

**PROPOSTA DE ELABORAÇÃO DAS DIRETRIZES
DIAGNÓSTICAS DE MESOTELIOMA DE MALIGNO DE
PLEURA**

ESCOPO

MAIO/2017



protocolo



Este documento é a primeira etapa no processo de elaboração de uma diretriz baseada em evidências científicas e tratará de identificar os aspectos mais importantes a serem abordados na futura diretriz sendo a base para a estruturação das perguntas clínicas que serão objeto de busca na literatura científica. Não se configura, portanto, em recomendações para o diagnóstico ou tratamento do Mesotelioma maligno de pleura.



APRESENTAÇÃO

A missão do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) é “exercer plenamente o papel governamental na prevenção e controle do câncer, assegurando a implantação das ações correspondentes em todo o Brasil, e, assim, contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população” e um de seus macro-objetivos é “promover a geração e a disseminação do conhecimento em atenção, prevenção e controle do câncer”. Assim sendo, a Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer, embasada no alto consumo de amianto no Brasil, na ocorrência de subdiagnóstico do mesotelioma de pleura e em atenção à recomendação do Ministério Público do Trabalho decidiu contribuir, como grupo gestor, na elaboração das Diretrizes Diagnósticas de Mesotelioma Maligno de Pleura.

A Unidade vem atuando, desde 2004, na elaboração e execução de projetos que visam à redução, a eliminação ou controle de agentes cancerígenos presentes no meio ambiente e nos ambientes de trabalho. Um dos objetivos da área é a elaboração de manuais de orientações e procedimentos, de material didático para treinamento e capacitação dos profissionais de saúde para a prevenção de câncer ocupacional e ambiental em parceria com outras áreas técnicas do Ministério da Saúde e áreas técnicas dos Ministérios do Trabalho e Previdência Social. Em relação ao amianto e doenças associadas, a Unidade vem desde sua criação elaborando notas técnicas, folders, cartazes, capítulos de livros e artigos científicos, bem como disseminando informações sobre esse importante agente cancerígeno nas mídias sociais e em eventos.

O principal objetivo da Diretriz é contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos diagnósticos de mesotelioma. A elaboração de uma diretriz diagnóstica pode ser a primeira etapa para aumentar o alerta dos profissionais de saúde e oferecer recomendações atualizadas sobre o diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura, contribuindo para seu melhor reconhecimento no país.

Uma vez que não existe nenhum outro documento similar no país, trata-se de uma nova diretriz. Ressaltamos a existência de alguns guidelines internacionais sobre



diagnóstico de mesotelioma, entretanto a adoção ou adaptação de protocolos elaborados em contextos diferentes pode não ser apropriada ou factível.

A Diretriz é destinada a profissionais de saúde da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) e privada, atuando nos diferentes níveis de atenção (primária, secundária e terciária), como médicos do trabalho, pneumologistas, cirurgiões de tórax, radiologistas e patologistas envolvidos no diagnóstico da doença.

No dia 05 de outubro de 2016 foi realizada uma Oficina (Protocolo de Mesotelioma), durante o Seminário Internacional “Amianto: uma Abordagem Sócio-Jurídica” com vários pesquisadores, profissionais de saúde, membros do Ministério Público do Trabalho, do Ministério da Saúde (DSAST-MS, INCA-MS e Fiocruz-MS), e do Ministério do Trabalho (Fundacentro) além de membros da Sociedade Civil Organizada representada por técnicos do Departamento Intersindical de Estudos e Pesquisas de Saúde e dos Ambientes de Trabalho (DIESAT) e da Associação Brasileira dos Expostos ao Amianto (ABREA), dentre outros. O objetivo foi discutir com especialistas e profissionais envolvidos no tema qual seria o desfecho principal a ser abordado no protocolo, uma vez que há vários tipos de câncer entre os quais o mesotelioma, câncer que guarda estreita relação com exposição ao amianto. Foi discutido também se o foco seria apenas no diagnóstico e quais seriam as principais questões a serem abordadas nesse documento, reconhecendo as necessidades e realidades diferenciadas existentes no país. Dessa forma, embora existam várias doenças associadas ao amianto, o grupo decidiu focar esforços na elaboração de diretrizes diagnósticas para mesotelioma maligno de pleura. Foram também selecionados os tópicos considerados prioritários que devem ser abordados no documento: (1) aspectos clínicos (anamnese, histórico ocupacional, análises clínicas e exame físico); (2) exames por imagem e (3) anatomia patológica.



INTRODUÇÃO

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, na sigla em inglês), em 1972, classificou o amianto como agente reconhecidamente cancerígeno, sendo mantido nas revisões subsequentes: 1976 e 1987. A revisão mais atual (monografia 100C, 2012) reafirma esta classificação. Todas as formas de amianto (crisotila, amosita, tremolita, actinotila e antofilita) são cancerígenas para seres humanos. Há evidências suficientes de que o amianto causa mesotelioma, um tipo de câncer raro, que se desenvolve preferencialmente sobre as superfícies serosas e atinge principalmente a pleura (pulmão) em 81% dos casos, mas também o peritônio (abdômen) em 15% dos casos e o pericárdio (coração) em 4% (Ceresoli et al. 2006). O prognóstico é reservado, com mais de 80% de óbitos nos primeiros 12 meses. A evolução é ainda pior quando não é realizado o diagnóstico correto (Curran et al. 1988; Montanaro et al. 2009).

Os trabalhadores são expostos ao amianto pela inalação das fibras nos ambientes de trabalho durante a extração, beneficiamento, transporte, armazenamento, industrialização, comercialização e uso de produtos contendo amianto. Mais de 80% das pessoas com mesotelioma têm história de exposição ao amianto nos locais de trabalho (Lacourt, 2014; Spirtas, 1994). Porém, a exposição não é apenas ocupacional, ultrapassando as barreiras da cadeia produtiva, podendo afetar familiares de trabalhadores e populações pela exposição a produtos de amianto trazidos nas roupas de trabalho ou degradados (telhas e caixas d'água já corroídas pelo tempo, por exemplo).

A incidência mundial do mesotelioma apresenta uma grande variação regional e, além disso, não existem registros de câncer em boa parte do mundo. Park et al. (2011) sugerem que a cada 4-5 casos de mesotelioma 1 é negligenciado. Nos EUA, de 1975 a 2004, assim como de 2005-2009, as taxas brutas anuais foram de 11 casos por milhão de habitantes (NPCR, 2013) (Altekruse et al. 2009). Na Austrália, Bélgica e Grã Bretanha, as taxas brutas anuais de mesotelioma estão em torno de 30 casos por milhão de habitantes. Na Holanda observa-se 23 casos por milhão e nos países Escandinavos, França, Alemanha, Itália e Nova Zelândia, entre 11 e 20 casos por milhão



(Bianchi & Bianchi, 2007). Estima-se que cerca de 43.000 pessoas morrem a cada ano no mundo pela doença (Driscoll et al. 2005).

No Brasil, estudos sobre câncer relacionados à exposição ao amianto são ainda escassos, principalmente no que se refere à incidência. Essa situação pode ser devida a dois fatores: dificuldade diagnóstica e subregistro dos casos. Para melhorar os dados de incidência é preciso estimular a completude das informações sobre ocupação nos diferentes registros de câncer no país, bem como do estabelecimento do nexo causal para fins previdenciários nos setores de perícia médica do INSS, ambos constituindo fontes importantes de informação (Grabois et al. 2015). Também é necessário aprimorar o processo diagnóstico que é o escopo deste documento.

Os dados de mortalidade, indiretamente, refletem a ocorrência do mesotelioma no país. Desde 1979 são disponibilizados resultados de pesquisas sobre a mortalidade da doença no país. Vale citar o estudo de Pinheiro et al (2003) com registro de 224 óbitos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro (1979-1994), o estudo de Martins et al (2008) com registros de 2.414 óbitos no período entre 1980-2003 e outro, do mesmo grupo de pesquisa (Pedra et. al, 2015) com registro de 3.718 mortes por mesotelioma, além do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2012) com registro de 827 óbitos no período 2000-2010, todos usando dados do Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM – DATASUS) e os dois últimos considerando o país como área de abrangência.

Em geral, para os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento espera-se nas próximas décadas um crescimento na incidência de mesotelioma, em função do crescimento mais recente do uso do amianto, da melhora no diagnóstico/registro e do longo tempo de latência entre exposição e aparecimento da doença (20-40 anos) (IARC, 2012; Bianchi & Bianchi, 2007; Delgermaa et al. 2011; Montanaro et al, 2003; Ulvestad et al, 2003). Contudo, também se espera para as próximas décadas uma redução na incidência do mesotelioma nos países que já baniram o seu uso (Bianchi & Bianchi, 2007; Delgermaa et al. 2011; Montanaro et al, 2003; Ulvestad et al. 2003).

Recentemente, Algranti et al (2015) relataram que houve evidência de aumento da mortalidade por mesotelioma no estado de São Paulo no período entre 2000-2012,



e estimam um pico de casos de mesotelioma no Brasil entre 2021-2030. Ressalta-se que as informações sobre causa básica nas declarações de óbito ainda requer aprimoramento. Vários estudos mostram evidências de que a real magnitude da ocorrência do mesotelioma é subestimada no Brasil (Pedra et al. 2008; Pinheiro et al. 2003).

O baixo número de diagnósticos é um argumento utilizado pela indústria para manter o contínuo uso do amianto no país. No caso do trabalhador exposto ao amianto, a dificuldade e demora no diagnóstico implica na possibilidade de não recebimento das indenizações previstas em lei, prejudicando não só o trabalhador, mas também sua família.

OBJETIVO

Fornecer os conhecimentos atualizados e uma proposta de padronização dos critérios diagnósticos do Mesotelioma Maligno Pleura.

A abordagem a ser incluída nessa diretriz é o diagnóstico do mesotelioma e os benefícios esperados serão, em última instância, reduzir o subdiagnóstico de mesotelioma de pleura no país, bem como subsidiar profissionais com ferramentas para sistematizar e padronizar os procedimentos diagnósticos de mesotelioma. Também espera-se fortalecer as estratégias de vigilância dessa neoplasia no país..

POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo é composta por pacientes adultos (19 anos ou mais) com suspeita de mesotelioma maligno de pleura (CID 10; C45.0), sem distinção de sexo e estágio de gravidade.



ABORDAGENS INCLUÍDAS

Os temas considerados prioritários a serem abordados nas Diretrizes diagnósticas de mesotelioma maligno são: (1) aspectos clínicos, (2) exames por imagem e (3) anatomia patológica.

PROPOSTA DE ROTEIRO DE PERGUNTAS A SER ABORDADO NAS DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS DO MESOTELIOMA MALIGNO DE PLEURA

Nº	GRUPO*	PERGUNTA
1	C + P	A história de exposição e/ou a identificação cito/histopatológica de corpos e fibras de asbesto (marcadores de exposição) contribui para o diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
2	C	Qual o desempenho dos biomarcadores séricos para diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
3	I	Quais os métodos de imagem (radiografia do tórax, USG, tomografia computadorizada, ressonância magnética, PET-CT,) com melhor desempenho para o diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
4	P	Qual o desempenho da citologia do líquido pleural no diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
5	P	Quais os métodos de biópsia com melhor desempenho para diagnóstico do mesotelioma maligno de pleura?
6	P	A imunohistoquímica melhora o desempenho do exame histopatológico para diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
7	P	Qual o desempenho da histologia e da imunohistoquímica no diagnóstico do mesotelioma não epitelioide ou misto?
8	P	Qual o desempenho da microscopia eletrônica no diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?
9	C + P + I	Na ausência de material de biópsia para exame histopatológico quais os critérios a serem utilizados para diagnóstico de mesotelioma maligno de pleura?

*GRUPO: C (Clínico), I (Imagem), P (Patologia).



COMITÊ GESTOR¹

INCA/MS

DGTIS/SCTIE/MS

ENSP (Fiocruz) /MS

Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho
(Fundacentro)/MT

GRUPO ELABORADOR¹

INCA/MS

¹ Em conformidade com a Portaria SCTIE/MS n. 27 de 12 de Junho de 2015.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Algranti E, Saito CA, Carneiro AP, Moreira B, Mendonça EM, Bussacos MA. The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. *Cancer Epidemiology* 2015; 39(5):687–692.
- Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1485-91.
- Ceresoli GL, Betta GP, Castagneto B, Facciolo F, Arcangeli G, Zucali PA, et al. Malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 2:ii13-6.
- Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol*. 1998, 16(1):145-52.
- Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le VG, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2001; 89:716-724C.
- Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al., et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48: 419-31 doi: [10.1002/ajim.20209](https://doi.org/10.1002/ajim.20209) pmid: [16299703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16299703/).
- Grabois MF, Souza MC, Guimarães RM, Otero UB. Completude da Informação “Ocupação” nos Registros Hospitalares de Câncer do Brasil: Bases para a Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2014; 60(3): 207-214.
- International Agency for Research on Cancer – IARC. IARC Monographs on the avaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva, 13-17 December 1971. [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono1.pdf>]
- International Agency for Research on Cancer – IARC. Overall evaluations of carcinogenicity an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Riks Hum Suppl*, 7-440. PMID:3482203.
- International Agency for Research on Cancer – IARC. Asbestos (Chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite, and anthophyllite). IARC Monogrphs volume 100C, 2012. Available from: [monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-11.pdf]



[Lacourt A](#), [Gramond C](#), [Rolland P](#), [Ducamp S](#), [Audignon S](#), [Astoul P](#), et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. [Thorax](#). 2014 Jun;69(6):532-9.

Martins JFP, Tambellini AT, Pereira BB, Costa ACC, Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, from 1980 to 2003. *Int J Occup Environ Health* 2008; 14:161-166.

Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, Roberti S, Ricceri F, Merler E, Gennaro V, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: a population-based study. [Int J Cancer](#). 2009 Jan 1;124(1):201-7.

National Program Cancer Registry (NPCR) – Centers for Disease Control and Prevention(CDC). <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/cancersbyraceandethnicity.aspx>, access [04-12-2013].

Pinheiro GA, Antão VCS, Monteiro MMT, Capelozzi VL, Terra-Filho M. Mortality from pleural mesothelioma in Rio de Janeiro, Brazil, 1979-2000: estimation from death certificates, hospital records, and histopathologic assessments. *Int J Occup Environmental Health* 2003; 9(2): 147-152.

Spirtas R, [Heineman](#) EF, [Bernstein](#) L, [Beebe](#) GW, [Keehn](#) RJ, [Stark](#) A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 1994 Dec; 51(12): 804–811.

Universidade Federal da Bahia - UFBA. Morbi-mortalidade de agravos à saúde relacionados ao amianto no Brasil, 2000 a 2011. *Boletim Epidemiológico* 2012, 5(II).

Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, Cheng TJ, Delgermaa V, Le GV, et al., et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 514-8 doi: [10.1289/ehp.1002845](https://doi.org/10.1289/ehp.1002845) pmid: [21463977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463977/).

Pedra F, Tambellini AT, Pereira BB, Costa ACC, Castro HA. Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. *Int J Occup Environ Health*. 2008; 14: 170-5.

Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet*. 2005 Jul 30;366(9483):397-408.

TERRACINI B, PEDRA F, OTERO U. ASBESTOS-RELATED CANCERS IN BRAZIL. *CAD. SAÚDE PÚBLICA*, 2015; 31(5):903-905.

World Health Organization - WHO. Elimination of asbestos-related diseases. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf [accessed 30 May 2011].