

## 10.3 CÂNCER DE PULMÃO E ASBESTOS: CRITÉRIOS PARA ATRIBUIÇÃO DIAGNOSTICA

UBIRATAN DE PAULA SANTOS

*D Médico da Divisão de Doenças Respiratórias  
do Instituto do Coração-Hospital das Clínicas – FMUSP*

A exposição a asbestos aumenta o risco de câncer de pulmão e de mesotelioma de pleura, pericárdio e peritônio. Entretanto, se para o mesotelioma a fibra de asbestos é considerada como o agente responsável pela quase totalidade dos casos, inexistindo outros fatores de riscos conhecidos, à exceção da erionita, sem importância epidemiológica e da recém levantada hipótese de contaminação de lotes de vacina contra poliomielite por simian vírus-40 (SV-40), para o câncer de pulmão ainda existem controvérsias sobre os critérios de atribuição causal, em grande parte pela confusão relacionada ao tabagismo e à questões relacionadas à indenização e monetização do risco.

Procuramos nesta apresentação, levantar alguns aspectos em debate na literatura e sugerir critérios de atribuição diagnóstica à luz dos conhecimentos atuais e do que já vem sendo utilizado em outros países.

### **Asbestos ou Asbestose é necessário para aumentar o risco?**

Apesar da primeira discussão sistematizada se a exposição a asbestos ou a asbestose é a causa do excesso de câncer de pulmão, datar de 1949, ainda hoje o tema é objeto de debate.

Nos indivíduos com asbestose existe consenso sobre o risco aumentado de câncer de pulmão, já observado no clássico trabalho de Richard Doll, de 1955.

Alguns autores, entre eles Browne e Weiss, são defensores que o aumento do risco para câncer de pulmão só é verificado em indivíduos expostos e com asbestose. Entretanto a maioria dos autores, dentre eles os integrantes do grupo de experts reunidos em Helsinque em 1997 responsável pela publicação do “Consenso de Helsinque”, considera como o principal critério de atribuição, a exposição cumulativa e não o fato do indivíduo ter ou não asbestose, sendo esta um indicador de exposição elevada a asbestos que pode representar um risco adicional ao desenvolvimento de câncer de pulmão. Outros autores ainda defendem a hipótese de risco aumentado, independente da dose inalada, considerando ser a fibra um carcinógeno completo para o qual não se pode falar em valores limites de exposição seguros.

#### **♦ Alguns aspectos envolvidos na compreensão do tema merecem atenção:**

1. É amplamente aceito que o risco de câncer de pulmão é maior em conformidade com a intensidade da exposição, evidenciado pelos dados de história de exposição, pela contagem de fibras e ou de corpos de asbestos no tecido pulmonar;

2. Indivíduos fumantes e expostos a asbestos apresentam risco muito maior do que só fumantes ou só expostos, com ou sem asbestose, evidenciando o papel sinérgico entre a fibra de asbestos e os carcinógenos presentes no tabaco, ou atuando como cocarcinógeno;

3. Pacientes com fibrose pulmonar idiopática, fumantes e não fumantes, não apresentam a mesma incidência de câncer de pulmão do que a associação observada na fibrose intersticial induzida pelo asbestos e, não existem evidências de que a fibrose idiopática seja substancialmente diferente da causada pelo asbestos, sugerindo papel específico da fibra inalada na carcinogênese;

4. Trabalhos experimentais *in vivo* e *in vitro*, apoiam os dados de estudos epidemiológicos, sobre o papel carcinogênico da fibra de asbestos, independente da indução de fibrose;

5. Já foram identificadas diversas alterações em protooncogenes (*ras, neu, jun, myc, EGFr*) e em genes supressores de tumor (*p53, Rb1, Wt1*), envolvidos na carcinogênese do câncer de pulmão, em indivíduos expostos à asbestos, independentes da identificação de fibrose;

6. Não existem dados que estabeleçam uma relação direta entre inflamação e carcinogênese, muito embora nas áreas de inflamação crônica são geradas citocinas e espécies reativas da oxigênio ou nitrogênio, que podem estar envolvidas na produção de neoplasias;

7. Grande número de trabalhos em seres humanos, entretanto, excluíram a presença de asbestose pelo exame radiográfico, método reconhecidamente limitado quando comparado à tomografia e ao exame anatomopatológico, propiciando que indivíduos com asbestose possam ter sido classificados falsamente como não acometidos de fibrose.

### **Asbestos e tipo histológico**

Embora durante muito tempo o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais comumente associado à exposição a asbestos, os trabalhos mais recentes são contraditórios, sendo atualmente aceito que os tipos histológicos de câncer de pulmão associado a exposição a asbestos, são semelhantes aos observados nos cânceres primários de pulmão em geral, não tendo o tipo histológico, valor para atribuição de causalidade para o asbestos.

### **Lobo de origem do tumor primário**

À semelhança do tipo histológico, também no passado a localização de câncer nos lobos inferiores era considerada associada ao asbestos, mas trabalhos recentes, entre eles os de Brodtkin(1997), Lee(1998) e Rogli(2000) encontraram prevalência de câncer nos lobos superiores como ocorre em indivíduos não expostos a asbestos.

O trabalho de Rogli chama atenção, na medida que comparou 3 grupos de pacientes expostos a asbestos com câncer de pulmão; um grupo de 70 pacientes com asbestose, outro formado por 44 pacientes com placas pleurais sem asbestose e o terceiro formado por 120 pacientes sem asbestose e sem placas, classificados com base em critério anatomopatológico (biópsia a céu aberto) sendo que em todos foi realizada a contagem de fibras no tecido, ou seja, a história de exposição foi confirmada e quantificada. Não foi observada diferença de prevalência entre os 3 grupos e em todos houve predomínio da localização nos lobos superiores.

### **Placas pleurais e câncer**

A ocorrência de Placa pleural é considerada um marcador de exposição, estando mais relacionada ao tempo de latência do que à exposição, ou seja indivíduos com baixa exposição e elevado tempo de latência - 20 a 30 anos - podem apresentar doença pleural.

A semelhança do desenvolvimento de câncer sem asbestose, diversos trabalhos encontraram risco aumentado para câncer de pulmão em indivíduos com placas pleurais sem evidências de asbestose, muito embora, em todos eles o critério de exclusão da asbestose tenha sido radiográfico, com as limitações já citadas.

Por outro lado, outros trabalhos identificaram elevadas freqüência e tamanho das placas pleurais em estudo de necropsia, em indivíduos com câncer de pulmão.

O aumento de expressão ou mutações em genes supressores ou protooncogenes, reconhecidamente envolvidos no desenvolvimento do câncer de pulmão, também tem sido descritos em indivíduos expostos com diagnóstico de placas e sem asbestose, sugerindo que em indivíduos com placas pleurais por asbestos, podem ser encontrados marcadores envolvidos nos mecanismos da carcinogênese para pulmão.

O Consenso de Helsinque recomenda que como a ocorrência de placas pode estar associada à baixa exposição, a atribuição do câncer de pulmão ao asbestos deve ser suportada pela história de importante exposição à fibra e ou por medidas da carga de fibras presente no pulmão (fibras g/tecido ou corpos de asbestos).

Em diversos países - Finlândia, Alemanha, Suécia, Dinamarca e Reino Unido - a existência de placas pleurais associada à exposição e tempo de latência, sem a confirmação de asbestose, é considerado critério para atribuição do câncer ao asbestos, independente do tabagismo. Nos Estados Unidos da América do Norte é bastante utilizado, em negociações médico-legais, o critério de Georgine que requer como pré-requisito o diagnóstico de câncer primário, a demonstração radiológica de asbestose ou doença pleural bilateral e evidência de exposição a asbestos.

### **Critérios sugeridos para atribuição de câncer de pulmão ao asbestos**

1. História de exposição a asbestos comprovada através de:

- anamnese ocupacional
- atividade de trabalho onde reconhecidamente seja empregado asbestos (artefatos de fibro-cimento, produção de gaxetas) ou possa expor o trabalhador como nas atividades de construção e demolição

2. Tempo de latência de no mínimo 10 anos entre o diagnóstico do câncer e o início da primeira exposição a asbestos

3. Diagnóstico de asbestose e ou de placa pleural, demonstrada através de radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de alta resolução ou por exame anatomopatológico,

4. Na ausência de asbestose ou placa pleural, em indivíduos com exposição, contagem de fibras ou corpos de asbestos em tecido pulmonar ou em lavado broncoalveolar sugestivos de exposição ocupacional a asbestos. Nestes casos deve ser estabelecido valor de referência para diferenciar da população de não ocupacionalmente expostos

5. No caso de exposição predominantemente à crisotila, como esta fibra acumula muito menos no tecido pulmonar, devido ao seu clearance aumentado e à dissolução em

microfibrilas , é relevante a história de exposição ocupacional, sempre que possível associada com informações sobre a exposição cumulativa em fibras/ano de exposição

6. Nem todos os critérios precisam ser satisfeitos para a atribuição diagnóstica. Indivíduos com história pobre de exposição mas com presença de fibras no tecido ou lavado ou com elevada exposição ambiental à crisotila, mas que podem ter baixo número de fibras no LBA ou tecido pulmonar, devem ser considerados.

Considerando a inexistência de registros de monitoramento ambiental adequados no País e as atuais dificuldades para a determinação de fibras em tecido e no lavado, os critérios da história referida deve ter relevância nonexo, até que o poder público provenha os meios necessários à realização das mensurações sugeridas.

Em empresas que empregaram ou ainda empregam asbestos e não realizaram ou realizam monitoramento do ambiente, devidamente qualificados conforme determinam as recomendações científicas para os procedimentos de amostragem ambiental, quantificação e qualificação das fibras, os dados de exposição a serem considerados devem levar em conta a história ocupacional do indivíduo e, caso existentes, registros de inspeção realizada por órgãos responsáveis pela fiscalização dos ambientes de trabalho.

### **Bibliografia**

1. Henderson DW, Klerk NH, Hammar SP, Hillerdal G, Huuskonen MS, Leight J, Pott F, Roggli VL, Shilkin KB, Tossavainen A. Asbestos and lung cancer: is it attributable to asbestosis or to asbestos fiber burden? In: Pathology of lung tumors, 1997;83-118pp
2. Consensus report. Asbestos, asbestosis, and lung cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health, 1997;23:311-6
3. Roggli VL, Sanders LL. Asbestos Content of Lung Tissue and Carcinoma of the Lung: a Clinicopathologic Correlation and Mineral Fiber Analysis of 234 Cases. Ann occup Hyg, 2000; 44:109-117
4. Mossman BT. Carcinogenesis and related cell and tissue responses to asbestos: a review. Ann occup Hyg, 1994;38:617-24
5. Weiss W. Asbestos-related Pleural Plaques and Lung Cancer. Chest, 1993;103:1854-59
6. Weiss W. Asbestosis: A Marker for the Increased Risk of Lung Cancer Among Workers Exposed to Asbestos. Chest, 1999;115:536-49
7. Weiss W. Asbestosis and lobar site of lung cancer. Occup Environ Med, 2000;57:358-60
8. Levin SM, Kann PE and Lax MB. Medical Examination for Asbestos-Related Disease. Am J Ind Med, 2000; 37:6-22
9. Stayner LT, Dankovic DA, Lemen RA. Occupational Exposure to Chrysotile asbestos and Cancer Risk: a Review of the Amphibole Hypothesis. Am J Public Health, 1996;86:179-86
10. Hillerdal G, Henderson DW, Path MRC. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. Scand j Work Environ Health, 1997; 23:93-103
11. Finkelstein MM. Radiographic Asbestosis Is Not a Prerequisite for Asbestos-Associated Lung Cancer in Ontario Asbestos-Cement Workers. Am J Ind Med, 1997;32:341-8
12. Finkelstein MM, Dufresne A. Inferences on the Kinetics of Asbestos Deposition and Clearance Among Chrysotile Miners. Am J Ind Med, 1999;35:401-12
13. Lahat N, Fromm P, Kristal-Boneh, et al. Increased serum concentration of growth factor receptors and Neu in workers previously exposed to asbestos. Occup environ Med, 1999; 56:114-17
14. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT et al. Association of Cigarette Smoking and Asbestos Exposure with location and Histology of Lung Cancer. Am J Respir Crit Care Med, 1998;157:748-55

15. Brodtkin CA, McCullough J, Stover B, Balmes J, Hammar S, Omenn GS, Checkoway H, Barnhart S. Lobe of Origin and Histologic Type of Lung Cancer Associated With Asbestos Exposure in the Carotene and Retinol Efficacy Trial(CARET). *Am J Ind Med*, 1997;32:582-91
16. Karjalainen A, Antilla S, Heikkilä L et al. Lobe origin of lung cancer among asbestos-exposed patients with or without diffuse interstitial fibrosis. *Scand J Work Environ Health*, 1993;19:102-7
17. Karjalainen A, Pukkala E, Kauppinen T, Partanen T. Incidence of cancer among Finnish patients with asbestosis-related pulmonary or pleural fibrosis. *Cancer Causes and Control*, 1999;10:51-7
18. Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK et al. K-ras Mutation and Occupational Asbestos Exposure in Lung Adenocarcinoma: Asbestos-related Cancer without Asbestosis. *Cancer Research*, 1999;59:4570-3
19. Hillerdal G. Pleural Plaques and Risk for Bronchial Carcinoma and Mesothelioma. A Prospective Study. *Chest*, 1994; 105:144-50