

Risco de mesotelioma a partir de exposição ao amianto crisotila

Charles M. Yarborough

Objetivo desta análise

Esta análise avalia o risco de contrair mesotelioma maligno difuso de pleura a partir de exposição a fibras de crisotila e estabelece um contraste com o risco conhecido para amianto anfíbólio.

Achados recentes

Apesar de ser uma forma rara de câncer, as taxas de mortalidade para mesotelioma de pleura continuam a ser significativamente elevadas em virtude de exposições ocupacionais a fibras de amianto em suspensão no ar, no passado. Novas análises de estudos epidemiológicos em ambientes de trabalho, para empregados sujeitos a altas exposições, mostram um potencial substancialmente mais baixo e sugerem um limiar empírico para crisotila, comparado ao amianto anfíbólio. Importantes diferenças cinéticas e patológicas entre o crisotila e os anfíbólios já foram comprovadas, demonstrando a impotência do crisotila para causar mesotelioma de pleura.

Resumo

O risco excessivo de mesotelioma de pleura a partir de exposições passadas ao amianto, conforme tornado evidente por uma tendência de altas taxas de incidência durante os últimos cinquenta anos, parece ser o resultado de fibras asbestiformes de substâncias outras que não o crisotila. Apesar dos continuados esforços científicos e discussões jurídicas, o risco de mesotelioma de pleura em populações humanas é provavelmente negligível para exposições a fibras de crisotila no ar, que não estejam contaminadas por anfíbólio. Esta diferenciação em termos de tipos de fibras de amianto é crucial para o entendimento dos perigos envolvidos e para a caracterização dos riscos relacionados ao uso continuado de amianto crisotila natural, nos dias de hoje, e também para novas nanofibras.

Palavras-chaves

Amianto, crisotila, mesotelioma, avaliação de risco

Introdução

Uma avaliação atual demonstra o surgimento de uma percepção de que o amianto crisotila tem um poder mesoteliogênico relativamente baixo. Desde 2000 [1-4] temos visto a publicação de avaliações de risco e análises, todas abrangentes, confirmando o fato de que as fibras de crisotila são substancialmente menos potentes do que as fibras de anfibólio no que concerne a indução de mesotelioma. Já se afirma que, para os trabalhadores nas minas de crisotila no Canadá, a exposição a este mineral não contribuiu para o aparecimento de casos de mesotelioma [5]. Uma análise recente e abrangente de cortes de trabalhadores sustenta a conclusão de que as fibras de crisotila não produzem mesotelioma [6••]. Dados experimentais recentes também sustentam que o crisotila tem um baixo poder mesoteliogênico, se é que o tem.

Estrutura química

Amianto é um termo comercial usado para descrever minerais que têm algumas propriedades físicas em comum e que são classificados em duas famílias: serpentina (crisotila, amianto branco) e anfibólio (por exemplo, crocidolita, amosita, tremolita, antofilita e actinolita). Anfibólio de Libby, erionita, balangeroita e outras fibras naturais parecem possuir propriedades similares às do anfibólio, mas estas são encontradas em áreas geográficas delimitadas.

Cada tipo de amianto tem uma fórmula química característica. O amianto existe na natureza na forma asbestiforme (fibrosa) e não asbestiforme (maciça), mas cada tipo mantém sua composição química em qualquer de suas formas. O crisotila é um silicato em camadas que se enrolam coaxialmente em nanoestruturas cilíndricas com o interior oco (também vistas em nanotúbulos de carbono), ao passo que os anfibólios são silicatos de cadeia. A estrutura da fibra de crisotila se quebra produzindo fibrilas separadas com camada superficial de magnésio (brucita). O ácido nos macrófagos do pulmão (ou do estômago) ataca e destrói as fibrilas [7••].

A dose de uma fibra, seu tamanho e durabilidade são os três fatores primários que afetam sua toxicidade [8]. Dentre os múltiplos mecanismos de depuração do pulmão para a pleura e outros tecidos, a taxa de dissolução é um fator muito importante quando da comparação da biopersistência das fibras, que é um dos principais determinantes de seu potencial mesoteliogênico. Consistente com sua falta de durabilidade, o crisotila é consideravelmente menos biopersistente nos pulmões, quando comparado às fibras de anfibólio. As fibras mais longas se quebram formando pequenas partículas e fibras menores que essencialmente se transformam em inofensiva sílica amorfa [7••]. Em estudos com modelos animais, para fibras maiores que 20 µm, o amianto crisotila das minas de Calidria e do Canadá foi depurado dos pulmões com uma meia vida de 7 horas e 11,5 dias, respectivamente. Em 2 dias, todas as fibras longas da mina de Calidria já tinham se dissolvido ou desintegrado transformando-se em fibras menores. Não havia evidência da presença de nenhuma fibra longa da mina do Canadá um ano após sua inalação. Para estudos in vitro sob condições análogas aos sistemas biológicos, a taxa de dissolução medida para crocidolita é 40 vezes mais lenta do que para o crisotila [4, 9-11].

Exposições ao amianto crisotila

A avaliação de exposição é necessária dentro no contexto do paradigma de avaliação de risco, juntamente com a identificação de perigo, avaliação dose-resposta e caracterização de risco. As exposições altas e continuadas ao amianto do passado são improváveis no mundo atual, pois há quase quatro décadas que já existem limites rígidos sobre a matéria. Em ambientes de trabalho estudados por epidemiologistas, as exposições a fibras de amianto eram muito altas, durante as décadas do século vinte que precederam a implementação de controles cada vez mais rígidos [6••].

Os métodos utilizados para medir a exposição a fibras de amianto sofreram grandes modificações com o passar dos anos, e depois que técnicas precisas de medição foram estabelecidas, a especiação de tipos de fibras em amostras de ar passou a ser feita com menos frequência. A validade das estimativas de contagem de fibras de crisotila do passado é questionável porque as fibras não eram nem medidas nem analisadas de forma direta, pois não eram exigidas pelas agências regulamentadoras. A OSHA e outras agências regulamentadoras exigem contagem de fibras através de microscópio de contraste de fase (MCF), mas esta técnica não consegue estabelecer uma diferenciação entre tipos de fibra, não tem capacidade analítica e sua resolução é limitada. A microscopia eletrônica de transmissão (MET) resolve estas limitações e atualmente está sendo utilizada em estudos, conjuntamente com a MCF, mas ainda não existem diretrizes para exposições embasadas em dados de saúde humana que possam auxiliar na interpretação dos resultados [12]. Além do mais, a MET não estava disponível durante o período

pertinente de exposição na maioria dos estudos epidemiológicos utilizados atualmente para a avaliação de risco.

Em 1968 foi feita uma proposição para um limite higiênico específico para o crisotila no ar do ambiente de trabalho [13]. Só recentemente foi possível identificar uma matriz de exposição ocupacional a ser utilizada para a interpretação de resultados epidemiológicos que pudesse fornecer informação sobre intensidade de exposição, além de tipo e comprimento da fibra de amianto [14]. A monitoração de exposição para tipos de fibras obtidas de forma prospectiva está sendo realizada. Por exemplo, motoristas de caminhão monitorados para exposição ao amianto durante as operações de limpeza do World Trade Center (WTC) demonstram exposições principalmente a baixos níveis de crisotila com comprimentos de fibras predominantemente menores do que 5 µm [12].

A mera utilização de um produto contendo crisotila não indica que as exposições são significativas (por exemplo, se as fibras estiverem encapsuladas em outro material). O trabalho com juntas e materiais de vedação para uso naval, resultou em concentrações iguais aos níveis ambientes do navio ou mesmo no meio ambiente em geral [15]. Descobriu-se que as exposições a fibras, nas oficinas especializadas em freios com pastilhas (um produto de fibrocimento contendo crisotila e outro material do tipo resina), no passado, eram baixas [16].

Uma combinação de diferentes métodos foi usada para fazer a reconstrução de concentrações de amianto no ambiente para todo o século vinte. Parece que as concentrações de amianto crisotila foram mais altas em meados do século atingindo valores de pico de aproximadamente 0.1 fibra/cm³, o limite atual da OSHA para amianto, para 8 horas, sendo que nos últimos 25 anos do século passado, vimos uma diminuição neste valor [17, 18•].

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, as taxas de mortalidade ajustadas para idade para 1999–2001 mostraram que os homens têm um risco seis vezes maior (22,34) do que as mulheres (3,94), e em termos de distribuição de casos há predominância para a região litorânea [19••]. A incidência de mesotelioma em homens nos Estados Unidos aumentou a partir da década de 70 e a tendência continuou até a década de 90, mas estamos observando um declínio. As projeções indicam que com uma redução de exposição, a quantidade de novos casos de mesotelioma em homens continuará a cair e chegará aos níveis histórico em cerca de 45 anos, nos Estados Unidos [20]. Este padrão é consistente com a longa latência de mesotelioma de pleura e a população masculina de trabalhadores exposta a altas concentrações de fibras de amianto nas fábricas e estaleiros, até que estes limites fossem regulamentados por legislação federal em 1971.

Estudos epidemiológicos bem realizados são a melhor forma de determinar os riscos potenciais e os efeitos de determinadas substâncias sobre os humanos porque eles fornecem informação relevante. A epidemiologia analítica inclui desenhos de coorte (por exemplo, de dados de base, com populações bem definidas) e de caso-controle, que às vezes são agrupados nas metanálises.

Já se sabe que a quantidade de casos de mesotelioma é muito baixa ou inexistente para coortes ocupacionais expostas ao crisotila. Minhas pesquisas nesta área serviram para identificar 71 coortes ocupacionais na literatura científica e classificar cada relatório por tipo de fibra de amianto natural processada no ambiente de trabalho (por exemplo, apenas anfibólio, fibras mistas crisotila-anfibólio ou crisotila sem qualquer identificação de fibra de anfibólio). A não ser que houvesse relato de evidência indicando que uma coorte tivesse que ser reclassificada, esta classificação se baseou em informação fornecida no estudo original. Foram identificadas quatorze coortes de trabalhadores com exposição ao crisotila, sem qualquer exposição identificada a anfibólitos. Sete casos de mesotelioma foram relatados nestes estudos de coorte, entre os trabalhadores expostos a amianto crisotila nas fábricas onde os estudos foram realizados; entretanto, não foi possível confirmar nenhum dos casos de mesotelioma de pleura relatados naquelas coortes. Uma análise crítica cuidadosa destes poucos casos ilustra que suas exposições foram provavelmente mistas, o diagnóstico questionável e/ou o período de latência inadequado ou não informado [6••].

Percentuais brutos ilustram as diferenças marcantes nos relatos de casos para as três classificações de coortes. Entre os aproximadamente 32.853 indivíduos expostos a anfibólitos, foram relatados 404 casos de mesotelioma (1.23%). Exposições a fibras mistas resultaram em um percentual intermediário de 0.67%

cases (994/147.384). Contrastando com estes dados, apenas sete casos (no máximo) foram observados entre os 32.039 indivíduos (0.04%) expostos a crisotila [6••].

Além das coortes expostas apenas ao crisotila, várias coortes grandes expostas a fibras de crisotila contaminadas com pequenas quantidades de anfíbólio contêm subgrupos em que não foram observados casos de mesotelioma. A coorte feminina de trabalhadoras em fábricas de produtos têxteis na Carolina do Sul, e uma coorte de trabalhadores em minas de crisotila no Quebec são populações grandes e bem caracterizadas sem nenhum relato de mesotelioma [21–23].

Em um estudo caso-controle multicêntrico de 123 pacientes com mesotelioma na África do Sul [24], não foi identificado nenhum caso com histórico de mineração de crisotila, e nenhum caso envolvendo exclusivamente exposição ambiental ao crisotila. Outros estudos caso-controle foram analisados [2].

Uma metanálise de mesotelioma [25, 26] foi realizada com mecânicos de veículos motorizados, outra grande população de trabalhadores potencialmente expostos ao crisotila, que já foi avaliada de forma extensiva, mas não como uma única coorte. Este estudo avaliou quatro estudos proporcionais de mortalidade, oito estudos caso-controle e quatro estudos de coorte com mecânicos de veículos automotivos. Os autores concluíram que não havia nenhuma associação entre o trabalho como mecânico e mesotelioma. A consistência nos resultados destes estudos indica a força da ausência relatada de uma associação.

Li *et al.* [27] publicaram uma metanálise de 26 estudos de coorte de empregados expostos a crisotila. Eles concluíram que havia um excesso de mortalidade por mesotelioma entre estes trabalhadores. Os autores, entretanto, incluíram 12 estudos que relatam exposição a anfíbólio ou exposições similares. Além de uma definição imprecisa da exposição, outras questões metodológicas levantam suspeição sobre suas conclusões.

Outra metanálise [28] avaliou risco de mesotelioma de pleura a partir de exposições ambientais (não relacionadas ao trabalho) por tipo de fibra de amianto. O risco relativo combinado para crisotila não ficou estatisticamente elevado para exposições ambientais ou residenciais.

Patologia

Uma revisão da literatura indica que estudos de fibras nos tecidos (incluindo a pleura) não podem ser usados isoladamente para chegarmos a conclusões a respeito de causação [29]. Resquícios de crisotila são preferencialmente ignorados porque a maioria das fibras de amianto não revestidas com menos de 5µm, encontradas nos tecidos, não são contadas. Análises abrangentes não dão suporte à assertiva de que fibras de amianto extremamente pequenas (partículas) causam mesotelioma [4, 30]. Fibras curtas de amianto (crisotila e anfíbólio) têm a capacidade de passar pelos estomas no mesotélio sem causar reação tecidual [31]. Em um estudo vídeo-toracoscópico das “manchas pretas” da pleura, uma pleura e tecido pulmonar normais de 14 pacientes com vários diagnósticos diferentes, incluindo três pacientes com mesotelioma e seis sem qualquer histórico de exposições ao amianto, a quantidade de fibras de anfíbólio foi muito maior do que a quantidade de fibras de crisotila em todas as amostras [32]. Estes resultados contradizem os resultados de vários outros pesquisadores [33].

Estudos laboratoriais

Enquanto estudos epidemiológicos indicam que a exposição ao anfíbólio é marcadamente associada a um maior risco de mesotelioma do que a exposição ao crisotila, esta diferença não está evidente em estudos com modelos animais. Os leitores recebem indicações bibliográficas, com revisões de resultados experimentais demonstrando que o crisotila tem alto poder mesoteliogênico em animais de laboratório [3, 4, 30].

Para testes toxicológicos *in vitro*, alguns investigadores selecionaram um anfíbólio – não crisotila – como material de teste porque concluíram que o anfíbólio tem uma maior capacidade de induzir mesotelioma. Seus experimentos sugerem que o mesotelioma pode ser o resultado da capacidade do amianto crocidolita de gerar radicais livres e o conseqüente distúrbio dos mecanismos reguladores do hospedeiro mediados por óxido nítrico. Em contraste com o crisotila (e tremolita pura), a crocidolita contém um alto teor de ferro (aproximadamente 27%), e ferro gera radicais livres de forma direta, via reação Fenton [34••]. A mesma ação da crocidolita relacionada ao óxido nítrico também é relatada para balangeroita [35]. Apesar

de seu papel ser controverso, um relatório recente sobre estudos com hamsters revelou que infecções por vírus SV40 causa uma diminuição na quantidade de crocidolita necessária para causar mesotelioma [36•].

Relação dose-resposta

A avaliação de risco para seres humanos preparada pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) classifica como risco zero as fibras com menos de 0.4 µm de espessura e menos de 10 µm de comprimento, em seu índice de exposição otimizado para mesotelioma. Além do mais, a hipótese de que o crisotila e o anfíbólio têm o mesmo poder de causar mesotelioma, suposição inerente no documento sobre amianto da EPA (1986), foi claramente rejeitada ($P = 0.0007$) [4].

A curva de dose-resposta do crisotila para seres humanos pode exibir um limiar para mesotelioma. Ilgren e Browne [37] concluíram que estudos animais e em seres humanos fornecem sustentação para o conceito de um limiar para mesotelioma, mas não identificaram nenhum limiar para populações expostas ao crisotila. Browne [38] definiu o limiar em doenças relacionadas ao amianto 'como uma exposição abaixo da qual a doença não será epidemiologicamente detectável' e reafirmou limiares identificáveis para doenças relacionadas ao amianto. Conforme descrito acima, estudos epidemiológicos de trabalhadores expostos sugerem a existência de um limiar empírico para crisotila.

Implicações para novas nanofibras sintéticas não duráveis.

A elucidação do verdadeiro poder mesoteliogênico de fibras naturais de crisotila sem contaminação conhecida por anfíbólio aumentou a importância do campo rapidamente emergente de nanomateriais. Um exemplo é uma solução hemostática composta de nanofibras de biodegradação rápida que causam hemostasia imediata de lesões hepáticas em nanoescala [39]. Da mesma forma, recentemente, foram fabricadas fibras de crisotila sintéticas que podem ser usadas em produtos, portanto, com o potencial de expor trabalhadores e consumidores [40].

Conclusão

Em termos de avaliações médicas da causação e para avaliações de saúde pública, a assertiva de que a exposição a fibras em suspensão, somente de crisotila, é um fator de risco para mesotelioma de pleura é passível de contestação. A base para definir se o amianto crisotila causa mesotelioma deve se lastrear primariamente em resultados de estudos epidemiológicos analíticos. Já foram publicados estudos sobre coortes expostas a altos níveis cumulativos de fibras de amianto crisotila, sem contaminação conhecida por anfíbólio, e os resultados não justificam uma conclusão de causação. Este achado é reforçado por outras investigações relevantes sobre fibras de amianto.

Literatura Citada e Livros Recomendados

Trabalhos de particular interesse, publicados no período de um ano, analisado, foram destacados da seguinte forma:

- interesse especial
- interesse excepcional

Mais referências relacionadas a este tópico podem ser encontradas na parte dedicada à Literatura Mundial Atual, neste exemplar (pp. 354–355).

- 1 Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 4:565–601.
- 2 Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29:18–25.
- 3 Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Risk to human health from chrysotile asbestos and organic substitutes; 17 December 2002.
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out169_en.pdf. [Acessado em 9 de janeiro de 2003].
- 4 Berman DW, Crump KS. Final draft: technical support document for a protocol to assess asbestos-related risk. Washington, DC: Office of Solid Waste and Emergency Response, US Environmental Protection Agency; 2003.
- 5 McDonald AD, Case BW, Churg A, et al. Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology. *Ann Occup Hyg* 1997; 41:707–719.
- 6 Yarborough CM. Chrysotile as a cause of mesothelioma: an assessment based on epidemiology. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:165–187.
 - Este trabalho traz detalhes sobre estudos de coorte publicados, classificados por tipo de fibra de amianto – apenas anfíbio, fibras mistas de anfíbio–crisotila e crisotila. Há poucos relatos de casos de mesotelioma, particularmente no caso de amianto crisotila, que não têm algum vínculo com exposições de coorte, quando examinados conjuntamente com informação disponível relevante à avaliação de risco de mesotelioma por tipo de fibra.
- 7 Bernstein DM, Hoskins JA. The health effects of chrysotile: current perspective based upon recent data. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 45:252–264.
 - Este trabalho fundamenta as diferenças existentes entre crisotila e anfíbio. A conclusão é que baixas doses de crisotila puro por longos períodos, ou altas exposições de curta duração não trazem um risco detectável de mesotelioma.
- 8 Lippmann M. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspect* 1990; 88:311–317.
- 9 Fattman CL, Chu CT, Oury TD. Experimental models of asbestos-related disease. In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA, editors. *Pathology of asbestos-associated diseases*, 2nd ed. New York: Springer; 2004. pp. 256–308.
- 10 Bernstein DM, Rogers R, Smith P. The biopersistence of Canadian asbestos following inhalation: final results through 1 year after cessation of exposure. *Inhal Tox* 2005; 17:1–14.
- 11 Bernstein DM, Chevalier J, Smith P. Comparison of Calidria chrysotile asbestos to pure tremolite: final results of the inhalation biopersistence and histopathology examination following short-term exposure. *Inhal Toxicol* 2005; 17:427–449.
- 12 Breyse PN, Williams DL, Herbstman JB, et al. Asbestos exposures to truck drivers during World Trade Center cleanup operations. *J Occup Environ Hyg* 2005; 2:400–405.
- 13 Ogden TL. Commentary: the 1968 BOHS chrysotile asbestos standard. *Ann Occup Hyg* 2003; 47:3–6.

- 14 Rice C, Heineman EF. An asbestos job exposure matrix to characterize fiber type, length, and relative exposure intensity. *Ann Occup Hyg* 2003; 18:506–512.
- 15 Mangold C, Clark K, Madl A, Paustenbach D. An exposure study of bystanders and workers during the installation and removal of asbestos gaskets and packing. *J Occup Environ Hyg* 2006; 3:87–98.
- 16 Paustenbach DJ, Madl AK, Donovan E, et al. Chrysotile asbestos exposure associated with removal of automobile exhaust systems (ca. 1945–1975) by mechanics: results of a simulation study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006; 16:156–171.
- 17 Webber JS, Jackson KW, Parekh PP, Bopp RF. Reconstruction of a century of airborne asbestos concentrations. *Environ Sci Technol* 2004; 38:707–714.
- 18 Webber JS, Getman M, Ward TJ. Evidence and reconstruction of airborne asbestos from unconventional environmental samples. *Inhal Toxicol* 2006; 8:969–973.
- Novos métodos para detecção de co-contaminação por amianto no ar foram utilizados para identificar e medir fibras de amianto, incluindo amianto crisotila, coletadas em amostras de fontes não convencionais no meio ambiente.
- 19 Bang KM, Pinheiro GA, Wood JM, Syamlal G. Malignant mesothelioma mortality in the United States, 1999–2001. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:9–15.
- Este estudo descreve a distribuição demográfica, geográfica e ocupacional de mortalidade por mesotelioma nos Estados Unidos, 1999–2001, fornecendo achados de vigilância úteis para a geração de hipóteses. As taxas de mortalidade e razões de mortalidade proporcionais foram calculados por ocupação e por indústria, e foram ajustadas para idade, sexo e raça.
- 20 Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004; 159:107–112.
- 21 Liddell FD, McDonald AD, McDonald JC. The 1891–1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg* 1997; 41:13–36.
- 22 Brown DP, Dement JM, Okum A. Mortality patterns among female and male chrysotile asbestos workers. *J Occup Med* 1994; 36:882–888.
- 23 Dement JM, Brown DP, Okum A. Follow-up study of chrysotile asbestos textile workers: cohort mortality and case–control analyses. *Am J Ind Med* 1994; 26:431–447.
- 24 Rees D, Goodman K, Fourie E, et al. Asbestos exposure and mesothelioma in South Africa. *S Afr Med J* 1999; 89:627–634.
- 25 Goodman M, Teta MJ, Hessel PA, et al. Mesothelioma and lung cancer among motor vehicle mechanics: a meta-analysis. *Ann Occup Hyg* 2004; 48:309–326.
- 26 Goodman M. Erratum. *Ann Occup Hyg* 2006; 50:539.
- 27 Li L, Sun T-D, Lai R-N, et al. Cohort studies on cancer mortality among workers exposed only to chrysotile asbestos: a meta-analysis. *Biomed Environ Sci* 2004; 17:459–468.
- 28 Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16:411–41.
- 29 Roggli VL, Sharma A. Analysis of tissue mineral fiber content. In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA, editors. *Pathology of asbestos-associated diseases*, 2nd ed. New York: Springer; 2004. pp. 309–354.
- 30 Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Report on the expert panel on health effects of asbestos and synthetic vitreous fibers: the influence of fiber length; 17 March 2003. <http://www.atsdr.cdc.gov/HAC/asbestospanel/finalpart1.pdf>. [Accessed 2 April 2003].

- 31 Moalli PA, MacDonald JL, Goodlick LA, Kane AB. Acute injury and regeneration of the mesothelium in response to asbestos fibers. *Am J Pathol* 1987; 128:426–445.
- 32 Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura: thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:444–449.
- 33 Suzuki Y, Yuen SR, Ashley R. Short, thin asbestos fibers contribute to the development of human malignant mesothelioma: pathological evidence. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208:201–210.
- 34 Thomas DD, Espey MG, Pociask DA, et al. Asbestos redirects nitric oxide signaling through rapid catalytic conversion to nitrite. *Cancer Res* 2006; 66:11600–11604.
- Os autores relatam que a exposição de células de mesotelioma humano ou carcinoma de pulmão a óxido nítrico na presença de amianto crocidolita induz alterações celulares fenotípicas. Os processos implicados nestas alterações são uma diminuição significativa na nitrosação intracelular e danos oxidativos progressivos, além de modificações nas proteínas causadas por este anfibiólio.
- 35 Turci F, Tomatis M, Gazzano E, et al. Potential toxicity of nonregulated asbestiform minerals: balangeroite from the western Alps. Part 2: Oxidant activity of the fibers. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68:21–39.
- 36 Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:14128–14133.
- Este estudo demonstra que o amianto e o vírus Simian (SV40) são co-carcinogênicos, o que pode explicar porque apenas alguns indivíduos expostos ao amianto são mais susceptíveis e desenvolvem mesotelioma.
- 37 Ilgren EB, Browne K. Asbestos-related mesothelioma: evidence for a threshold in animals and humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 1991; 13: 116–132.
- 38 Browne K. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2001; 45:327–329.
- 39 Ellis-Behnke RG, Yu-Xiang Liang, Tay DKC, et al. Nano hemostat solution: immediate hemostasis at the nanoscale level. *Nanomed* 2006; 2:207–215.
- 40 Falini G, Foresti E, Gazzano M, et al. Tubular-shaped stoichiometric chrysotile nanocrystals. *Chem Eur J* 2004; 10:3043–3049.