

Mesotelioma pleural maligno associado com exposição ocupacional*Malignant pleural mesothelioma associated with occupational exposure*Thiago do Amaral Miranda¹, Vitorino Modesto dos Santos,² Ana Raquel Azeredo³**Resumo**

Relata-se o caso de um homem de 66 anos, que foi torneiro mecânico, admitido com tosse não produtiva há dois meses, e astenia, sudorese noturna e emagrecimento acentuado durante seis meses. Exames de imagem revelaram comprometimento pleural extenso e derrame pleural loculado. Estudo histopatológico de biópsia pleural estabeleceu o diagnóstico de mesotelioma maligno. O paciente foi encaminhado para tratamento especializado e seguimento na Oncologia Clínica. O objetivo desse estudo de caso é destacar dados clínicos e de exames complementares que levantam a suspeita e confirmam o diagnóstico de mesotelioma pleural maligno. Além disso, são enfatizados os aspectos epidemiológicos e fatores de risco mais importantes dessa doença. Relatos de caso podem aumentar o índice de suspeita em casos de doenças incomuns.

Palavras-chave: Asbesto, mesotelioma maligno, tumor pleural**Abstract**

We report the case of a 66-year-old, who was a lathe operator, admitted with a non-productive cough since two months ago, and asthenia, night sweats and severe weight loss for six months. Imaging exams revealed extensive pleural involvement and loculated pleural effusion. Histopathological study of pleural biopsy samples established the diagnosis of malignant mesothelioma. The patient was referred to specialized treatment and follow-up in Clinical Oncology. The purpose of this case study is to highlight clinical data and complementary tests that raise suspicion and confirm the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Besides, are emphasized the most important epidemiological aspects and risk factors of this disease. Case reports can increase the suspicion rate in cases of unusual illnesses. Case reports can increase the suspicion index in cases of unusual illnesses.

Key-words: Asbestos, malignant mesothelioma, pleural tumor¹ Médico-Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas.² Professor Adjunto I da UCB e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do HFA.³ Médica-Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas.

Introdução

O mesotelioma pleural maligno pertence ao grupo de neoplasias das serosas, que ocorre com mais frequência entre 50 e 70 anos de idade e é mais comum em homens. É considerado raro, com incidência de dois casos por milhão de habitantes. Porém, essa taxa depende dos recursos diagnósticos disponíveis e da presença de asbesto, seu principal fator de risco (1).

O asbesto é um mineral muito resistente ao calor e à fricção, mas facilmente se decompõe em finas fibras. Utilizado desde remota antiguidade, há descrições realizadas por Plínio, o Velho, (23-79 D. C.) de sua mineração na Arcádia e do uso em cerâmicas da Idade do Bronze na Noruega. Entretanto, sua extração e beneficiamento industrial data do século 20 (2).

O mineral é classificado nas variedades anfíbio, com a característica microscópica de fibras retas e longas, crocidolita (ou amianto azul), amosita, tremolita, actinolita e antofilita. Essas substâncias têm acentuada relação com o desenvolvimento de neoplasias pleurais e pulmonares. A outra variedade é a crisotila (ou amianto branco) com fibras curtas e crespas. Esse tipo de material corresponde a 95% do asbesto de uso comercial, sendo considerada pela *International Agency for*

Research on Cancer (IARC) como carcinógeno de classe I (2).

Em 2014 o Brasil era o terceiro maior produtor, consumidor e exportador de asbesto, uma substância sabidamente causadora de neoplasia; e sua proibição somente ocorreu em 2017. Apesar disso, os dados epidemiológicos mais recentes sobre o mesotelioma pleural maligno indicam que os resultados objetivos da referida proibição ocorrerão somente em longo prazo. O prognóstico desses tumores é reservado, com mais de 80% dos óbitos nos primeiros 12 meses após o diagnóstico, e a evolução é mais grave com a demora do diagnóstico (1). Tais características reforçam a importância da ampla divulgação da doença para que a rapidez dos diagnósticos possa aumentar, permitindo uma melhor resposta ao tratamento.

Relato do caso

Homem pardo de 66 anos foi atendido com queixa de tosse não produtiva por dois meses. Referiu astenia, inapetência, sudorese noturna e emagrecimento de aproximadamente 20 quilos em seis meses. Negou dor torácica, febre ou dispnéia durante todo esse período. Um mês antes dos referidos sintomas, foi acometido por herpes zoster localizado no flanco direito e houve regressão das lesões com o uso de antiviral e de analgésicos. Além disso, há

seis meses apresentou quadro trombose venosa profunda localizada no membro inferior direito. Suas comorbidades: hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, fibrilação atrial paroxística, coronariopatia, tireoidite linfocítica e bócio adenomatoso (Bethesda 2). Foi tabagista (quatro maços/ano) e deixou de fumar aproximadamente há dez anos; negou etilismo.

Antecedentes ocupacionais: torneiro mecânico por seis meses (1976-1977); segurança por dez anos (1977-1987); e motorista por 30 anos (1987-2007). Negou contato com asbesto em mineração ou construção civil e desconhecia asbesto (amianto) foi usado em sua residência. Negou antecedentes familiares de neoplasias malignas ou de doenças de origem genética.

Alterações ao exame físico na admissão: hipocorado (+); nódulo tireoidiano endurecido (1 cm); linfonodos na região cervical anterior esquerda (2 cm) de consistência fibroelástica e não aderidos a planos profundos; murmúrio vesicular abolido no terço inferior do hemitórax direito; e sequelas de herpes zoster no flanco direito. Sem outras anormalidades ao exame. Na admissão, as radiografias de tórax revelaram derrame pleural à direita de aspecto loculado (Figuras 1 e 2).

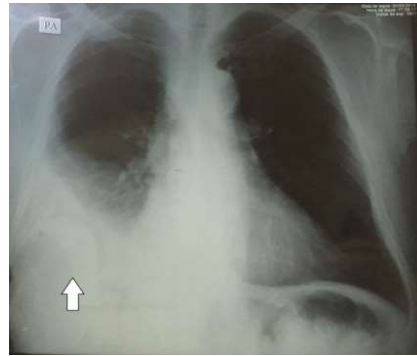


Figura 1. Radiografia simples de tórax em posição pósterio-anterior mostrando imagem sugestiva de derrame pleural à direita.

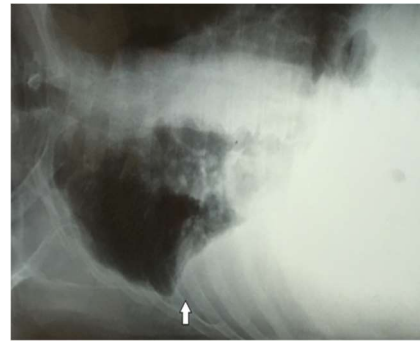


Figura 2. Radiografia simples em decúbito lateral direito (Laurel). Na área indicada pela seta o derrame pleural não se encontra livre na cavidade, sugerindo alguma alteração associada.

Foi realizada toracocentese e coletado líquido sero-hemático com 22.125 hemácias e 750 células nucleadas (64% mononucleares); pH: 8; proteínas: 4,65 (< 3,0) g/dL; glicose: 5,1 (< 60,0) mg/dL; desidrogenase láctica: 1.356,6 (< 250,0) U/L; e cultura negativa para micobactérias. A pesquisa de BAAR no escarro (bacterioscopia) e o GeneXpert MTB/RIF foram negativos. A tomografia de tórax contrastada (TC) revelou espessamento pleural irregular nas porções superior e medial do terço superior do hemitórax direito e de todo o terço inferior desse

hemitórax, e derrame pleural loculado à direita. (Figura 3).

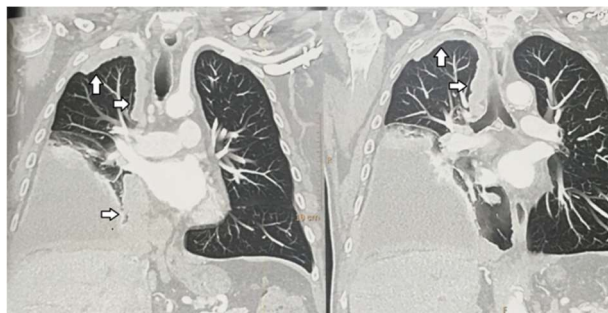


Figura 3. Imagem coronal de TC contrastada mostrando espessamento pleural irregular das porções superior e medial do terço superior do hemitórax direito e de todo terço inferior desse hemitórax (pontas de seta). Há volumoso derrame pleural loculado no terço inferior do hemitórax direito com atelectasia parcial dos lobos inferior e médio adjacentes ao derrame.

A broncoscopia não mostrou alterações e as culturas (fungos, bactérias, *M. tuberculosis*), além da bacterioscopia com a coloração de Gram tiveram resultados negativos. As citologias oncóticas do líquido pleural e do lavado brônquico também foram negativas para malignidade. Biópsia pleural por toracotomia evidenciou infiltrado difuso com predomínio de células epitelioides de citoplasma abundante e núcleos evidentes, por vezes em padrão sólido, mas com áreas de perda de coesividade celular. A avaliação imuno-histoquímica revelou proliferação mesotelial maligna de padrão epitelial, sem evidência de carcinoma. Pesquisas de fungos e de BAAR na amostra foram negativas. A tomografia por emissão de pósitrons PET-SCAN (Figura 4) evidenciou espessamento pleural irregular

das porções anterior e medial do terço superior do hemitórax direito e de todo o terço inferior do hemitórax direito, com acentuado aumento do metabolismo (SUV 13,9).

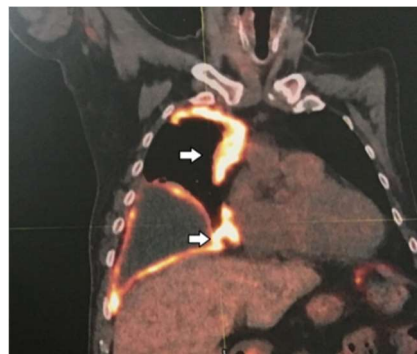


Figura 4. Imagem coronal sobreposta de TC e PET-SCAN, após a injeção venosa de FDG-¹⁸F, revelando áreas de espessamento pleural irregular nas porções superior e medial do terço superior do hemitórax direito e de todo terço inferior desse hemitórax (pontas de seta) com acentuado aumento do metabolismo (maior SUV=13,9).

Persistia volumoso derrame pleural loculado no terço inferior do hemitórax, sem áreas de aumento do metabolismo no interior, com atelectasias nos lobos inferior e médio adjacentes. Com o diagnóstico estabelecido de mesotelioma pleural, o paciente foi encaminhado para acompanhamento na Oncologia clínica.

Discussão

O mesotelioma pleural é a principal neoplasia maligna da cavidade pleural e, apesar de ser considerado raro, houve aumento progressivo de sua incidência nas últimas décadas (3). Nos Estados Unidos a incidência anual foi 1,05 (95% IC: 1.03-1.06) para 100.000 habitantes, e maior em homens (taxa de 1,93) em relação a

mulheres (taxa de 0,41) de 2003 a 2008 (4). Na Austrália foram diagnosticados 13.036 casos de mesotelioma maligno no período entre 1982-2011 (5). Na Itália registrou-se em 2008 uma incidência de 3,6 e de 1,3 casos para 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente. Segundo dados daquele país, houve aumento da incidência desde 1950 (3). O pico dessa tendência é estimado para 2020, fenômeno que está intrinsicamente relacionado com as características epidemiológicas e os mecanismos patológicos dessa neoplasia maligna (3,6).

A incidência do mesotelioma está diretamente associada ao contato com asbesto, mineral encontrado na natureza, cuja etimologia deriva do grego - “indestrutível”. A principal característica desses minerais é a propriedade de se separar em fibras finas e resistentes, além da capacidade de isolamento térmico, com resistência ao fogo, ao calor e à corrosão (2). Desde a antiguidade o amianto tem sido utilizado, porém seu uso maciço data do século 20, tanto na construção civil e naval quanto em brinquedos, joalheria, e até em filtros de cigarro. Com isso a extração e manufatura de amianto se tornaram uma importante atividade econômica em diversos países, inclusive no Brasil que é o terceiro maior produtor, consumidor e exportador de asbesto do mundo, de acordo com dados de 2014 (2,7).

O mesotelioma tornou-se uma condição bem definida em 1931, quando a origem mesotelial e as características do tumor foram estabelecidas por Klepper e Rabin (8,9). Entretanto, somente 30 anos depois, devido a uma publicação alertando para a anormal prevalência da doença entre trabalhadores e moradores nas proximidades de uma mina de asbesto da África do Sul (9,10) que tal associação foi amplamente aceita, sendo seguida por diversos outros estudos que reforçaram a hipótese. A relação do tumor com atividades de mineração e manufatura explicam a sua incidência preferencial em áreas onde ocorre o contato com amianto e o maior acometimento da população masculina que constitui a maior parcela de mineradores, e trabalhadores da indústria naval, de construção civil e fundições. Uma profissão com risco de desenvolvimento da doença, segundo as diretrizes para a vigilância relacionada ao trabalho do INCA é a de torneiro mecânico, exercida pelo paciente. O contato com materiais contendo amianto para melhor isolamento térmico, resistência mecânica ou à fricção torna o profissional propenso a desenvolver o mesotelioma (1).

Atualmente, a relação do asbesto com a neoplasia é amplamente aceita. No período entre 1977 e 1987 a IARC, afiliada à Organização Mundial de Saúde, reconheceu o potencial carcinogênico do

asbesto, que resultou na mudança da legislação de diversos países. Assim, no fim da década de 80, 58 países incluindo a comunidade europeia tinham proibido essa substância (7). Na Austrália, o uso e a importação de asbesto foram proibidos em 2003 (5); e no Brasil o amianto teve seu uso e comercialização restritos em 2017. Essa proibição teve uma evolução progressiva com a criação de leis específicas proibindo a produção e a comercialização de produtos contendo amianto em seis Estados da Federação (Mato Grosso, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Pernambuco São Paulo e Santa Catarina). Julgando uma ação direta de inconstitucionalidade proposta em agosto de 2017 contra o Estado de São Paulo, que editou uma Lei proibindo a comercialização do amianto, o Supremo Tribunal Federal a considerou constitucional e declarou a inconstitucionalidade do Art. 2º da Lei Federal nº 9.055/95 que autorizava o uso da crisotila de forma controlada. Como era a última variedade permitida no país, essa decisão significou o fim do uso do amianto no Brasil.

Apesar da proibição do uso ser um importante passo para reduzir a incidência da doença, seus efeitos só serão notados em um futuro relativamente distante. O exato mecanismo pelo qual o amianto provoca a carcinogênese na pleura não é

totalmente conhecido. Sabe-se que a maioria dos mesoteliomas ocorre 30 a 40 anos após a primeira exposição ao asbesto (6,11). Somente três de 2.542 mortes por mesotelioma em 2015 foram de pessoas nascidas depois de 1975; e é importante lembrar que o uso desse material praticamente cessou no Reino Unido em 1980 (11). Devido às características da doença o pico de incidência previsto em trabalhos europeus para 2020 deve ser observado um pouco mais tarde em países com o Brasil e a Austrália onde a proibição se deu somente após o ano 2000.

Dos dois tipos de asbesto, a classe das anfíbolos é considerada mais carcinogênica que o crisótilo. Devido à maior biopersistência e conteúdo de ferro, e substância tem a capacidade de catalisar mais radicais reativos de oxigênio. Um dado importante acerca da patogênese da doença é que, apesar da exposição guardar proporção com o risco do desenvolvimento do mesotelioma, qualquer quantidade inspirada é potencialmente carcinogênica (6).

Existem outros cofatores estudados no desenvolvimento da doença, como o aumento de susceptibilidade em indivíduos portadores de mutações do gene *BRCA1-associated protein 1* (BAP1) recentemente descoberto (2), como a polêmica teoria de que a contaminação de algumas vacinas para poliomielite com o *tumorigenic*

simian vacuolating virus 40 (SV40) teria resultado, em conjunto com a exposição ao asbesto, no desenvolvimento de mesotelioma. Essa hipótese teve respaldo em estudos com animais; porém, continua sendo debatida (12).

A apresentação clínica do mesotelioma pleural é insidiosa e não específica, tornando o diagnóstico difícil. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico usualmente varia de 3 a 6 meses; A maioria dos pacientes se apresenta com dispneia progressiva, associada ou não a dor constante na parede torácica. A dispneia usualmente resulta de derrame pleural, demonstrado em 80-95% dos pacientes por meio do exame físico ou de radiografia de tórax. Inicialmente o derrame permanece livre na cavidade pleural, tornando-se loculado com a progressão da doença. Se o paciente apresentar dor torácica localizada em um ponto específico associada com massa palpável no tórax pode indicar invasão tumoral na área (2).

Exames de imagem como a radiografia simples podem revelar achados inespecíficos como derrames ou mesmo placas pleurais, tornando, neste último caso, desnecessária investigação radiológica adicional. A TC é o método de imagem geralmente utilizado para melhor avaliação, revelando importantes achados, especialmente na modalidade *multi-slice*.

Massas pleurais irregulares e grosseiras e espessamento pleural irregular localizado devem ser investigados com biópsias guiadas por ultrassom ou TC e, de preferência, com PET-SCAN. Já a ressonância nuclear magnética (RNM) é superior à TC comum, permitindo a diferenciação entre doenças pleurais malignas e benignas, além de avaliar a parede torácica e o diafragma. Com PET-SCAN, além de mais acurada identificação das características de malignidade, pode-se estagiar a doença, localizar metástases e monitorar a resposta ao tratamento (3).

O diagnóstico patológico do tumor pode ser obtido pela citologia do líquido pleural em cerca de 20-33% dos pacientes. A coleta de material para citologia pode ser obtida às cegas ou guiada por TC, que aumenta muito a sensibilidade do exame (87%), e deve ser utilizada preferencialmente. A toracoscopia é o melhor método de avaliação no caso de extensão intrapleural do tumor associada ao derrame pleural, tendo como vantagem adicional a prevenção de recorrências da efusão com a realização de pleurodese (3,12).

O tratamento do mesotelioma consiste na ressecção do tumor, que raramente resulta em completa excisão com margens livres em virtude da difusão do tumor pela cavidade pleural; e, mais comumente, a cirurgia de citorredução. A radioterapia

convencional dificilmente é aplicada por causa do crescimento do tumor na cavidade pleural envolvendo estruturas como pulmão, coração, coluna torácica. Isso limita a dosagem de radiação a ser aplicada e geralmente causa dano a esses órgãos; porém, sua utilização é em tumores localizados, na profilaxia e controle de recorrências e em tratamento paliativo. A quimioterapia tem um papel importante no mesotelioma pleural. A primeira linha de tratamento consiste na combinação de antifolatos (permetrexede) com platina (cisplatina ou carboplatina) (3,12).

Conclusão

O mesotelioma pleural maligno é uma doença rara e de difícil diagnóstico e tratamento. Sua característica mais importante é a associação com a exposição ocupacional ou ambiental ao asbesto. Devido à grande importância econômica desse material, o período de tempo entre a descoberta de seu potencial carcinogênico e a proibição do uso e comercialização foi longo. No Brasil, só em 2017 houve a proibição do amianto. Esses dados são de grande importância, visto o grande período de latência entre a exposição ocupacional e os primeiros sintomas. Como apenas após cerca de 30 a 40 anos a doença começa a causar alterações clínicas o pico de incidência da doença costuma ser tardio. Na Europa o asbesto foi banido na década de 80 tendo a previsão de incidência

máxima atingindo o ano de 2020. No Brasil, um dos maiores produtores mundiais de asbesto até a data da proibição, deve haver um aumento progressivo da incidência da doença até que os efeitos da Lei do asbesto tenham impacto epidemiológico. Portanto, torna-se muito importante descartar a possibilidade diagnóstica em casos suspeitos. Considerando o grande elenco de diagnósticos diferenciais, é necessário um elevado índice de suspeita e conhecimento dos riscos ocupacionais e das alterações clínicas e radiológicas para reduzir ao máximo o longo período entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo.

Como a maioria das neoplasias, o diagnóstico precoce e o encaminhamento para serviço especializado são cruciais para a obtenção de sucesso no tratamento. Os autores consideram justificada a divulgação do estudo de caso e breve revisão dessa condição maligna incomum.

Referências Bibliográficas

1. Ribeiro FSN, Otero UB (org). Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2º ed., 2013.
2. Røe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. Eur Respir Rev. 2015; 24 (135): 115-31.

3. Pinto C, Novello S, Torri V, Ardizzoni A, Betta PG, Bertazzi PA, et al. Second Italian Consensus Conference on Malignant Pleural Mesothelioma: State of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39 (4): 328-39.
4. Lemen RA. Mesothelioma from asbestos exposures: Epidemiologic patterns and impact in the United States. *J Toxicol Environ Health.* 2016; 19 (5-6): 250-65.
5. Soeberg MJ, Leigh J, van Zandwijk N. Malignant mesothelioma in Australia 2015: Current incidence and asbestos exposure trends. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2016;19 (5-6):173-89.
6. Terra RM, Teixeira LR, Beyruti R, Takagaki TY, Vargas FS, Jatene FB. Mesotelioma pleural maligno - experiência multidisciplinar em hospital público terciário. *J Bras Pneumol.* 2008; 34 (1): 13-20.
7. Pedra F, Silva PO, Mattos IE, Castro HA. Mesothelioma mortality rate in Brazil, 1980 to 2010. *Rev Bras Cancerol.* 2014; 60 (9): 199-206.
8. Klemperer P, Rabin CB. Primary neoplasms of the pleura (a report of five cases). *Arch Pathol.* 1931; 141:385-412.
9. Ribak J, Lilis R, Suzuki Y, Penner L, Selikoff IJ. Malignant mesothelioma in a cohort of asbestos insulation workers: clinical presentation, diagnosis, and causes of death. *Br J Ind Med.* 2008; 45 (3): 182-7.
10. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960; 17 (4): 260-71.
11. Gilham C, Rake C, Hodgson J, Darnton A, Burdett G, Peto Wild J, et al. Past and current asbestos exposure and future mesothelioma risks in Britain: The Inhaled Particles Study (TIPS). *Int J Epidemiol.* 2018; 47 (6): 1745-56.
12. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC Jr, Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer Control.* 2006; 13 (4): 255-63.