile a short fibre, amphibole free, chrysotile Part V – lack of amphibole asbestos contamination. *Indoor Built Environ*, 13, 375–82.

Ilgren EB, Bren~a MO, Larragoitia JC, et al. (2008a). A reconnaissance study of a potential emerging Mexican mesothelioma epidemic due to fibrous zeolite exposure. *Indoor Built Environ*, 17, 496–515.

Ilgren E, Chatfield E. (1997). Coalinga fibre – a short, amphibole-free chrysotile. Part 1: Evidence for lack of fibrogenic activity. *Indoor Built Environ*, 6, 264–76.

Ilgren E, Chatfield E. (1998). Coalinga fibre – a short, amphibole-free chrysotile. Part 2: Evidence for lack of tumorigenic activity. *Indoor Built Environ*, 7, 18–31.

Ilgren EB, Pooley FD, Larragoitia JC, et al. (2008b). First confirmed erionite related mesothelioma in North America. *Indoor Built Environ*, 17, 567–8.

Ilgren E, Ramirez R, Claros E, et al. (2012). Fiber width as a determinant of mesothelioma induction and threshold Bolivian crocidolite: epidemiological evidence from Bolivia mesothelioma demography and exposure pathways. *Ann Respir Med*. Available from: www.slmrespiratory.com.

ILO. (1984). Safety in the use of asbestos: an ILO code of practice. Geneva: International Labour Office.

Jones RN, Diem JE, Hughes JM, et al. (1989). Progression of asbestos effects: a prospective longitudinal study of chest radiographs and lung function. *Br J Ind Med*, 46, 97–105.

Kanarek MS. (2011). Mesothelioma from chrysotile asbestos: update. *Ann Epidemiol*, 21, 688–97.

Karownik J, Clark S. (1997, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2012). Determination of presence of amphibole asbestos fibres in four bulk samples of chrysotile [report to client, project no: 610]. Edinburgh, UK: IOM Consulting Limited.

Kashansky SV, Domnin SG, Kochelayev VA, et al. (2001). Retrospective view of airborne dust levels in workplace of a chrysotile mine in Ural, Russia. *Ind Health*, 39, 51–6.

Kliment CR, Clemens K, Oury TD. (2009). North American erionite-associated mesothelioma with pleural plaques and pulmonary fibrosis: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*, 2, 407–10.

Kobell F. (1834). Ueber den schillernden Asbest von Reichenstein in Schlesien. *J Prakt Chemie*, 2, 297–8.

Kurumatani N, Kumagai S. (2008). Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, 178, 624–9.

Larsen G. (1989). Experimental data on in vitro fibre solubility. *IARC Sci Publ*, 90, 134–9.

LeBouffant L, Daniel H, Henin JP, et al. (1987). Experimental study on long-term effects of inhaled MMMF on the lung of rats. *Ann Occup Hyg*, 31, 765–90.

Legifrance. (1994). Décret no 94-645 du 26 juillet 1994 modifiant le décret no 88-466 du 28 avril 1988 relatif aux produits contenant de l'amiante, JORF n°173 du 28 juillet 1994 page 10907. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr>.

Liddell FD, McDonald AD, McDonald JC. (1997). The 1891–1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg*, 41, 13–36.

Liddell FDK, McDonald AD, McDonald JC. (1998). Dust exposure and lung cancer in Quebec chrysotile miners and millers. *Ann Occup Hyg*, 42, 7–20.

Lippmann M. (1990). Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspect*, 88, 311–7.

Mancuso TF. (1983). Mesothelioma among machinists in railroad and other industries. *Am J Ind Med*, 4, 501–13.

Mancuso TF. (1988). Relative risk of mesothelioma among railroad machinists exposed to chrysotile. *Am J Ind Med*, 13, 639–57. Erratum in: (1989). *Am J Ind Med*, 15, 125.

Mast RW, McConnell EE, Anderson R, et al. (1995). Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol*, 7, 425–67.

McClellan RO, Miller FJ, Hesterberg TW, et al. (1992). Approaches to evaluating the toxicity and carcinogenicity of man-made fibers: summary of a workshop held November 11–13, 1991, Durham, North Carolina. *Regul Toxicol Pharmacol*, 16, 321–64.

McConnell EE, Axten C, Hesterberg TW, et al. (1999). Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part II. Results of chronic exposure. *Inhal Toxicol*, 11, 785–835.

McDonald AD, Case BW, Churg A, et al. (1997). Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology. *Ann Occup Hyg*, 41, 707–19.

McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, et al. (1983). Dust exposure and mortality in an American factory using chrysotile, amosite, and crocidolite in mainly textile manufacture. *Br J Ind Med*, 40, 368–74.

McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, et al. (1984). Dust exposure and mortality in an American chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med*, 41, 151–7.

McDonald AD, Harper A, McDonald JC, et al. (1970). Epidemiology of primary malignant mesothelial tumors in Canada. *Cancer*, 26, 914–19.

McDonald JC, Liddell FD. (1979). Mortality in Canadian miners and millers exposed to chrysotile. *Ann NY Acad Sci*, 330, 1–9.

McDonald JC, McDonald AD. (1995). Chrysotile, tremolite and mesothelioma. *Science*, 267, 775–6.

McDonald JC, McDonald AD. (1996). The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J*, 9, 1932–42.

McEwen J, Finlayson A, Mair A, et al. (1970). Mesothelioma in Scotland. *Br Med J*, 4, 575–8.

Morgan A. (1995). Deposition of inhaled asbestos and manmade mineral fibres in the respiratory tract. *Ann Occup Hyg*, 39, 747–58.

Morris GF, Notwick AR, et al. (2004). Development of lung tumors in mutant p53-expressing mice after inhalation exposure to asbestos. *Chest*, 125, 85S–6S.

Morrow PE. (1988). Possible mechanisms to explain dust overloading of the lung. *Fundam Appl Toxicol*, 10, 369–84.

Morrow PE. (1992). Dust overloading of the lungs: update and appraisal. *Toxicol Appl Pharmacol*, 113, 1–12.

Muhle H, Bellman B, Heinrich U. (1988). Overloading of lung clearance during chronic exposure of experimental animals to particles. *Ann Occup Hyg*, 32, 141–7.

Muhle H, Pott F, Bellmann B, et al. (1987). Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF. *Ann Occup Hyg*, 31, 755–64.

Musti M, Pollice A, Cavone D, et al. (2009). The relationship between malignant mesothelioma and an asbestos cement plant environmental risk: a spatial case-control study in the city of Bari (Italy). *Int Arch Occup Environ Health*, 82, 489–97.

Newhouse ML, Sullivan KR. (1989). A mortality study of workers manufacturing friction materials: 1941–86. *Br J Ind Med*, 46, 176–9.

Newhouse ML, Thompson H. (1965). Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med*, 22, 261–9.

NIOSH. (2011). Asbestos fibers and other elongate mineral particles: state of the science and roadmap for research [revised April 2011, publication number 2011-159, current intelligence bulletin 62]. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

Noll W, Kircher H. (1951). Ueber die Morphologie von Asbesten und ihren Zusammenhang mit der Kristallstruktur. *Neues Jb. Mineral., Mh.* 1951, 219–40.

Oberdorster G. (1995). Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles. *Regul Toxicol Pharmacol*, 21, 123–35.

Ohlson CG, Hogstedt C. (1985). Lung cancer among asbestos cement workers. A Swedish cohort study and a review. *Br J Ind Med*, 42, 397–402.

Osmond-McLeod MJ, Poland CA, Murphy F, et al. (2011). Durability and inflammogenic impact of carbon nanotubes compared with asbestos fibres. *Part Fibre Toxicol*, 8, 15.

Oze C, Solt K. (2010). Biodurability of chrysotile and tremolite asbestos in simulated lung and gastric fluids. *Am Mineral*, 95, 825–31.

Pan XL, Day HW, Wang W, et al. (2005). Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1019–25.

Pauling L. (1930). The structure of the chlorites. *Proc Nat Acad Sci USA*, 16, 578–82.

Paustenbach DJ, Finley BL, Lu ET, et al. (2004). Environmental and occupational health hazards associated with the presence of asbestos in brake linings and pads (1900 to present): A 'state-of-the-art review'. *J Toxicol Environ Health, Part B*, 7, 33–110.

Perry RH, Chilton CH, eds. (1973). *Chemical engineers' handbook*. 5th ed. New York (NY): McGraw-Hill. TIC: 242591.

Pierce JS, McKinley MA, Paustenbach DJ, et al. (2008). An evaluation of reported no-effect chrysotile asbestos exposures for lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol*, 38, 191–214.

Pinkerton KE, Brody AR, McLaurin DA, et al. (1983). Characterization of three types of chrysotile asbestos after aerosolization. *Environ Res*, 31, 32–53.

Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, et al. (1990). An update of cancer mortality among chrysotile asbestos miners in Balangero, northern Italy. *Br J Ind Med*, 47, 810–4.

Pohanish RP, ed. (2008). *Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens*. 5th ed. Norwich (NY): William Andrews, 272.

Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. (2008). Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol*, 3, 423–8.

Pooley F. (2003). Personal communication of a report prepared under contract to KCAC of the examination of chrysotile asbestos samples from the asbestos mine and processing plant of KCAC, Inc., 1991. Cited in Bernstein DM, Chevalier J, Smith P. (2005). Comparison of calidria chrysotile asbestos to pure tremolite: Final results of the inhalation biopersistence and histopathology examination following short-term exposure. *Inhal Toxicol*, 17, 427–49.

Pooley FD, Mitha R. (1986). Determination and interpretation of the levels of chrysotile asbestos in lung tissue. In: Wagner JC, ed. *Biological effects of chrysotile. Accomplishments in Oncology Vol. 1. No. 2*. Philadelphia: Lippincott, 12–18.

Roggli VL, Pratt PC, Brody AR. (1992). Analysis of tissue mineral fiber content. In: Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC, eds. *Pathology of asbestos-associated diseases*. Chap. 11. Boston (MA): Little, Brown, 299–345.

Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, et al. (2002b). Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol*, 26, 55–65.

Roggli VL, Vollmer RT, Butnor KJ, et al. (2002a). Tremolite and mesothelioma. *Ann Occup Hyg*, 46, 447–53.

Rubino GF, Scansetti G, Donna A, et al. (1972). Epidemiology of pleural mesothelioma in North-western Italy (Piedmont). *Br J Ind Med*, 29, 436–42.

Schneider F, Sporn TA, Roggli VL. (2010). Asbestos fiber content of lungs with diffuse interstitial fibrosis: An analytical scanning electron microscopic analysis of 249 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 134, 457–61.

Sebastien P, McDonald JC, McDonald AD, et al. (1989). Respiratory cancer in chrysotile textile and mining industries: exposure inferences from lung analysis. *Br J Ind Med*, 46, 180–7.

Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. (1984). Landmark article April 6, 1964: Asbestos exposure and neoplasia. By Irving J. Selikoff, Jacob Churg, and E. Cuyler Hammond. *JAMA*, 252, 91–5.

Seshan K. (1983). How are the physical and chemical properties of chrysotile asbestos altered by a 10-year residence in water and up to 5 days in simulated stomach acid? *Environ Health Perspect*, 53, 143–8

Sichletidis L, Chloros D, Spyrtos D, et al. (2009). Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysotile: a 39-year study. *Respiration*, 78, 63–8.

Silvestri S, Magnani C, Calisti R, et al. (2001). The experience of the Balangero chrysotile asbestos mine in Italy: health effects among workers mining and milling asbestos and the health experience of persons living nearby. In: Nolan RP, Langer AM, Ross M, Wicks FJ, Martin RF, eds. *The health effects of chrysotile asbestos: contribution of science to risk-management decisions*. Ottawa, Canada: Canadian Mineralogist, Spec. Publ. 5, 177–86.

Skinner HCW, Ross M, Frondel C. (1988). *Asbestos and other fibrous materials – mineralogy, crystal chemistry, and health effects*. New York (NY): Oxford University Press, 204.

Smith AH, Wright CC. (1996). Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma. *Am J Ind Med*, 30, 252–66.

Speil S, Leineweber JP. (1969). Asbestos minerals in modern technology. *Environ Res*, 2, 166–208.

Stanton MF. (1973). Some etiological considerations of fibre carcinogenesis. In: Bogovski P, Gilson JC, Timbrell V, Wagner JC, eds. *Biological effects of asbestos*. Lyon: WHO IARC, 289–94.

Stanton MF, Layard M, Tegeris A, et al. (1981). Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestos and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst*, 67, 965–75.

Stanton MF, Wrench C. (1972). Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos & fibrous glass. *J Natl Cancer Inst*, 48, 797–821.

Stayner L, Kuempel E, Gilbert S, et al. (2008). An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fiber dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. *Occup Environ Med*, 65, 613–9.

Suquet H. (1989). Effects of dry grinding and leaching on the crystal structure of chrysotile. *Clays Clay Miner*, 37, 439–45.

Thomas HF, Benjamin IT, Elwood PC, et al. (1982). Further follow-up study of workers from an asbestos cement factory. *Br J Ind Med*, 39, 273–6.

Timbrell V, Hyett AW, Skidmore JW. (1968). A simple dispenser for generating dust clouds from standard reference samples of asbestos. *Ann Occup Hyg*, 11, 273–81.

Timbrell V, Rendall REG. (1972). Preparation of the UICC standard reference samples of asbestos. *Powder Technol*, 5, 279–87.

Titulaer MK, van Miltenburg JC, Jansen JBH, et al. (1993). Characterization of tubular chrysotile by hermoporometry, nitrogen sorption, drifts, and TEM. *Clays Clay Miner*, 41, 496–513.

Tossavainen A, Kotilainen M, Takahashi K, et al. (2001). Amphibole fibres in Chinese chrysotile asbestos. *Ann Occup Hyg*, 45, 145–52.

Tossavainen A, Kovalevsky E, Vanhala E, et al. (2000). Pulmonary mineral fibers after occupational and environmental exposure to asbestos in the Russian chrysotile industry. *Am J Ind Med*, 37, 327–33.

Tossavainen A, Riala R, Kamppi R, et al. (1996). Dust measurements in the chrysotile mining and milling operations of Uralasbest Company, Asbest, Russia [summary report]. Helsinki: Institute of Occupational Health, 220.

Turci F, Tomatis M, Gazzano E, et al. (2005). Potential toxicity of nonregulated asbestiform minerals: balangeroite from the western Alps. Part 2: oxidant activity of the fibers. *J Toxicol Environ Health Part A*, 68, 21–39.

US DHHS. (1989). Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General, 1989 [DHHS Publication No (CDC) 89-8411]. Rockville (MD): Public Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health.

US EPA. (2001). US EPA health effects test guidelines OPPTS 870.8355 guideline for combined chronic toxicity/carcinogenicity testing of respirable fibrous particles [EPA 712-C-01-352, July]. Washington (DC): US Environmental Protection Agency.

Van Orden DR, Lee RL, Sanchez MS, et al. (2012). The size distribution of airborne Bolivian crocidolite fibers [case report]. *The Annals of Respiratory Medicine*. Monroeville (PA): RJ Lee Group, Inc. Available from: www.slm-respiratory.com [last accessed 26 Jul 2012].

Veblen DR, Wylie AG. (1993). Mineralogy of amphiboles and 1:1 layer silicates. In: Guthrie Jr GD, Mossman BT, eds. *Health effects of mineral dusts*. Washington (DC): Mineralogical Society of America, *Reviews in Mineralogy*, Vol. 28, 61–137.

Virta RL. (2002). Asbestos: geology, mineralogy, mining, and uses. Prepared in cooperation with Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. USGS Open file 02-149. Online Edition. New York (NY): Wiley-Interscience, a division of John Wiley & Sons, Inc.

Virta RL. (2005). Mineral commodity profiles - asbestos [US Geological Survey circular 1255-KK]. Reston (VA): US Geological Survey.

Virta RL. (2006). Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003 [circular 1298]. Reston (VA): US Geological Survey.

Virta RL. (2011). 2010 minerals yearbook – asbestos. US Geological Survey Minerals Yearbook – 2010. Reston (VA): US Geological Survey.

Von Kobell F. (1834). Ueber den schillernden Asbest von Reichenstein in Schlesien: *Jour. Prakt. Chemie*, 2, 297–8.

Vorwald AJ, Durkan TM, Pratt PC. (1951). Experimental studies of asbestosis. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, 3, 1–43.

Wagner JC, Berry G, Skidmore JW, et al. (1974). The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Br J Cancer*, 29, 252–69.

Wagner JC, Berry G, Skidmore JW, et al. (1980). The comparative effects of three chrysotiles by injection and inhalation in rats. In: Wagner JC, ed. *Biological Effects of Mineral Fibers*. IARC Publication 30. Lyon: International Agency Research on Cancer, 363–73.

Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. (1960). Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*, 17, 260–71.

Walton WH. (1982). The nature, hazards, and assessment of occupational exposure to airborne asbestos dust: a review. *Ann Occup Hyg*, 25, 117–247.

Wang X, Yano E, Qiu H, et al. (2012). A 37-year observation of mortality in Chinese chrysotile asbestos workers. *Thorax*, 67, 106–10.

Warren BE, Bragg WL. (1930). The structure of chrysotile, $H_4Mg_3Si_2O_9$. *Z Krystallographie*, 76, 201–10.

Weill H, Hughes J, Waggenspack C. (1979). Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis*, 120, 345–54.

White N, Nelson G, Murray J. (2008). South African experience with asbestos related environmental mesothelioma: is asbestos fiber type important? *Regul Toxicol Pharmacol*, 52, S92–6

Whittaker EJW. (1957). The structure of chrysotile. V. Diffuse reflexions and fibre texture. *Acta Cryst*, 10, 149–56.

Whittaker EJW. (1957). The Structure of Chrysotile. V. Diffuse Reflexions and Fibre Texture. *Acta Cryst*, 10, 149–56.

Whittaker EJW. (1960). The crystal chemistry of the amphiboles. *Acta Cryst*, 13, 291–98.

Whittaker EJW. (1963). in Research report: Chrysotile Fibers – Filled or Hollow Tubes? Mathematical interpretation may resolve conflicting evidence. *Chem Eng News*, 41, 34–35, September 30, 1963.

WHO. (1985). Reference methods for measuring airborne man-made mineral fibers (MMMMF): WHO/EURO MMMF reference scheme. Copenhagen: WHO.

WHO. (1988). Environmental health criteria 77: man-made mineral fibres. Vol. 77. Geneva: WHO.

Wicks FJ, O'Hanley DS. (1988). Serpentine minerals: structures and petrology. In: Bailey S, ed. *Hydrous phyllosilicates (exclusive of micas)*. Washington, DC: Mineralogical Society of America, *Reviews in Mineralogy*, Vol. 19, 91–167.

Williams-Jones AE, Normand C, Clark JR, et al. (2001). Controls of amphibole formation in chrysotile deposits: evidence from the Jeffrey Mine, Asbestos, Quebec. In: Nolan RP, Langer AM, Ross M, Wicks FJ, Martin RF, eds. *The health effects of chrysotile asbestos: contribution of science to risk-management decisions*. Ottawa, Canada: Canadian Mineralogist, *Spec. Publ.* 5, 89–104.

Work LT. (1962). Size reduction gets a new stature. *Ind Eng Chem*, 54, 52–4.

Wypych F, Adad LB, Mattoso N, et al. (2005). Synthesis and characterization of disordered layered silica obtained by selective leaching of octahedral sheets from chrysotile. *J Colloid Interface Sci*, 283, 107–12.

Yano E, Wang ZM, Wang XR, et al. (2001). Cancer mortality among workers exposed to amphibole-free chrysotile asbestos. *Am J Epidemiol*, 154, 538–43.

Yano E, Wang ZM, Wang XR, et al. (2009). Mesothelioma in a worker who spun chrysotile asbestos at home during childhood. *Am J Ind Med*, 52, 282–7.

Yarborough CM. (2006). Chrysotile as a cause of mesothelioma: an assessment based on epidemiology. *Crit Rev Toxicol*, 36, 165–87.

Zamataro RSI, Franzini MJ. (2012). Verificar qualitativamente a tipologia das amostras de amianto extraídas na SAMA, por análise difratométrica de raios X [Relatório N_ 021E-12]. São Paulo – SP, Brazil: Projecontrol Cons. Empresarial e Serviços Ltda.

Zielhuis RL, Versteeg JP, Planteijdt HT. (1975). Pleura mesothelioma and exposure to asbestos. A retrospective case-control study in the Netherlands. *Int Arch Occup Environ Health*, 36, 1–18.

Appendix 1:

Table A1: Chronic inhalation studies with chrysotile.

Tipo de fibra	exposição Time h/d, d/wk, total de meses	Fibra Concentração f/cm ³	Fibra Peso Concentração mg/m ³	Fibra equivalente de concentração/cm ³ TEM	Tipo & Número total de	Número Pulmonar Tumores	% Pulmonar Tumores	Número de mesoteliomas	Referências
Crisotila Canadá (níquel, cobalto, cromo e chumbo contaminação)	6, ,5, 14	Nd	86 mg/m ³ 42-106 mg/m ³ 1o ano 67-146 mg/m ³ 2do ano	8.600.000	NS, 41	10	24	1	A grossa et al., 1967
Crisotila UICC Canadá	7, ,5, 24	Nd	9,7 mg/m ³	970.000	W, 21	10	48	1	Wagner <i>et al.</i> , 1974
Crisotila UICC Rhodesian	7, ,5, 24	Nd	14,7 mg/m ³	1.470.000	W, 17	11	65	0	Wagner <i>et al.</i> , 1974
Crisotila Canadá 714-7D (forros de fricção)	5, ,5, 24	1.7 x 10 ⁵ SEM 9978 > 5µm	15 mg/m ³ 5.2 mg/m ³ Resp	1.500.000	W, 45	9	20	0	Le Bouffant et al., 1987
SFA chrysotile	7, ,5, 24	430 > 5µm PCOM 669 partículas PCOM	10,8 mg/m ³	1.080.000	W, 22	8	36	1	Wagner <i>et al.</i> , 1980
Grau 7 Crisotila	7, ,5, 24	1020 > 5mm PCOM 745 partículas	10,8 mg/m ³	1.080.000	W, 24	3	13	0	Wagner <i>et al.</i> , 1980

UICC crisotila	7, ,5, 24	3750 > 5mm PCOM 338 partículas PCOM	10,8 mg/m ³	1.080.000	W, 23	5	22	0	Wagner <i>et al.</i> , 1980
Crisotila Calidria	5, ,5, 12	241 por SEM 131>5 mm relatado como "espesso"	6 mg/m ³	600.000	W, 50	0	0	0	Muhle <i>et al.</i> , 1987
Crisotila longa	7, ,5, 12	1170 > 5mm PCOM 33> 20 µm PCOM 12 % > 5um SEM	10 mg/m ³ 0.5 % > 20um SEM	1.000.000	W, 40	20	50	2	Davis <i>et al.</i> , 1988
Crisotila curta	7, ,5, 12	5510 > 5mm PCOM 670 > 20 µm PCOM	10 mg/m ³ 0.2% > 20um SEM	1.000.000	W, 40	7	17	1	Davis <i>et al.</i> , 1988
Crisotila UICCA	7, ,5, 12	2560 > 5mm PCOM	10 mg/m ³	1.000.000	Incluído para números comparativos de fibra sem exposição animal			Davis <i>et al.</i> , 1988	
Crisotila NIEHS	6, ,5, 24	1.02 x 10 ⁵ SEM 1.06 x 10 ⁴ >5µm	10 mg/m ³	1.000.000	F, 69	13	18	1	Mast <i>et at</i> , 1995 Hesterberg <i>et al.</i> 1993
Crisotila	7, ,5, 12	1950 > 5mm PCOM 360 >20µm PCOM	10 mg/m ³	1.000.000	W, 40	15	38	0	Davis <i>et al.</i> 1978
Crisotila	7, ,5, 12	390 >5µm PCOM 72 >20µm PCOM	2 mg/m ³	200.000	W, 42	8	19	1	Davis <i>et al.</i> 1978
Comunicados do autor "com 2 mg/m ³ computação em nuvem a retenção de percentual de crisotila é quase o dobro de 10 mg/m ³ nuvem."									

Crisotila Calidria	7, ,5, 12	Nd	7,78 mg/m ³	778.000	F, 51	2	4	0	Ilgren & Chatfield 1997, 1998; Pinkerton et al. 1983
Chrysotile Jeffrey	7, ,5, 12	Nd	11,36 mg/m ³	1.136.000	F, 49	11	22	0	Ilgren & Chatfield 1997, 1998; Pinkerton et al. 1983
Crisotila UICC/B	7, ,5, 12	Nd	10,99 mg/m ³	1.099.000	F, 54	13	24	0	Ilgren & Chatfield 1997, 1998; Pinkerton et al. 1983