

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***“Tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno - uma
revisão sistemática”***

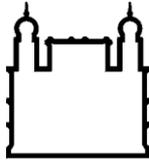
por

André de Oliveira Souza

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
Modalidade Profissional em Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Lenice Gnocchi da Costa Reis*

Rio de Janeiro, maio de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

***“Tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno - uma
revisão sistemática”***

apresentada por

André de Oliveira Souza

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Rosângela Caetano

Prof.^a Dr.^a Cláudia de Brito

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Edais Pepe – Orientadora principal

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S729t Souza, André de Oliveira
Tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno -
uma revisão sistemática. / André de Oliveira Souza. -- 2015.
123 f. : tab.

Orientador: Vera Lúcia Edais Pepe
Lenice G. da Costa Reis

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Mesotelioma - quimioterapia. 2. Pleura. 3. Neoplasias
Pleurais. 4. Avaliação da Tecnologia Biomédica. 5. Revisão.
I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.99425

Em primeiro lugar, dedico esse trabalho a Deus, em gratidão por Seu amor e cuidado paterno. “Até aqui nos ajudou o Senhor.” 1 Samuel 7:12

Dedico também a Raquel, por seu apoio incondicional, sem o qual eu não teria chegado até aqui!

Agradecimentos

Uma revisão sistemática é uma tarefa a ser realizada em equipe. Por isso, tenho algumas pessoas especiais para agradecer. Aliás, antes de chegar à equipe preciso agradecer a minha chefe, Andrea Almeida Tofani, pelo incentivo para que eu fizesse a prova do mestrado acadêmico. Agradeço a farmacêutica Marcelle Jacomelli pela sugestão do tema.

Agradeço as minhas orientadoras Vera Lúcia Edais Pepe e Lenice G. da Costa Reis. Agradeço por terem me ajudado do início ao fim, pelo direcionamento, correções e paciência. Também por terem participado da etapa de Avaliação da Qualidade dos Estudos.

Agradeço a excelente bibliotecária do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Camila Belo, pela elaboração da estratégia de busca nas bases bibliográficas de artigos indexados.

Agradeço ao farmacêutico Luiz Gustavo André Oliveira, residente em farmácia hospitalar da Universidade Federal Fluminense, pela parceria na etapa de seleção dos artigos para inclusão nessa revisão.

Agradeço a farmacêutica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Erika da Silva Magliano, pelo auxílio no uso do *Stata Special Edition*® versão 12.0 e pelo apoio.

Agradeço ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva por possibilitar que seus profissionais realizem esse Mestrado Profissional em Política e Gestão de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde.

Agradeço a Escola Nacional de Saúde Pública e a coordenação desse mestrado acadêmico. Agradeço pelas ótimas disciplinas e pela condução do curso.

Agradeço aos meus amigos e familiares, pelo apoio e carinho. Nos últimos dois anos, muitas foram as minhas ausências. Agradeço pela compreensão que vocês tiveram durante esse período.

EPIGRAFE

PLUS ULTRA

Durante grande parte da Idade Média, a Espanha foi a senhora dos mares. Por possuir vastas terras em colônias nas duas costas do Mediterrâneo, julgou que não havia mais nada para ser conquistado. Tal mentalidade foi imortalizada em moedas espanholas do período. Numa das faces, foi cunhada a imagem das Colunas de Hércules, na extremidade oriental do Estreito de Gibraltar, que segundo a mitologia fora construída pelo próprio Hércules, o herói grego. Ao redor da figura das colunas, estava a inscrição latina *Nec Plus Ultra*, significando literalmente “não mais além”.

Aquelas colunas fixavam não apenas o limite geográfico além do qual nada mais se esperava descobrir, mas determinavam também uma disposição mental de acomodação ao que já fora realizado.

Com o tempo, Colombo e outros exploradores surgiram dominados pela paixão de descobrir o que deveria haver além das Colunas de Hércules. Com grandes riscos, partiram para singrar “mares nunca antes navegados”. O resultado é a história. Encontraram novas fronteiras, novos mundos, novos continentes, novas civilizações.

Convencida de seu engano, a Espanha emitiu novas moedas. Nestas permaneceram as Colunas de Hércules, mas mudou-se a inscrição para *Plus Ultra*, “mais além”.

“Mais além” representa um estado de espírito, de busca permanente, de insatisfação com nossas realizações. Representa o desejo de perseguir novos horizontes, de expandir limites, de superar antigas expectativas consagradas pelo uso, mas, por outro lado, desatualizadas pela mão ferruginosa do tempo e das circunstâncias. *Plus Ultra* representa, sobretudo, uma marca de Deus no ser humano. Um aspecto indomável do espírito humano em suas tentativas de superar-se, de estabelecer novos “recordes”, na busca da excelência e do aprimoramento.

Evidentemente não precisaríamos mudar nada se o mundo, as circunstâncias e nós próprios não mudássemos. As mudanças constantes ao redor e em nós impõem a necessidade de novos experimentos, novos horizontes, novas estratégias, que melhor se ajustem às transformações do cotidiano. Devemos lembrar de que na vida, as fronteiras reais não são definidas pelos pontos cardeais. Elas estão onde quer que nos deparemos com um novo desafio.

Amin A. Rodor

Resumo

Contexto - O mesotelioma pleural maligno é um tipo de câncer raro, agressivo e com uma expectativa de aumento na incidência até 2030. As melhores formas de diagnosticar, estadiar e tratar essa neoplasia continuam em debate.

Objetivos - Estabelecer a evidência de eficácia e segurança dos diferentes esquemas quimioterápicos disponíveis para o tratamento do mesotelioma pleural maligno.

Fontes de Dados - As bases bibliográficas utilizadas para a busca de artigos indexados foram Cochrane Controlled Trials Register, Lilacs, Medline (via Pubmed), Scopus e Web of Science. Além disso, foram buscados estudos na literatura cinzenta.

Critérios de Elegibilidade – Participantes: pacientes com mesotelioma pleural maligno virgens de tratamento quimioterápico; Intervenção: tratamento quimioterápico; Controle: tratamento quimioterápico ou controle ativo de sintomas; Desfechos: Tempo de sobrevida, tempo livre de progressão, resposta tumoral e toxicidade; Estudos: ensaios clínicos randomizados de fase II ou III.

Resultados - Um total de nove estudos envolvendo treze esquemas terapêuticos preencheram os critérios para inclusão nesta revisão. Em relação à eficácia, o único esquema quimioterápico que se apresenta superior ao seu comparador com significância estatística nos três desfechos é cisplatina + pemetrexede. Os outros esquemas que demonstraram superioridade, mas sem a significância estatística foram: cisplatina + raltitrexede, vinorelbina e carboplatina + pemetrexede. Em relação à toxicidade, cisplatina + pemetrexede, cisplatina + raltitrexede se destacaram negativamente.

Conclusões – O uso da combinação derivado de platina + antifolato como opção de primeira escolha no tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno está de acordo com as diretrizes terapêuticas e outras revisões sistemáticas publicadas. Cisplatina e pemetrexede têm a preferência sobre carboplatina e raltitrexede. Avaliações econômicas e estudos clínicos realizados no Brasil são necessários para embasar a decisão de incorporação dos antifolatos no tratamento rotineiro dessa neoplasia.

Número de Registro da Revisão Sistemática: PROSPERO CRD42014014388

Palavras-chave: Mesotelioma, Pleura, Neoplasias, Revisão sistemática, Avaliação de Tecnologias de Saúde

Abstract

Background - Malignant pleural mesothelioma is a rare and aggressive cancer with an expected increase in the incidence by 2030. The best ways to diagnose, staging and treat this disease still under discussion.

Objectives - To establish the evidence of efficacy and safety of different chemotherapy regimens available for the treatment of malignant pleural mesothelioma.

Data Sources - The bibliographic databases used for the search of indexed articles were Cochrane Controlled Trials Register, Lilacs, Medline (via Pubmed), Scopus and Web of Science. In addition, studies were sought in the gray literature.

Study Eligibility Criteria - Participants: chemotherapy naïve patients with malignant pleural mesothelioma; Intervention: chemotherapy; Control: chemotherapy or active symptom control; Outcomes: survival time, progression-free time, tumor response and toxicity; Studies: phase II or III randomized clinical trials.

Data Synthesis - A total of nine studies involving thirteen regimens met the criteria for inclusion in this review. Regarding efficacy, the only chemotherapy regimen that appears superior to their control group with statistical significance in the three outcomes is cisplatin plus pemetrexed. The other schemes that have shown superiority but without statistical significance were: cisplatin plus raltitrexed, vinorelbine and carboplatin plus pemetrexed. Regarding toxicity, cisplatin plus pemetrexed, cisplatin plus raltitrexed stood out negatively.

Conclusions - The use of platinum + antifolate combination as first line chemotherapy of malignant pleural mesothelioma is in accordance with therapeutic guidelines and other systematic reviews published. Cisplatin and pemetrexed have preference over carboplatin and raltitrexed. Economic evaluations and a clinical study in Brazil are required to give foundation incorporating decision of antifolates in the routine treatment of this cancer.

Systematic Review Registration Number: PROSPERO CRD42014014388

Key word: Mesothelioma, Pleura, Neoplasms, Systematic Review, Health Technology Assessment

Lista de Abreviaturas e Siglas

- IC - Intervalo de Confiança de 95%
- CAS – Controle ativo de sintomas
- CNPA - Comissão Nacional Permanente do Amianto
- CONAMA - Conselho Nacional do Meio Ambiente
- CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials
- DNPM – Departamento Nacional de Produção Mineral
- ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group
- ECR – Ensaio Clínico Randomizado
- EPP - pneumectomia extra pleural
- INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
- MA - metanálise
- MPM – Mesotelioma Pleural Maligno
- OIT – Organização Internacional do Trabalho
- P/D - Pleurectomia/Decorticação
- PET-FDG - Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluorodeoxiglicose
- PET-TC - Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
- PS - Performance Status
- QT - Quimioterapia
- RM – Ressonância Magnética
- RS – Revisão Sistemática
- SUS – Sistema Único de Saúde
- TC – Tomografia Computadorizada

Índice de Ilustrações

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma das Etapas de Seleção de Referências sobre o Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno	33
Figura 2 – Síntese da Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	41
Figura 3 – Tempo de Sobrevida em meses dos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno.....	61
Figura 4 – Tempo Livre de Sobrevida em meses dos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno.....	62
Figura 5 – Resposta Tumoral dos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno	63
Figura 6 – Toxicidade em Leucócitos nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno.....	64
Figura 7 – Toxicidade em Neutrófilos nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno.....	65
Figura 8 – Ocorrência de Náusea nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno	66
Figura 9 – Ocorrência de Vômito nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno	67
Figura 10 – Ocorrência de Fadiga nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno	68

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Estadiamento do Mesotelioma Pleural Maligno.....	20
Quadro 2 - Elementos da pergunta norteadora segundo o acrônimo PICOS	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Características referentes aos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno	35
Tabela 2 – Características referentes aos Participantes dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno.....	38

Tabela 3 – Resposta Tumoral dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno ...	43
Tabela 4 – Tempo Livre de Progressão e Tempo de Sobrevida nos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno	46
Tabela 5 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Neutropenia, Neutropenia Febril e Leucopenia	48
Tabela 6 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Anemia, Trombocitopenia, Fadiga e Vômito.....	50
Tabela 7 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Náusea, Náusea/Vômito, Diarreia e Anorexia	52
Tabela 8 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Desidratação, <i>Rash</i> , Neurotoxicidade e Aumento de Creatinina	54
Tabela 9 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Alopecia, Linfopenia, Letargia e Perda Auditiva	56
Tabela 10 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Constipação, Diminuição do Apetite, Dor no Peito e Dispneia	58
Tabela 11 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Tosse, Hiperglicemia e Hiponatremia.....	60

Sumário

1 - Apresentação	13
2 - Justificativa.....	14
3 - Contextualização do Campo Temático do Estudo	15
3.1 - Mesotelioma Pleural Maligno	15
3.1.1 - Etiologia.....	15
3.1.2 - Importância Epidemiológica.....	18
3.1.3 - Diagnóstico	18
3.1.4 - Estadiamento e Tratamento	19
3.1.5 – Avaliação de Tecnologias de Saúde.....	23
3.1.5.1 – Revisões Sistemáticas	24
4 - Objetivos	26
4.1 - Objetivo Geral	26
4.2 - Objetivos Específicos	26
5 – Aspectos metodológicos.....	27
5.1 – Pergunta Norteadora	27
5.2 - Registro da Revisão Sistemática.....	28
5.3 - Critérios de Elegibilidade	28
5.4 - Busca e Seleção	29
5.5 - Extração de Dados	30
5.6 - Análise dos Estudos Encontrados.....	30
6 - Resultados	32
6.1 – Seleção dos Estudos.....	32
6.2 – Características dos Estudos.....	33
6.3 – Avaliação da Qualidade dos Estudos.....	41
6.4 – Resultados Individuais dos Estudos.....	42
6.5 – Síntese dos Resultados.....	69
7 - Discussão	71
7.1 – Resumo da Evidência.....	71
7.2 – Limitações.....	74

8 - Conclusões.....	76
9 – Declaração de Potenciais Conflitos de Interesses	76
10 - Referências Bibliográficas	77
Anexo 1 - Referencial Normativo Referente ao Asbesto no Brasil.....	85
Anexo 2 - Estratégia de Busca nas Bases de Dados	88
Anexo 3 - Ficha de Seleção de artigos para Revisão Sistemática	90
Anexo 4 - Formulário para Extração de Dados e Instrutivo.....	91
Anexo 5 - Textos completos excluídos da revisão	111
Anexo 6 - Avaliação da Qualidade dos Estudos	113

Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno

Uma Revisão Sistemática

1. Apresentação

Sou farmacêutico industrial, formado na Universidade Federal do Rio de Janeiro, em 2007. Tive a oportunidade de estagiar e trabalhar em diversas áreas que minha profissão possibilita, como na indústria, farmácia comercial, pesquisa clínica e farmácia hospitalar.

Na área de pesquisa clínica, fui despertado para a realidade dos ensaios clínicos randomizados e de sua importância para a avaliação de tecnologias de saúde. Em especial, o tema da Medicina baseada em Evidências se tornou de grande valor para mim.

Como utilizar as inovações da indústria farmacêutica de forma honesta, para o bem estar do ser humano? Como aplicar os recursos financeiros limitados dos sistemas de saúde, de forma que possa salvar mais vidas e aliviar o sofrimento? Essas e outras questões, desde então, se tornaram alvo de estudo e reflexão.

Realizado de 2009 a 2011 na Universidade Federal Fluminense, em parceria com a Prefeitura Municipal do Rio de Janeiro, o curso de residência em farmácia hospitalar me possibilitou adquirir os conhecimentos necessários para realizar o sonho de tornar-me servidor público no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

Essa relevante instituição auxilia o Ministério da Saúde na estruturação e implementação da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer no Brasil. Uma correta avaliação das tecnologias de saúde disponíveis, sendo elas materiais ou organizacionais, inovativas ou já existentes, é fundamental para o sucesso dessa missão.

O presente trabalho é uma pequena contribuição no combate a uma neoplasia ainda tão pouco conhecida: o mesotelioma pleural maligno.

2. Justificativa

O mesotelioma pleural maligno (MPM) é um câncer ocupacional originado nas células mesoteliais e submesoteliais da pleura. É uma doença rara, que está relacionada à exposição ao amianto ou asbesto. Embora alguns países e estados brasileiros tenham proibido o uso desse mineral, não é esperada a queda na incidência de mesotelioma pleural até 2030, devido ao longo período de latência desses tumores, em média de trinta anos¹.

O guia conjunto da *European Respiratory Society* com a *European Society of Thoracic Surgeons* recomenda que o uso de quimioterapia, devido às limitadas evidências de eficácia, deve ser discutido entre médico, paciente e familiares. Quando há condições clínicas favoráveis, esse guia recomenda como primeira escolha uma combinação de um derivado da platina (cisplatina, carboplatina) com um antifolato de terceira geração (pemetrexede ou raltitrexede)².

Entretanto, os estudos que estabeleceram a eficácia dos antifolatos compararam a terapia combinada contra terapia com cisplatina sozinha, o que pode não ser uma comparação ideal^{3,4}.

Não existe ainda no país um protocolo clínico ou diretriz terapêutica sobre a doença e a sua raridade dificulta a obtenção de amostras com o poder estatístico necessário para a realização de ensaios clínicos de alta qualidade.

O volume de trabalhos científicos publicados cresce constantemente⁵. A velocidade com que novas informações surgem dificulta a atualização constante dos profissionais de saúde. Métodos que sintetizam evidências científicas têm sido desenvolvidos para resumir e tornar possível a tarefa de estar atualizado na prática clínica. A revisão sistemática (RS) é um desses métodos⁵.

Essa dissertação é uma Revisão Sistemática do nível de evidência acerca da eficácia e segurança do tratamento quimioterápico do MPM.

3 Contextualização do Campo Temático do Estudo

3.1 Mesotelioma Pleural Maligno

É um tipo de câncer raro, difícil de diferenciar do adenocarcinoma de pulmão. Na maior parte dos casos, o tratamento é paliativo⁹.

O MPM possui três tipos histológicos mais frequentes: epitelial, mais comum e chegando a 70% dos casos, sarcomatoso e o bifásico, que é a junção dos dois¹⁰. O tipo epitelial é o que tem melhor prognóstico clínico¹¹.

Os principais sintomas dessa doença são dor torácica, dispneia e perda de peso, que acontecem de forma progressiva⁹.

3.1.1 Etiologia

Existe uma associação conhecida entre a exposição ao asbesto e surgimento de mesoteliomas. Áreas em que as incidências são altas correspondem a áreas com indústrias que utilizam intensamente esse mineral¹².

Porém, não está claro o porquê de regiões de alto consumo de asbesto apresentam incidência baixa de MPM. O tempo e a intensidade da exposição, a predisposição genética, alimentação saudável são alguns dos fatores que interferem na patogênese do MPM relacionado ao asbesto¹².

O asbesto, chamado comercialmente de amianto, é uma fibra mineral abundante conhecida pela humanidade há pelo menos dois mil anos. Ele possui grande resistência ao fogo, abrasão mecânica e química, sendo utilizado como isolante acústico e térmico⁹.

Devido a essas características e a seu baixo custo, o asbesto passou a ser amplamente utilizado em vários segmentos industriais, tais como na construção civil, para isolamento acústico ou térmico, em tintas, nas indústrias automotiva, bélica, aeroespacial, petrolífera, têxtil, de papel e papelão, de fundições, de produção de cloro-soda, etc., notadamente a partir da Revolução Industrial no século XIX^{13,10}.

Infelizmente, esse material pode causar inúmeros males à saúde para aqueles que inalam as fibras tais como derrame pleural, espessamentos pleurais circunscritos ou placas

pleurais, espessamentos pleurais difusos, atelectasia redonda, asbestose, câncer pulmonar e mesotelioma maligno de pleura, peritônio, pericárdio e da *túnica vaginalis*⁹.

Também foi reportada relação positiva das fibras de asbesto com o surgimento de tumores no trato gastrointestinal, laringe, ovário, faringe e coloretal. O asbesto é classificado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e pela Agência de Proteção Ambiental (EPA), em relação a todos os tipos de fibras, como sendo carcinogênico para seres humanos^{14,15}.

O uso comercial do asbesto é um problema de Saúde Pública. Não só aqueles que trabalham diretamente com as fibras estão expostos mas, devido ao risco ambiental, os que vivem nos entornos das fábricas ou minas, e os que estão expostos aos produtos comercializados podem ter sua saúde comprometida. A destruição desses produtos e sua destinação final é outro motivo de preocupação, já que ocasiona a dispersão das partículas no ar¹⁶.

Há dois tipos de fibras de asbesto diferentes: as serpentinas (crisotila) e os anfíbolios (amosita, crocidolita, antofilita, actinolita e tremolita). Assim como as suas propriedades químicas são diferentes, também os males provocados aos expostos a elas diferem de umas para as outras. O tempo de exposição e a genética dos indivíduos também influenciam.

A crisotila, também conhecida como amianto branco, atualmente é o tipo de fibra que é produzida mundialmente em maior proporção: cerca de 95%⁹.

Na maioria dos países desenvolvidos, o uso do asbesto foi proibido ou é praticamente zero. Mas nos países em desenvolvimento, o uso da crisotila permanece em resultado do forte lobby dos países exportadores. No Brasil, há conflitos científicos e econômicos inseridos nesse debate¹⁷. Existem defensores da ideia de que a crisotila não é tão nociva como as outras variantes e que seu uso controlado é possível. O país é o quarto maior produtor de amianto e também é exportador.

O referencial normativo referente ao uso do asbesto no Brasil pode ser visto no Anexo 1.

A mais comum manifestação à inalação das fibras de asbesto são as placas pleurais ou espessamentos pleurais circunscritos. São áreas focais de fibrose irregular que podem

ocorrer devido à exposição de qualquer tipo de fibra de asbesto. Podem levar de 30 a 50 anos para se manifestarem⁹.

Trabalho realizado por Freitas com 828 ex-trabalhadores da indústria de cimento-amianto expostos ao asbesto verificou que 29,7% apresentavam espessamento pleural¹⁸.

O derrame pleural causado pelo asbesto tem uma evolução benigna e não requer tratamento específico. A atelectasia redonda (ou síndrome de Bleskovsky's) é uma anormalidade, geralmente assintomática, que pode ser confundida em exames radiológicos com neoplasias malignas de pulmão⁹.

A exposição à poeira de asbesto pode ocasionar uma fibrose pulmonar conhecida como asbestose. O seu período de latência é de, no mínimo, quinze anos. Os sintomas mais comuns causados por essa fibrose são dispneia, tosse e expectoração⁹.

O risco de um trabalhador exposto ao asbesto, por vinte anos ou mais, de apresentar câncer de pulmão é dez vezes maior do que o da população geral¹⁹.

Devido ao seu longo tempo de latência, em torno de trinta anos após o primeiro contato com as fibras do asbesto, o MPM ocorre mais frequentemente entre pessoas com mais de cinquenta anos. Por estar relacionado à exposição ocupacional em áreas de trabalho majoritariamente masculinas, essa neoplasia atinge em maior proporção aos homens¹⁰.

Os anfibólios crocidolita, amosita (também conhecido como amianto azul) e tremolita são os tipos de fibras mais relacionados ao surgimento dos mesoteliomas, embora outros tipos de fibras causem esse mal em menores proporções⁹.

O risco do surgimento do mesotelioma da pleura é três vezes maior para os expostos aos anfibólios do que a crisotila¹⁷.

Trabalho de Camus *et al* verificou o perigo causado pela exposição à crisotila de moradores de áreas industriais, identificando aumento de mais de três vezes no número de casos de mesoteliomas pleurais e de dez vezes para mesoteliomas peritoneais²⁰.

3.1.2 Importância Epidemiológica

Embora muitos países tenham proibido o asbesto, verifica-se que a incidência de casos de MPM tem aumentado. Espera-se que esse aumento se mantenha nas próximas décadas em decorrência da melhora do diagnóstico da doença, registro de casos e do período de latência¹⁰.

Na Grã-Bretanha, a incidência de casos em 2010 foi de 1,25/100.000 habitantes. Já na Alemanha, em 2013, foi de 2/100.000 habitantes. É esperado, em muitos países, que a incidência dobre em 2030²¹.

No Brasil, os dados de incidência são regionais e reúnem todos os tipos de mesotelioma. Em São Paulo, no período de 2001 a 2005, a taxa foi de 0,16/100.000 homens e de 0,08/100.000 mulheres²². Em Porto Alegre, no período de 2000 a 2004, a taxa foi de 0,34/100.000 homens e de 0,10/100.000 mulheres²². Já em Goiânia, no período de 2001 a 2005, a taxa foi de 0,14/100.000 homens e de 0,23/100.000 mulheres²².

Quanto mais jovem for a pessoa exposta e maior o tempo de exposição, maior é a probabilidade de surgimento do MPM. Indivíduos com predisposição genética, expostos ao asbesto, possuem de duas a quatro vezes mais chances de desenvolverem a doença¹¹.

A mortalidade atual por MPM, em uma localidade, é um índice da exposição passada da população ao asbesto²³. No Brasil, de 1980 a 2010, ocorreram 3.718 óbitos decorrentes de mesoteliomas²⁴.

Embora esse número seja assustador, provavelmente não reflete a realidade, já que na Alemanha morreram 1.397 pessoas de mesotelioma somente em 2010¹.

3.1.3 Diagnóstico

As melhores formas de diagnosticar, estadiar e tratar o MPM continuam em debate¹¹.

A toracoscopia é a melhor técnica patológica de biópsia. No caso de não ser possível obter amostras de tecido, pode-se proceder a avaliação microscópica de uma efusão celular, preferencialmente com o uso da imunocitoquímica¹¹.

Por sua vez, a imunohistoquímica pode diferenciar um MPM epitelial de um adenocarcinoma periférico envolvendo a pleura. Já os marcadores bioquímicos sanguíneos podem diferenciar o mesotelioma maligno de condições benignas da pleura ou ainda de metástases. Os marcadores peptídeo relacionado à mesotelina solúvel e a osteopontina são promessas para esse fim que precisam ser mais bem analisadas¹¹.

Em relação às técnicas para diagnóstico não invasivas, primeiramente deve-se utilizar a radiografia de tórax quando há suspeita de MPM. Quando apenas placas pleurais são encontradas, não há necessidade de se proceder outros exames¹¹.

A tomografia computadorizada (TC) possui muitas limitações na avaliação do MPM. A ressonância magnética (RM) é superior à TC na diferenciação entre as doenças malignas e benignas, na avaliação do envolvimento da parede torácica e do diafragma¹¹.

A técnica de tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (PET-FDG) é útil para diferenciação das lesões malignas das benignas, para estadiamento de tumores (ver seção 3.1.4), para verificar a existência de metástases à distância e para monitoramento da resposta à terapia. Já a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) é útil para avaliação dos linfonodos (estadiamento N) e para detecção de metástases à distância¹¹.

Há diferentes recomendações em relação à presença ou ausência de efusões pleurais (derrame patológico de líquido pleural) quanto às técnicas invasivas para diagnóstico. Na ausência dessas, as técnicas de biópsia guiada por imagem (TC e ultrassom) têm maior acurácia. Quando há presença de efusões, a toracoscopia é a técnica mais indicada e que possibilita a realização de pleurodese, procedimento que adere o pulmão na parede do tórax, impedindo a ocorrência de extravasamento patológico de líquidos. A toracoscopia permite a avaliação da pleura visceral, que é fundamental para o correto estadiamento do MPM¹¹.

3.1.4 Estadiamento e Tratamento

A classificação do estadiamento de tumores é realizada para ajudar os clínicos a definir o tratamento apropriado e para indicar um prognóstico para a doença, entre outros objetivos. O sistema TNM é baseado em três componentes: T – Extensão do tumor

primário, N – Ausência ou presença e extensão de metástase em linfonodo regional, M – Ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números e letras a esses três componentes indicam a extensão da neoplasia maligna²⁵.

O MPM apresenta quatro estadios, sendo o estadio I os casos menos graves e o estadio IV, os casos mais graves. O Quadro 1 indica esses estadios de acordo com o estadiamento dos tumores.

QUADRO 1: Estadiamento do Mesotelioma Pleural Maligno

Estadio	Classificação TNM	Comentários
Ia	T1a N0 M0	Tumor primário limitado a pleura parietal ipsilateral
Ib	T1b N0 M0	Como na fase Ia mais envolvimento focal da pleura visceral
II	T2 N0 M0	Como nas fases Ia ou Ib mais envolvimento confluyente do diafragma ou pleura visceral ou envolvimento do pulmão visceral ou envolvimento do pulmão
III	Qualquer T3 M0	Tumor localmente avançado
	Qualquer N1 M0	Metástases para linfonodos bronco pulmonares ipsilaterais ou hilares
	Qualquer N2 M0	Comprometimento dos linfonodos subcarinais ou mediastinais ipsilaterais
IV	Qualquer T4	Tumor localmente avançado e tecnicamente não ressecável
	Qualquer N3	Metástases para linfonodos mediastinais contralaterais ou cadeia mamária interna contralateral ou linfonodos supra claviculares ipsilaterais ou contralaterais
	Qualquer M1	Metástases à distância

Fonte: STAHEL, R. A.; WEDER, W.; LIEVENS, Y.; FELIP, E.; On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): 2010, v127. doi:10.1093/annonc/mdq173²¹.

O tratamento do MPM é multimodal, composto por cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Os pacientes que têm a possibilidade de passar pelo tratamento ativo contra a doença possuem sobrevida média de 13 a 47 meses. Já aqueles que são submetidos ao tratamento, porém com fins paliativos, possuem sobrevida média de 8 a 12 meses. As características que levam a um prognóstico pior são: MPM não epitelial, baixo *performance status*¹ (PS), estágio da doença avançado, idade acima de 49 anos, gênero masculino, dor

¹ Escalas de performance status são amplamente utilizadas para avaliar o estado geral de pacientes com neoplasias e determinar prognóstico da doença e elegibilidade para opções de tratamento²⁶. A escala da *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, também conhecida como escala Zubrod ou escala da Organização Mundial de Saúde) vai de 0 a 4, no qual 0 indica paciente totalmente ativo, sem restrições; e 4

torácica, perda de peso, baixo nível de hemoglobina, trombocitose, leucocitose e alto nível de lactato desidrogenase^{27,2,28}.

Os pacientes em estágios iniciais da doença, estadiamento T1a-b ou T2, sem envolvimento de linfonodos ou metástase podem ser submetidos à cirurgia como tratamento ativo contra a doença. É a partir da toracoscopia que o cirurgião irá verificar se deverá retirar uma parte da pleura, a totalidade ou se será necessária uma intervenção maior, retirando o lado do pulmão afetado¹¹.

O objetivo da cirurgia é retirar todo o tumor visível com uma margem extra de segurança. É necessário, mesmo assim, o tratamento quimioterápico¹¹. A pleurectomia/decorticação (P/D) é a técnica em que se retira toda a pleura ou parte dela, poupando o pulmão. Já na pneumectomia extra pleural (EPP), o lado do pulmão afetado, além de parte do revestimento do tórax, diafragma e pericárdio são retirados.

A P/D pode ser utilizada preferencialmente para pacientes em estágios iniciais com tumores pequenos, pacientes que não tenham condições de serem submetidos à EPP ou também para fins paliativos¹¹.

Infelizmente, no momento do diagnóstico do MPM, cerca de 90% dos pacientes já apresentam tumores localmente avançados nos quais a cirurgia não é possível¹¹.

O trabalho de Muers *et al* comparou um grupo de pacientes que receberam controle ativo de sintomas² (CAS) com um grupo que recebeu CAS mais quatro de ciclos de quimioterapia com cisplatina, mitomicina e vimblastina a cada três semanas e outro grupo que recebeu CAS mais doze injeções semanais de vinorelbina. O estudo randomizado contou com 409 pacientes oriundos de 78 centros de pesquisa clínica, no Reino Unido e na Austrália. Como esse tamanho de amostra era pequeno, foi necessário juntar os dois grupos que receberam quimioterapia mais CAS para comparar com o grupo que só recebeu CAS. O benefício de sobrevida do grupo que recebeu quimioterapia não foi estatisticamente

indica paciente totalmente incapaz, não podendo realizar seu próprio cuidado ou totalmente confinado ao leito ou cadeira.

² Controle ativo de sintomas, um tratamento paliativo ou de suporte, consistiu em visitas regulares a médico especialista, com levantamento da condição física, psicológica e social do paciente. Além disso, a mobilização rápida de outros especialistas e de suporte de enfermagem quando necessário. Os pacientes poderiam receber, quando requerido, esteroides, analgésicos, estimulantes do apetite, bronco dilatadores ou radioterapia paliativa²⁹.

significativo (8,5 contra 7,6 meses, $p=0,29$). Em uma análise exploratória, houve uma diferença de sobrevida de cerca de dois meses do grupo da vinorelbina mais CAS contra o grupo CAS, mas ainda sem significância estatística (9,5 contra 7,6 meses, $p=0,08$). Não ocorreram diferenças na qualidade de vida dos pacientes dentro dos três grupos²⁹.

Esse estudo mostrou a dificuldade de se realizar ensaios clínicos randomizados com tamanho de amostra estatisticamente apropriada para uma neoplasia rara e agressiva como é o MPM. Esse problema já é conhecido pela ciência. Não se devem descartar, nesses casos, resultados nos quais o intervalo de confiança não exclua a hipótese da ausência de benefício³⁰.

Na literatura científica, os melhores resultados na quimioterapia, para pacientes jovens com bom PS, são obtidos para uma terapia combinada de um composto de platina, cisplatina ou carboplatina, somado a um antifolato de terceira geração, pemetrexede ou raltitrexede, pela média de 4 a 6 ciclos desde que não ocorra toxicidade^{11,31,2}.

Essa combinação apresenta toxicidade hematológica em idosos. A quimioterapia só deve ser utilizada nessa população para aqueles com bom PS, sem co-morbidades significativas e com poucos sinais e sintomas relacionados à neoplasia¹¹.

Entretanto, essa informação não é um consenso e foi obtida através de estudos comparando a terapia combinada contra terapia com cisplatina, o que pode não ser uma comparação ideal, já que a última não é utilizada sozinha como forma de tratamento^{3,4}.

O guia conjunto da *European Respiratory Society* com a *European Society of Thoracic Surgeons* recomenda que o uso de quimioterapia, quando há condições clínicas favoráveis, tenha como primeira escolha uma combinação de um derivado da platina (cisplatina, carboplatina) com um antifolato de terceira geração (pemetrexede ou raltitrexede)². Iniciativas semelhantes na Austrália, Itália e na província canadense de Ontario tiveram a mesma recomendação^{32,11,33}.

Outros tratamentos incluem gemcitabina mais cisplatina ou carboplatina, cisplatina em combinação com etoposídeo, cisplatina em conjunto com doxorubicina, cisplatina mais interferon e oxaliplatina associada à raltitrexede (ou gemcitabina ou vinorelbina) e metotrexato².

No Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o tratamento quimioterápico adjuvante ou paliativo, em pacientes com boa situação clínica e PS 0 ou 1, é realizado com ciclos de 21 dias de cisplatina, doxorrubicina e ciclofosfamida³⁴. O estudo de Shin *et al* utilizou esse esquema, em pacientes que não poderiam realizar cirurgia ou que apresentavam metástases, com bons resultados³⁵.

Após essa primeira etapa de quimioterapia, pacientes jovens, com bom PS e sem comorbidades podem se beneficiar de uma segunda etapa com uma nova opção farmacológica ou no caso de uso do pemetrexede primariamente, a repetição da mesma combinação pode ser uma opção para aqueles que responderam bem da primeira vez¹¹.

Embora a radioterapia seja utilizada em diferentes indicações clínicas no tratamento multimodal, há limitada evidência científica que indique precisamente qual é o papel dela no tratamento do MPM¹¹.

Não há nenhum benefício de sobrevida no uso da radioterapia de forma profilática no local onde ocorreu punção, drenagem ou incisão cirúrgica. Enquanto isso, metade dos pacientes apresentam benefício clínico no uso paliativo da radioterapia. O uso mais frequente é para alívio da dor causada pelo tumor, em doses hipofracionadas de 4-5Gy, com dose total de 30-40Gy¹¹.

No tratamento ativo contra a doença, os pacientes que passam por uma EPP com bom PS, bom funcionamento pulmonar e renal podem ser candidatos à irradiação do lado operado. Esse uso da radioterapia reduz a probabilidade de falha local do tratamento multimodal. A dose total deve ser de 50-54Gy em frações diárias de 1,8-2Gy e dose de 60Gy para resíduos de tumor macroscópicos. O uso de radioterapia pós cirurgia de P/D não é usualmente recomendado¹¹.

3.1.5 Avaliação de Tecnologias em Saúde

A inovação tecnológica está presente em todos os aspectos da economia moderna. Um sistema nacional de inovação contém elementos que interagem na produção, difusão e uso de novos conhecimentos economicamente úteis³⁶.

O cuidado da saúde das populações é influenciado, em certo grau, pela inovação oriunda da indústria farmacêutica e o futuro dessa depende da criação, difusão e uso de suas inovações³⁷. Entretanto, os recursos financeiros das populações e dos sistemas de saúde não crescem na mesma velocidade em que surgem novos medicamentos, equipamentos, procedimentos e linhas de cuidado em saúde³⁸.

Os países possuem recursos financeiros limitados e precisam decidir sobre como alocar os recursos de seus sistemas de saúde. A avaliação de tecnologias em saúde existe para que essas decisões levem em conta, de maneira sistemática, a evidência científica relevante de maneira sistemática³⁸.

A Lei 12.401, de 2011, dispõe sobre a incorporação de novas tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde (SUS). A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias é a responsável em assessorar o Ministério da Saúde na tomada de decisões. A grande novidade dessa lei foi a exigência de avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos das novas tecnologias em relação às já incorporadas, além das tradicionais evidências científicas de eficácia e segurança³⁹.

3.1.5.1 Revisões Sistemáticas

O volume de trabalhos científicos publicados cresce constantemente. A velocidade com que novas informações surgem dificulta a atualização constante dos profissionais de saúde. Métodos que sintetizam evidências científicas têm sido desenvolvidos para resumir e tornar possível a tarefa de estar atualizado na prática clínica. A revisão sistemática (RS) é um desses métodos⁵.

Não é incomum que autores de trabalhos de revisão do conhecimento científico disponível de um determinado assunto, cheguem a conclusões diferentes. A RS tem seu preparo seguindo uma metodologia rigorosa para evitar vieses e erros aleatórios, que é detalhada e explicitada no texto⁵. Sendo assim, a RS é superior a uma revisão narrativa tradicional. Todos os passos são expostos cuidadosamente de forma que: a possibilidade da ocorrência de vieses possa ser reduzida, o trabalho possa ser reproduzido por outra pessoa e a metodologia utilizada seja transparente.

Esse tipo de trabalho também pode ser útil para agrupar resultados de ensaios clínicos semelhantes e obter uma medida de efeito única, dando maior certeza estatística para o efeito produzido por uma intervenção de saúde. Esse método estatístico é chamado de metanálise (MA).

Os termos revisão sistemática e metanálise são muitas vezes mal utilizados. Toda MA deveria fazer parte de uma RS, mas nem toda RS possui uma MA.

A RS também se torna útil para demonstrar as lacunas de evidências que indicarão a necessidade de novos estudos com metodologia adequada⁵.

Não deve ser esquecido que a RS, por ser um estudo observacional por natureza, também está sujeita a vieses⁵.

As características-chave de uma RS são: uma pergunta inicial norteadora daquilo que se pretende descobrir, critérios de elegibilidade pré-definidos do tipo de trabalhos científicos que serão buscados na literatura para responder a pergunta, metodologia explícita e reprodutível⁴⁰.

Esse tipo de revisão apresenta algumas etapas para sua execução. Uma busca sistemática por estudos científicos que atendam aos critérios de elegibilidade na literatura indexada, não indexada e até em trabalhos não publicados é o ponto inicial.

Depois disso, os estudos selecionados têm sua qualidade avaliada. Os resultados são sintetizados e apresentados. Chega-se a uma conclusão em relação à pergunta inicial baseada nos resultados obtidos pela metodologia realizada, que é explicitada de forma clara e transparente.

4. Objetivos

4.1. Objetivo Geral

Estabelecer a evidência a cerca da eficácia e segurança dos diferentes esquemas quimioterápicos disponíveis para o tratamento do mesotelioma pleural maligno.

4.2. Objetivos Específicos

1 – Identificar os esquemas terapêuticos utilizados no tratamento do mesotelioma pleural maligno.

2 - Levantar e sintetizar a evidência sobre a eficácia e segurança do tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno em ensaios clínicos randomizados.

5. Aspectos metodológicos

5.1. Pergunta norteadora

Qual o nível de evidência acerca da eficácia e segurança do tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno?

Essa RS investigou ensaios clínicos randomizados de tratamento quimioterápico em pacientes com MPM, virgens desse tipo de tratamento. A pergunta foi estruturada seguindo o acrônimo PICOS. Essa é uma metodologia utilizada para estruturar perguntas focadas, que facilitam o processo de busca por evidências científicas⁴¹.

Cada letra do acrônimo representa um componente da pergunta: P – população de interesse ou doença considerada, I – intervenção ou exposição a ser estudada, C – grupo comparador, O – desfecho(s) relevante(s), S – desenho(s) de estudo(s) escolhido(s).

Podemos ver os elementos da nossa pergunta norteadora, segundo o acrônimo PICOS, no Quadro 2.

QUADRO 2: Elementos da pergunta norteadora segundo o acrônimo PICOS

Elementos da pergunta norteadora	Aplicação para este estudo
P – população de interesse ou doença considerada	Pacientes com mesotelioma pleural maligno virgens de tratamento quimioterápico
I – intervenção ou exposição a ser estudada	Diversos esquemas quimioterápicos
C – grupo comparador	Tratamento de suporte ou paliativo, placebo ou quimioterapia
O – desfecho(s) relevante(s)	Tempo de sobrevida, tempo livre de progressão, resposta tumoral e toxicidade
S – desenho(s) de estudo(s) escolhido(s)	Estudos clínicos randomizados de fase II e III

Fonte: Elaboração própria

A nossa população de interesse são os pacientes com mesotelioma pleural maligno virgens de tratamento quimioterápico. A intervenção são os diversos esquemas quimioterápicos e o grupo comparador podem ser tratamento de suporte ou paliativo, placebo ou quimioterapia. Já os desfechos considerados relevantes são tempo de sobrevida,

tempo livre de progressão, resposta tumoral e toxicidade. E, por fim, o desenho dos estudos desejados são os estudos clínicos randomizados de fase II e III.

5.2. Registro da Revisão Sistemática

A realização dessa RS está registrada no registro de revisões sistemáticas PROSPERO, com o número CRD42014014388. As informações contidas no registro estão disponíveis no endereço eletrônico:

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014014388#.VLM AiZU5DIU

5.3. Critérios de Elegibilidade

Os critérios utilizados para inclusão dos estudos foram:

Tipo de Estudo – ensaios clínicos randomizados de fase II e III que contenham um grupo comparativo reportados em artigos científicos, resumos de congresso ou registros de ensaios clínicos;

Tipo de Participantes - pacientes com MPM virgens de tratamento quimioterápico. Estudos com participantes com outras neoplasias poderiam ser aceitos caso os dados dos desfechos de interesse estivessem separados por neoplasia;

Tipo de Intervenção – poderiam ser aceitos estudos em que a quimioterapia fizesse parte do tratamento multimodal ou em combinação com cirurgia apenas, radioterapia apenas ou que a quimioterapia fosse utilizada como tratamento exclusivo. Também seriam aceitos estudos em que a quimioterapia fosse combinada com imunoterapias, como interleucina, interferon, etc, desde que o foco do estudo esteja na quimioterapia.

Os critérios utilizados para exclusão dos estudos foram: outros tipos de estudos, estudos clínicos com pacientes não virgens de tratamento quimioterápico, que não possuíssem um grupo controle comparativo (ensaios não randomizados), editoriais, cartas, etc, estudos que tivessem pacientes com mesotelioma peritoneal na população estudada.

5.4. Busca e Seleção

As bases bibliográficas utilizadas para a busca de registros de estudos foram Cochrane Controlled Trials Register, Lilacs, Medline (via Pubmed), Scopus e Web of Science. A definição da estratégia de busca nas bases bibliográficas foi realizada com o auxílio de uma bibliotecária treinada, entre maio e junho de 2014. O último dia em que essas bases foram pesquisadas foi 08/09/2014. Essa estratégia está descrita no Anexo 2.

Foram utilizados filtros para recuperação de ensaios clínicos. Não foi delimitado um período de tempo inicial para a recuperação das referências. Os idiomas adotados nessa revisão sistemática foram português, inglês, espanhol e francês.

Além disso, foram revisadas as referências bibliográficas de outras revisões sistemáticas e de diretrizes clínicas como forma de busca de novos artigos que se encaixassem nos critérios de elegibilidade^{42,43,44,32,45,28,8,2,46,47}. Buscaram-se também referências de estudos em anais de congressos recuperados nas bases bibliográficas e no registro de ensaios clínicos *clinicaltrials.gov*.

Foram utilizados termos como “*Mesothelioma*”, “*Pleural Neoplasms*”, “*Pleural cancer*”, “*drug therapy*”, “*antineoplastic agents*”, “*chemotherapy*”, “*randomized controlled trial*”, “*controlled clinical trial*”, “*random allocation*”, etc.

O manuseio das citações encontradas foi feito em *software* gerenciador de referências (*EndNote*). Nele foram eliminadas as duplicatas de referências. As referências correspondentes a anais de congressos científicos tiveram suas referências bibliográficas examinadas em busca de estudos que contemplassem os critérios de elegibilidade.

A seleção de estudos foi realizada por dois revisores e as divergências foram resolvidas através de consenso. Primeiro, foram examinados os títulos e os resumos. Em uma segunda etapa, foi realizada a leitura dos textos. Uma ficha de seleção, apresentada no Anexo 3, foi utilizada para auxiliar os revisores.

5.5. Extração de Dados

Foi desenvolvido formulário específico para extração dos dados e instrutivo para seu preenchimento. Ambos podem ser vistos no Anexo 4. Eles foram aperfeiçoados através de um ensaio piloto realizado com oito estudos tirados das referências selecionados para leitura de resumos.

Foram coletadas diversas informações dos estudos. Primeiramente, informações básicas como autores, ano de publicação, intervenção, comparador e desfechos reportados. As características do estudo, como número de participantes, tipo histológico, estadio da doença, extensão e acesso ao tumor, número de centros de pesquisa e países envolvidos, tempo médio de diagnóstico, tempo médio de seguimento e as perdas de seguimento.

Já no que diz respeito às características dos participantes, informações como idade, sexo, raça, *performance status* e tempo de duração dos sintomas foram extraídas caso estivessem presentes. Sobre o tratamento que os participantes tiveram acesso, as informações coletadas foram a finalidade da quimioterapia, tratamento multimodal, tratamento anterior e terapia concomitante.

Por fim, as definições de cada desfecho segundo os autores dos estudos foram extraídas e comparadas, além dos resultados para os desfechos de interesse e a toxicidade dos esquemas terapêuticos.

5.6. Análise dos Estudos Encontrados

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada com o auxílio da ferramenta CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). Essa avaliação foi realizada por duas pessoas separadamente e as divergências resolvidas através de consenso.

Os diferentes esquemas terapêuticos encontrados foram listados com os resultados médios dos desfechos, com os intervalos de confiança, da forma que eles se encontravam relatados nos respectivos estudos. Não foi realizada metanálise por se tratarem de esquemas terapêuticos diversos com grupo controle também diversos.

Para os desfechos resposta tumoral, tempo livre de progressão e tempo de sobrevida foram construídos gráficos *forest plot* representando as diferenças médias padronizadas

entre as intervenções e seus grupos controle correspondentes com intervalo de confiança de 95%.

Quando não havia dados suficientes para calcular o desvio padrão das médias de um desfecho em um determinado estudo, adotou-se a média dos desvios padrões dos outros estudos presentes na mesma análise. Essa possibilidade é discutida na seção 16.1.3.1 do *handbook* para revisões sistemáticas de intervenções da Cochrane⁴⁰.

Para a toxicidade, foram construídos gráficos *forest plot* representando as diferenças de risco entre as intervenções e seus grupos controles também com intervalo de confiança de 95%. Todos os gráficos foram feitos com o auxílio do programa *Stata Special Edition*® versão 12.0.

6. Resultados

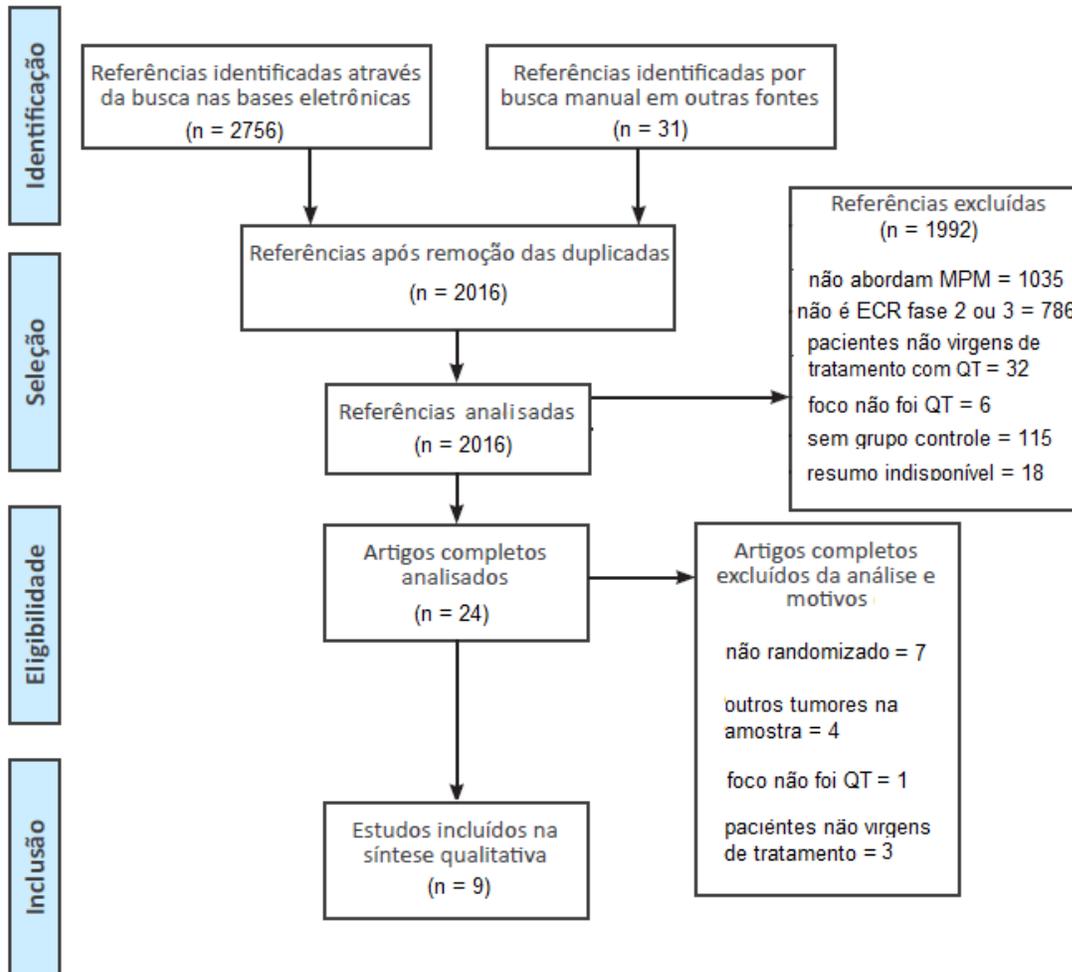
6.1. Seleção dos Estudos

Um total de nove estudos envolvendo treze esquemas terapêuticos preencheram os critérios para inclusão nesta revisão. A estratégia de busca nas bases bibliográficas eletrônicas resultou em um total de 2756 referências. Foram recuperadas mais 31 referências provenientes da busca em referências bibliográficas de outras revisões sistemáticas, diretrizes clínicas, anais de congressos e no registro de ensaios clínicos *clinicaltrials.gov*.

Após a eliminação de duplicatas, restaram 2016 referências. Dessas, 1992 foram excluídas porque claramente não se enquadravam nos critérios de elegibilidade. Foram examinados de forma mais detalhada os textos completos das 24 referências restantes. Foram excluídas quinze referências: sete não eram estudos randomizados; quatro apresentavam não apenas mesotelioma pleural maligno e os dados não se encontravam separados; uma tratava-se de estudo não comparativo e em três os pacientes não eram virgens de tratamento quimioterápico.

A lista dos textos completos lidos que foram excluídos desta revisão sistemática, com os motivos, se encontra no Anexo 5. O fluxograma das etapas de seleção de referências se encontra na Figura 1.

FIGURA 1 – Fluxograma das Etapas de Seleção de Referências sobre o Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



MPM – Mesotelioma Pleural Maligno, ECR – Ensaio Clínico Randomizado, QT – Quimioterapia. Fonte – Elaboração própria.

6.2. Características dos Estudos

Foram selecionadas algumas características relevantes dos estudos. Na Tabela 1 estão as características referentes aos estudos: o período de realização do estudo, quais foram os grupos intervenções, controles e os desfechos medidos.

Os estudos foram publicados entre 2000 e 2014. Quatro foram publicados entre 2012 e 2014^{48,49,50,51}, um estudo ainda inconcluso teve resultados parciais publicados em 2010⁵³. Os demais foram publicados em 2008²⁹, 2005³, 2003⁴, e 2000⁵².

Foram incluídos treze esquemas terapêuticos. Três são monoterapias: cisplatina, carboplatina e vinorelbina. Os outros dez são combinações de fármacos: cisplatina + raltitrexede, cisplatina + gemcitabina, cisplatina + pemetrexede, cisplatina + etoposídeo, gemcitabina + pemetrexede, carboplatina + pemetrexede, cisplatina + pemetrexede + CBP501, cisplatina + pemetrexede + axitinib, cisplatina + pemetrexede + bevacizumabe e cisplatina + mitomicina + vimblastina.

Quanto aos desfechos, os nove reportaram a resposta tumoral de maneira apropriada^{48,49,50,51,3,4,52,53}, seis o tempo livre de progressão^{48,50,51,29,3,4}, oito o tempo de sobrevivência^{48,49,50,51,29,3,4,52} e oito a toxicidade^{48,49,50,51,29,3,4,53}.

A maior parte dos estudos foi multicêntrico, seis no total^{50,51,29,3,4,53}. Três estudos foram realizados em um único centro de pesquisas^{48,49,52}. Em oito estudos, a finalidade da quimioterapia foi paliativa. Apenas em um a quimioterapia teve a finalidade neoadjuvante⁴⁸.

TABELA 1 – Características referentes aos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno

Autor, Ano (Ref)	Período	Intervenção	Controle	Desfechos
Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	2009-2012	Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Cisplatina + Pemetrexede	Tempo de Sobrevida, Tempo Livre de Progressão, Resposta Tumoral e Toxicidade
Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	2008-2011	Cisplatina + Gemcitabina	Carboplatina + Pemetrexede	Tempo de Sobrevida, Resposta Tumoral e Toxicidade
Hanna <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	2005-2011	Gemcitabina + Pemetrexede	Carboplatina + Pemetrexede	Tempo de Sobrevida, Tempo Livre de Progressão, Resposta Tumoral e Toxicidade
Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	2008-2011	Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Cisplatina + Pemetrexede	Tempo de Sobrevida, Tempo Livre de Progressão, Resposta Tumoral e Toxicidade
Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	2001-2006	Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina + Cuidados de suporte ou Vinorelbina + Cuidados de suporte	Cuidados de suporte	Tempo de Sobrevida, Tempo Livre de Progressão e Toxicidade

TABELA 1 – Características referentes aos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno - Continuação

Autor, Ano (Ref)	Período	Intervenção	Controle	Desfechos
van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	2000-2004	Cisplatina + Raltitrexede	Cisplatina	Tempo de Sobrevida, Tempo Livre de Progressão, Resposta Tumoral e Toxicidade
Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	1999-2001	Cisplatina + Pemetrexede	Cisplatina	Tempo de Sobrevida, Tempo Livre de Progressão, Resposta Tumoral e Toxicidade
White <i>et al</i> , 2000 ⁵²	1994-1997	Cisplatina + Etoposídeo	Carboplatina	Tempo de Sobrevida e Resposta Tumoral
Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	2008-2014	Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Cisplatina + Pemetrexede	Resposta Tumoral e Toxicidade

Ref – Número da referência bibliográfica.

Fonte – Elaboração própria

Na Tabela 2 estão as características referentes aos participantes: os critérios de inclusão, o tempo (em meses) do acompanhamento, o número de participantes, sua mediana de idade, a proporção dos participantes dos estudos em relação ao *performance status* e o tipo histológico do tumor.

Em relação aos critérios de inclusão, quatro elegeram apenas casos comprovados de MPM^{49,50,3,53} enquanto que um aceitou também casos suspeitos⁴⁸. Em cinco estudos, apenas os participantes que não tinham possibilidade de realizar cirurgia (tumor irrecorrível) eram elegíveis^{49,50,51,4,53} enquanto que um estudo aceitou pacientes que poderiam vir a realizar cirurgia⁴⁸. Em quatro estudos, eram elegíveis os pacientes com *performance status* variando apenas entre 0 e 2 na escala ECOG^{51,29,3,53}, enquanto que um estudo aceitou apenas pacientes com boa condição física, com escore variando entre 0 e 1⁵⁰ e o estudo mais antigo usou outra escala, a de Karnofsky, para eleger os participantes de acordo com a condição física⁵².

Seis estudos declararam o tempo médio de acompanhamento dos participantes. Esses períodos variaram bastante. Em um estudo, o tempo foi de 36,4 meses²⁹; em outro 24 meses³; em dois estudos, o tempo foi de 18 meses^{48,49}, um estudo teve o período de 10 meses⁴ e aquele estudo que publicou apenas resultados parciais, 6 meses⁵³.

Os nove estudos recrutaram um total de 1412 participantes. Cinco estudos tiveram entre 25 a 65 participantes^{48,49,50,51,52}. Um estudo teve 111 participantes⁵³, outro 250³ e outros dois mais de 400^{29,4}.

A mediana de idade dos participantes variou de 56 a 71 anos. Três estudos tiveram a mediana menor que 60 anos^{49,3,52} enquanto que, em apenas um, a mediana ficou acima de 70 anos⁵⁰. Em relação à condição física dos participantes, quatro estudos reuniram participantes em melhores condições: com maiores proporções de *performance status* 0 e 1^{48,50,51,53}.

Sete estudos declararam a proporção de tipos histológicos dos tumores nas suas populações. Todos eles tiveram o tipo epitelial, menos grave, em maiores proporções. A variação foi de 68 a 81% dos participantes. Dois estudos tiveram menos que 70% dos participantes com esse tipo histológico^{3,4} enquanto que outros dois mais de 80%^{48,53}.

TABELA 2 – Características referentes aos Participantes dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno

Autor, Ano (Ref)	Critério Inclusão	Tempo Médio de Acompanhamento (Meses)	Nº Pacientes (N)	Idade Mediana (Faixa)	Performance status	Histologia
Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	Sem quimioterapia prévia, MPM suspeito ou comprovado, com possibilidade de cirurgia	18	32	61 (35-75)	0/1 = 94%, 2 = 6%	Ep = 81%, Out = 19%
Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	Sem quimioterapia prévia, MPM comprovado por histologia, tumor irreseccável	18 (6-30)	40	57 (28-74)	0 = 15%, 1 = 68%, 2 = 17%	Ep = 70%, Bi = 30%
Hanna <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	MPM comprovado histológico ou citológico, lesão mensurável ou acessível, <i>Performance status</i> 0-1, tumor irreseccável, função hematológica, hepática e renal normais	-	32	71 (53-80)	0/1 = 100%	-

TABELA 2 – Características referentes aos Participantes dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno - Continuação

Autor, Ano (Ref)	Critério Inclusão	Tempo Médio de Acompanhamento (Meses)	Nº Pacientes (N)	Idade Mediana (Faixa)	Performance status	Histologia
Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	Lesão mensurável, Performance status 0-2, Sem quimioterapia prévia, tumor irressecável	-	65	65 (35-84)	0 = 32%, 1 = 63%, 2 = 5%	Ep = 71%, Sar = 17%, Bi = 12%
Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	Performance status 0-2, sem quimioterapia prévia, contagem de células sanguíneas normais, clearance de creatinina maior que 50ml/min.	36,4	409	65 (46-85)	0 = 23%, 1 = 63%, 2 = 14%	Ep = 73%, Bi = 10% , Out = 17%
van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	Performance status 0-2, sem quimioterapia prévia, MPM comprovado por histologia, função hematológica, renal e hepática adequadas	24	250	58 (19-80)	0 = 25%, 1 = 62%, 2 = 13%	Ep = 68%, Sar = 5%, Bi = 19%, Des = 8%
Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	Sem quimioterapia prévia, tumor irressecável	10,0	448	61 (19-85)	100/90 = 32%, 80 = 31%, 70 = 37%	Ep = 68%, Sar = 10%, Bi = 16%, Des = 6%

TABELA 2 – Características referentes aos Participantes dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno - Continuação

Autor, Ano (Ref)	Critério Inclusão	Tempo Médio de Acompanhamento (Meses)	Nº Pacientes (N)	Idade Mediana (Faixa)	Performance Status	Histologia
White <i>et al</i> , 2000 ⁵²	Performance status ≥ 50 na escala Karnofsky, sem quimioterapia prévia, lesões mensuráveis ou acessíveis, clearance de creatinina ≥ 50 ml/min, medula óssea e função hepática normais	-	25	56 (28-72)	$\geq 80 = 36\%$, 60-70 = 36%, 50 = 28%	-
Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	Performance status 0-2, sem quimioterapia prévia, MPM comprovado por histologia, tumor irressecável, sem trombose ou sangramentos	6	111	64,3 (34,7-75,5)	0 = 44%, 1 = 51%, 5%	2 = Ep = 81%, Sar + Bi = 19%

Ref – Número da referência bibliográfica, N^o – Número, quimio – Quimioterapia, MPM – Mesotelioma pleural maligno, Ep – Epitelial, Bi - Bifásico, Sar – Sarcomatóide, Out – Outros, Des – Desconhecido. Fonte – Elaboração própria

6.3. Avaliação da Qualidade dos Estudos

Os formulários de avaliação da qualidade dos estudos, realizada com o auxílio da ferramenta CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), podem ser vistos no Anexo 6. Uma síntese dessa avaliação pode ser vista na figura 2.

FIGURA 2 – Síntese da Avaliação da Qualidade dos Estudos

	Habib 2013	Krug 2014	Muers 2008	Van Meerbeeck 2005	Vogelzang 2003	White 2000
Processo de Randomização	●-	●?	●+	●?	●?	●-
Sigilo de Alocação	●-	●-	●-	●-	●-	●-
Mascaramento	●?	●-	●-	●-	●-	●-
Análise por Intenção de Tratar	●-	●+	●+	●+	●+	●-
Perdas durante o Estudo	●-	●+	●+	●+	●+	●?

Cores: Verde – Realizado(a), Vermelha – Não Realizado(a) e Amarela – Não Está Claro. Fonte – Elaboração própria.

Dos nove estudos incluídos nessa revisão, seis foram publicados como artigos completos^{49,51,29,3,4,52}, dois tiveram apenas os resumos apresentados em congressos^{48,53} e um foi obtido através do registro no *clinicaltrials.gov*⁵⁰. A ferramenta utilizada para avaliação da qualidade dos estudos foi aplicada apenas aos artigos completos.

Em relação à metodologia dos estudos, apenas um estudo detalhou o processo de randomização e o sigilo na alocação dos participantes²⁹. Esse detalhamento é importante, pois a palavra randomizado é muitas vezes utilizada de forma inapropriada, para descrever métodos não aleatórios. Estudos nos quais a sequência de alocação dos participantes não foi ocultada de forma apropriada e resultam em estimativas maiores de efeitos das intervenções, quando comparados com aqueles que reportam o sigilo da alocação de forma adequada⁵².

Nenhum estudo foi realizado como duplo ou triplo cego. Os participantes, os profissionais que atuam no cuidado, os que coletam os dados, bem como aqueles que analisam os dados podem introduzir vieses a um estudo. Por isso, é necessário detalhar se o uso da intervenção e controle ocorreu com mascaramento para esses atores, bem como a análise dos resultados⁵².

O fluxo dos participantes e as perdas foram descritos de forma clara em quatro estudos^{51,29,3,4}. Como participantes que deixam um estudo após terem sido alocados em um dos grupos normalmente não são uma representação de todos os participantes, pode ocorrer um desequilíbrio entre os grupos intervenção e controle⁵².

Esses mesmos quatro estudos foram os que analisaram os resultados por intenção de tratar. Isso quer dizer que os participantes foram analisados nos grupos em que foram originalmente alocados. A análise por intenção de tratar evita a ocorrência de vieses associados à perda não aleatória de participantes em um estudo⁵².

6.4. Resultados Individuais dos Estudos

Podemos ver os esquemas terapêuticos encontrados, bem como os resultados dos desfechos resposta tumoral, tempo livre de progressão e tempo de sobrevida nas Tabelas 3 e 4.

A Tabela 3 demonstra as diferentes formas em que foram relatadas as respostas tumorais nos estudos. A soma dos participantes que tiveram resposta completa e resposta parcial à quimioterapia é a taxa de resposta objetiva. Os esquemas terapêuticos que se destacaram com taxas acima de 30% foram: cisplatina + gemcitabina - 47,6%⁴⁹; cisplatina + pemetrexede - 41,3% (Intervalo de Confiança de 95% [95% IC] 34,8-48,1)⁴; carboplatina + pemetrexede - 78,9%⁴⁹; cisplatina + pemetrexede + CBP501 - 31% (95% IC 17,0-47,6)⁵¹; cisplatina + pemetrexede + axitinib - 35%⁴⁸; cisplatina + pemetrexede + bevacizumabe - 47%⁵³.

A soma dos participantes com resposta objetiva e dos que tiveram a doença estabilizada pela quimioterapia compõem a taxa de controle da doença. Os esquemas terapêuticos que se destacaram com taxas acima de 80% foram: cisplatina + gemcitabina - 90,5%⁴⁹; carboplatina + pemetrexede - 84,2%⁴⁹ e 94%⁵⁰.

TABELA 3 – Resposta Tumoral nos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Resposta: RC/RP/RG/DE	Critério	TRO	TCD
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	103	0/14/-/56	Recist	13,6% (95% IC 7,0-20,2)	68%
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	Recist Modificado	16,7% (95% IC 12,0-22,2)	-
Carboplatina	White <i>et al</i> , 2000 ⁹	12	0/0/-/7	OMS	0%	58%
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	56	-	Recist Modificado	16%	75%
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	110	2/24/-/58	Recist	23,6% (95% IC 15,7-31,6)	76%
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	0/10/-/9	Recist Modificado	47,6%	90,5%
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	20	0/2/-/10	Recist Modificado	10% (95% IC 1,2-31,7)	60% (95% IC 36,1-80,9)
Cisplatina + Pemetrexede	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	27%	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	226	-	Recist Modificado	41,3% (95% IC 34,8-48,1)	-
Cisplatina + Etoposídeo	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	-	Recist Modificado	-	43%
	White <i>et al</i> , 2000 ⁵²	13	0/1/-/4	OMS	8%	39%
Gemcitabina + Pemetrexede	Hanna <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	13	0/0/0/6	Recist	0% (90% IC 0-20,6)	46%

TABELA 3 – Resposta Tumoral nos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno - Continuação

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Resposta: RC/RP/RG/DE	Critério	TRO	TCD
Carboplatina + Pemetrexede	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	1/14/-/1	Recist Modificado	78,9%	84,2%
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	16	0/3/0/7	Recist	18,8% (90% IC 5,4-41,7)	94%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	39	0/12/-/15	Recist Modificado	31% (95% IC 17,0-47,6)	69% (95% IC 52,4-83)
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	35%	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	34	1/15/-/9	Recist Modificado	47%	74%
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	84	-	Recist Modificado	10%	72%

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes, RC – Resposta Completa, RP – Resposta Parcial, RG – Regressão, DE – Doença estabilizada, Recist - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, OMS – Organização Mundial da Saúde, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%, TRO – Taxa de Resposta Objetiva, compreende Resposta Total e Parcial à Quimioterapia, TCD – Taxa de Controle da Doença, compreende TRO e aqueles que tiveram a Doença Estabilizada. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 4 demonstra os desfechos tempo livre de progressão e tempo de sobrevida, em meses. Em relação ao primeiro, os esquemas terapêuticos que se destacaram com tempos acima de cinco meses foram: vinorelbina – 6,2²⁹; cisplatina + raltitrexede – 5,3 (95% IC 4,6-6,6)³; cisplatina + pemetrexede – 8,3⁴⁸ e 5,7⁴; cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 5,1 (95% IC 3,9-6,5)⁵¹; cisplatina + pemetrexede + axitinib – 8⁴⁸; cisplatina + mitomicina + vinblastina – 5,1²⁹.

No tempo de sobrevida, os esquemas terapêuticos que se destacaram com tempos acima de onze meses foram: cisplatina + raltitrexede – 11,4 (95% IC 10,1-15)³; cisplatina + pemetrexede – 12,8 (95% IC 6,5-16,1)⁵¹, 18⁴⁸ e 12,1 (95% IC 10,0-14,4)⁴; carboplatina + pemetrexede – 13,0 (95% IC 5,6-21,9)⁵⁰; cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 13,3 (95% IC 9,2-16,3)⁵¹; cisplatina + pemetrexede + axitinib – 17⁴⁸.

TABELA 4 – Tempo Livre de Progressão e Tempo de Sobrevida nos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	TLP (IC 95%) (Meses)	Pacientes (N)	Sobrevida (IC 95%) (Meses)
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	124	4,0 (3,0-5,0)	124	8,8 (7,8-10,8)
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	3,9	222	9,3 (7,8-10,7)
Carboplatina	White <i>et al</i> , 2000 ⁵²	-	-	12	5,1
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	136	6,2	136	9,5 (7,5-12,1)
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	126	5,3 (4,6-6,6)	126	11,4 (10,1-15)
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	-	-	21	Sobrevida há 1,5 anos: 41%
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	3,4 (2,5-6,7)	23	12,8 (6,5-16,1)
	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ^{48*}	11	8,3	11	18
Cisplatina + Pemetrexede	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	226	5,7	222	12,1 (10,0-14,4)
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	-	-	-	-
Cisplatina + Etoposídeo	White <i>et al</i> , 2000 ⁵²	-	-	13	4,4
Gemcitabina + Pemetrexede	Hanna <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	13	3,3 (1,6-5,2)	13	6,0 (3,9-14,0)
	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	-	-	19	Sobrevida há 1,5 anos: 57,8%
Carboplatina + Pemetrexede	Hanna <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	16	4,1 (1,7-6,6)	16	13,0 (5,6-21,9)
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	5,1 (3,9-6,5)	40	13,3 (9,2-16,3)
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ^{48*}	20	8	20	17
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	-	-	-	-
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	137	5,1	137	7,7 (6,1-7,9)

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes, TLP – Mediana do Tempo Livre de Progressão em meses, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%, Sobrevida – Tempo de Sobrevida em meses. *Buikhuisen *et al*, 2013⁴⁸ foi o único estudo em que a quimioterapia teve finalidade neoadjuvante. Fonte – Elaboração própria

Em relação à segurança, nas Tabelas 5 a 11 podemos ver os dados de toxicidade em relação a critérios que classificam a gravidade de cada evento em uma escala de 0 a 5, sendo 0 a ausência de toxicidade, 1 e 2 eventos leves, 3 e 4 eventos graves e 5, a morte devida à toxicidade. O estudo de Hanna *et al*⁵⁰ foi o único que registrou a soma de todos os casos dos participantes ao invés de registrar somente o evento mais grave. Sendo assim, a comparação desse estudo com os demais se torna difícil.

A Tabela 5 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos neutropenia, neutropenia febril e leucopenia. Para neutropenia, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi vinorelbina – 36%²⁹ enquanto que os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos graves foram cisplatina + pemetrexede – 46%⁵³, cisplatina + pemetrexede + axitinib – 40%⁴⁸ e cisplatina + pemetrexede + bevacizumabe – 46%⁵³.

Já para neutropenia febril, foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade. Por fim, para leucopenia, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + gemcitabina – 71%⁴⁹ enquanto que o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos graves também foi cisplatina + gemcitabina – 38%⁴⁹.

TABELA 5 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Neutropenia, Neutropenia Febril e Leucopenia

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Grau 5	Neutropenia		Neutropenia Febril		Leucopenia	
				Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	0	-	8%	0%	0%	-	6%
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	0	-	2%	-	0%	-	1%
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	1	36%	-	-	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	0	-	16%	-	1%	-	7%
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	0	-	-	-	-	71%	38%
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	0	-	-	-	-	8%	4%
	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	0	-	9%	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	3	-	27,9%	-	1,8%	-	17,7%
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	0	-	46%	-	3%	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	0	62%	92%	-	-	85%	77%
Gemcitabina + Pemetrexede	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	0	-	-	-	-	42%	16%
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	0	69%	19%	-	-	81%	6%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	1	-	-	-	-	19%	6%
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	0	-	40%	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	35	0	-	46%	-	3%	-	-
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	0	13%	-	-	-	-	-

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes. *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 6 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos anemia, trombocitopenia, fadiga e vômito. Para anemia, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + gemcitabina – 86%⁴⁹ e carboplatina + pemetrexede – 68%⁴⁹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Já para trombocitopenia, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + gemcitabina – 67%⁴⁹ enquanto que o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos graves também foi cisplatina + gemcitabina – 24%⁴⁹.

Para fadiga, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 78%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 78%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Por fim, para vômito, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + pemetrexede – 43%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

TABELA 6 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Anemia, Trombocitopenia, Fadiga e Vômito

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Anemia		Trombocitopenia		Fadiga		Vômito	
			Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	-	2%	-	0%	-	6%	-	7%
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	0%	-	0%	-	9%	-	4%
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	-	3%	-	2%	-	12%	-	13%
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	86%	0%	67%	24%	-	-	-	-
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	39%	4%	-	-	78%	13%	43%	4%
	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	-	4,8%	-	5,8%	-	10,2%	-	13,3%
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	-	-	-	14%	-	16%	-	5%
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	92%	15%	54%	15%	92%	23%	31%	0%
Gemcitabina + Pemetrexede*	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	68%	11%	26%	11%	-	-	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	88%	19%	56%	13%	94%	13%	19%	0%
Carboplatina + Pemetrexede	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	41%	8%	-	-	78%	18%	30%	10%
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	35	-	-	-	3%	-	14%	-	8%
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	-	-	-	-	-	-	-	-

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes. *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 7 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos náusea, náusea/vômito, diarreia e anorexia. Para náusea, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 66%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 69%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Já para náusea e vômito somados (um estudo reportou os eventos adversos dessa forma⁴⁹), o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + gemcitabina – 100%⁴⁹ enquanto que o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos graves também foi cisplatina + gemcitabina – 33%⁴⁹.

Para diarreia, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + gemcitabina – 48%⁴⁹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Por fim, para anorexia, foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

TABELA 7 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Náusea, Náusea/Vômito, Diarreia e Anorexia

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Náusea		Náusea/vômito		Diarreia		Anorexia	
			Todos os graus	Graus 3+4						
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	-	10%	-	-	-	0%	-	2%
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	6%	-	-	-	0%	-	1%
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	-	14%	-	-	-	2%	-	2%
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	-	-	100%	33%	48%	0%	-	-
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	66%	9%	-	-	21%	4%	-	-
	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	-	14,6%	-	-	-	4,4%	-	2,2%
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	-	-	-	-	-	-	-	8%
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	31%	8%	-	-	15%	0%	69%	8%
Carboplatina + Pemetrexede	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	-	-	5%	0%	0%	0%	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	56%	6%	-	-	19%	0%	31%	0%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	69%	8%	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	35	-	-	-	-	-	-	-	0%
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	-	-	-	-	-	-	-	-

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes, *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 8 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos desidratação, rash, neurotoxicidade e aumento de creatinina. Para desidratação, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 26%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 25%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Já para *rash*, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 30%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Para neurotoxicidade e aumento de creatinina, foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

TABELA 8 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Desidratação, Rash, Neurotoxicidade e Aumento de Creatinina

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Desidratação		Rash		Neurotoxicidade		Aumento Creatinina	
			Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	-	-	-	-	-	1%	-	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	0,5%	-	0%	-	-	-	-
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	-	-	-	-	-	2%	-	-
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	-	-	-	-	10%	0%	-	-
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	26%	17%	4%	0%	-	-	13%	0%
	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	-	4%	-	1,3%	-	-	-	-
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	-	-	-	-	-	-	-	0%
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	15,4%	0%	38,5%	0%	23%	8%	46,2%	0%
Gemcitabina + Pemetrexede*	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	-	-	-	-	5%	0%	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	0%	0%	31,3%	0%	13%	6%	18,8%	0%
Carboplatina + Pemetrexede	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	25%	10%	30%	0%	-	-	18%	0%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	25%	10%	30%	0%	-	-	18%	0%
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	35	-	-	-	-	-	-	-	9%
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	-	-	-	-	-	-	-	-

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes, *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 9 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos alopecia, linfopenia, letargia e perda auditiva. Para alopecia, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + gemcitabina – 29%⁴⁹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Já para linfopenia, foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Para letargia, o único estudo que reportou esse evento mostrou que o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi vinorelbina – 45%²⁹ enquanto que para casos graves nenhum participante apresentou toxicidade.

Por fim, para perda auditiva, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + gemcitabina – 43%⁴⁹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

TABELA 9 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Alopecia, Linfopenia, Letargia e Perda Auditiva

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Alopecia		Linfopenia		Letargia		Perda Auditiva	
			Todos os graus	Graus 3+4						
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	-	-	-	-	-	-	-
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	6%	-	-	-	45%	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	29%	0%	-	-	-	-	43%	5%
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	-	-	8%	4%	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	-	-	-	-	-	-	-	-
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	-	-	-	-	-	-	-	-
Gemcitabina + Pemetrexede*	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	15%	0%	8%	0%	-	-	0%	0%
Carboplatina + Pemetrexede	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	16%	0%	-	-	-	-	0%	0%
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	6%	0%	13%	6%	-	-	6%	0%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	-	-	18%	5%	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	35	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	5%	-	-	-	0%	-	-	-

Ref – Número da referência bibliográfica. N – Número de Pacientes, *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 10 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos constipação, diminuição do apetite, dor no peito e dispneia. Para constipação, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 65%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 53%⁵¹ enquanto que para casos graves nenhum participante apresentou toxicidade.

Já para diminuição do apetite, o único estudo que reportou esse evento mostrou que os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 52%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 48%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Para dor no peito, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 26%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 23%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Por fim, para dispneia, os esquemas terapêuticos que apresentaram maiores proporções de casos para todos os graus de toxicidade foram cisplatina + pemetrexede – 35%⁵¹ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 21%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

TABELA 10 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Constipação, Diminuição do Apetite, Dor no Peito e Dispneia

Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Constipação		Diminuição apetite		Dor no peito		Dispneia	
			Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	-	-	-	-	-	-	-
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	-	-	-	-	-	-	-	-
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	65%	0%	52%	0%	26%	4%	35%	0%
	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	-	-	-	-	-	-	-	-
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	37	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	39%	0%	-	-	0%	7,7%	30,8%	0%
Gemcitabina + Pemetrexede*	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	38%	0%	-	-	6,3%	6,3%	25%	0%
Carboplatina + Pemetrexede	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	53%	0%	48%	3%	23%	0%	21%	5%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵³	35	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina										

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes, *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

A Tabela 11 mostra a toxicidade em relação aos eventos adversos tosse, hiperglicemia e hiponatremia. Para tosse, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + pemetrexede – 48%⁵¹ enquanto que para casos graves nenhum participante apresentou toxicidade.

Já para hiperglicemia, o esquema terapêutico que apresentou maior proporção de casos para todos os graus de toxicidade foi cisplatina + pemetrexede + CBP501 – 23%⁵¹ enquanto que para casos graves foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

Por fim, para hiponatremia, foram poucos os participantes que apresentaram toxicidade.

TABELA 11 – Toxicidade dos Esquemas Terapêuticos Encontrados nos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática sobre o Tratamento do Mesotelioma Pleural Maligno: Tosse, Hiperglicemia e Hiponatremia

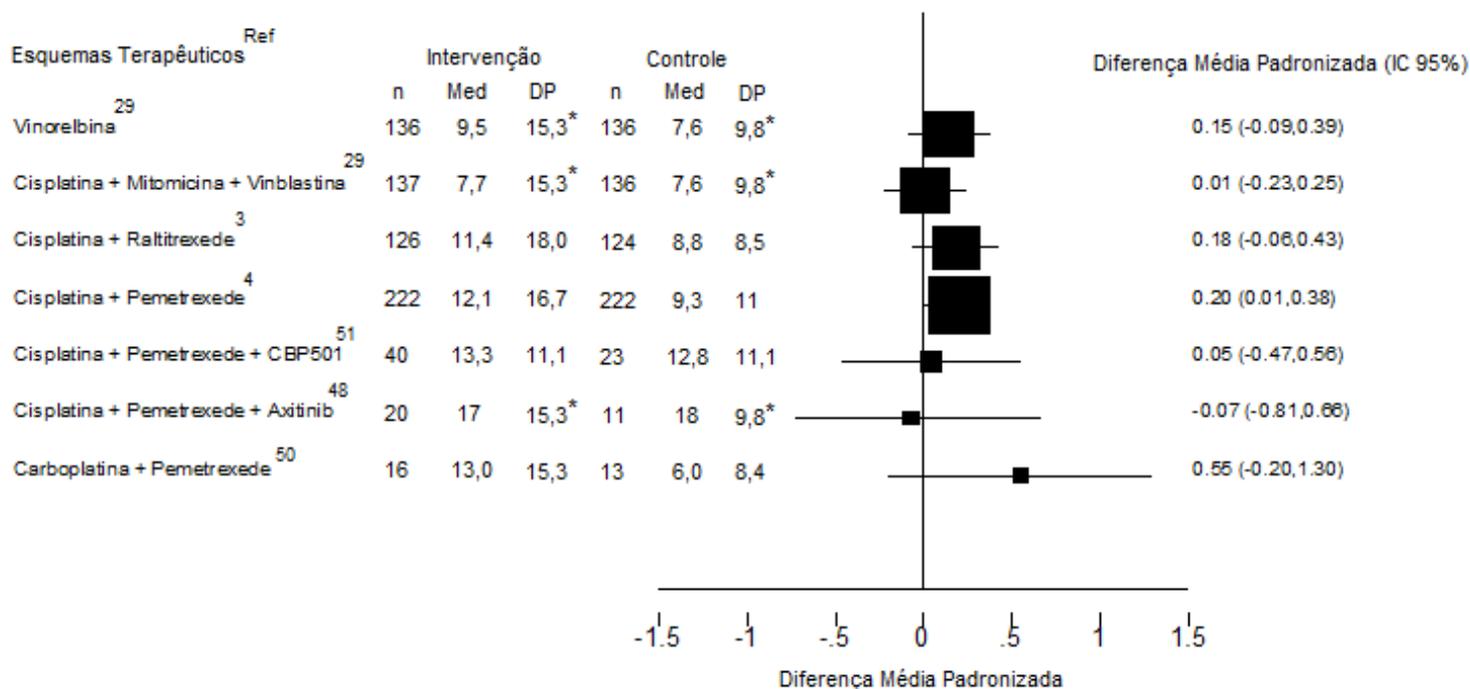
Esquema (ref)	Autor, Data	Pacientes (N)	Tosse		Hiperglicemia		Hiponatremia	
			Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4	Todos os graus	Graus 3+4
Cisplatina	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	122	-	-	-	-	-	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	222	-	-	-	-	-	-
Vinorelbina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	109	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Raltitrexede	van Meerbeeck <i>et al</i> , 2005 ³	125	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Gemcitabina	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	21	-	-	-	-	-	-
	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	23	48%	0%	13%	4%	18%	9%
Cisplatina + Pemetrexede	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	11	-	-	-	-	-	-
	Vogelzang <i>et al</i> , 2003 ⁴	168	-	-	-	-	-	-
	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵¹	37	-	-	-	-	-	-
Gemcitabina + Pemetrexede*	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	13	15,4%	0%	15%	0%	0%	0%
Carboplatina + Pemetrexede	Habib <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹	19	-	-	-	-	-	-
	Hanna <i>et al</i> , 2012 ^{50*}	16	18,8%	0%	25%	0%	6,3%	0%
Cisplatina + Pemetrexede + CBP501	Krug <i>et al</i> , 2014 ⁵¹	40	18%	0%	23%	8%	15%	5%
Cisplatina + Pemetrexede + Axitinib	Buikhuisen <i>et al</i> , 2013 ⁴⁸	20	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Pemetrexede + Bevacizumabe	Zalcman <i>et al</i> , 2010 ⁵¹	35	-	-	-	-	-	-
Cisplatina + Mitomicina + Vinblastina	Muers <i>et al</i> , 2008 ²⁹	117	-	-	-	-	-	-

Ref – Número da referência bibliográfica, N – Número de pacientes, *Hanna *et al*⁵⁰, 2012 foi o único estudo que registrou a soma de todos os casos dos pacientes ao invés de registrar somente o evento mais grave de cada paciente. Fonte – Elaboração própria

Da Figura 3 até a Figura 10, podemos ver a estimativa de efeitos representadas em gráficos de floresta para os desfechos tempo de sobrevida, tempo livre de progressão, resposta tumoral, além dos eventos adversos em leucócitos, neutrófilos, náusea, vômito e fadiga, respectivamente.

A Figura 3 demonstra o desfecho tempo de sobrevida. O único esquema terapêutico que apresentou diferença média padronizada positiva, em relação ao seu grupo controle, sem que a linha que representa o intervalo de confiança tocasse o valor 0 (ausência de superioridade) foi cisplatina + pemetrexede – 0,20 (95% IC 0,01;0,38)⁴. Outros esquemas terapêuticos que se destacaram mas sem alcançarem a significância estatística foram: vinorelbina – 0,15 (95% IC -0,09;0,39)²⁹; cisplatina + raltitrexede – 0,18 (95% IC -0,06;0,43)³ e carboplatina + pemetrexede - 0,55 (95% IC -0,20;1,30)⁵⁰.

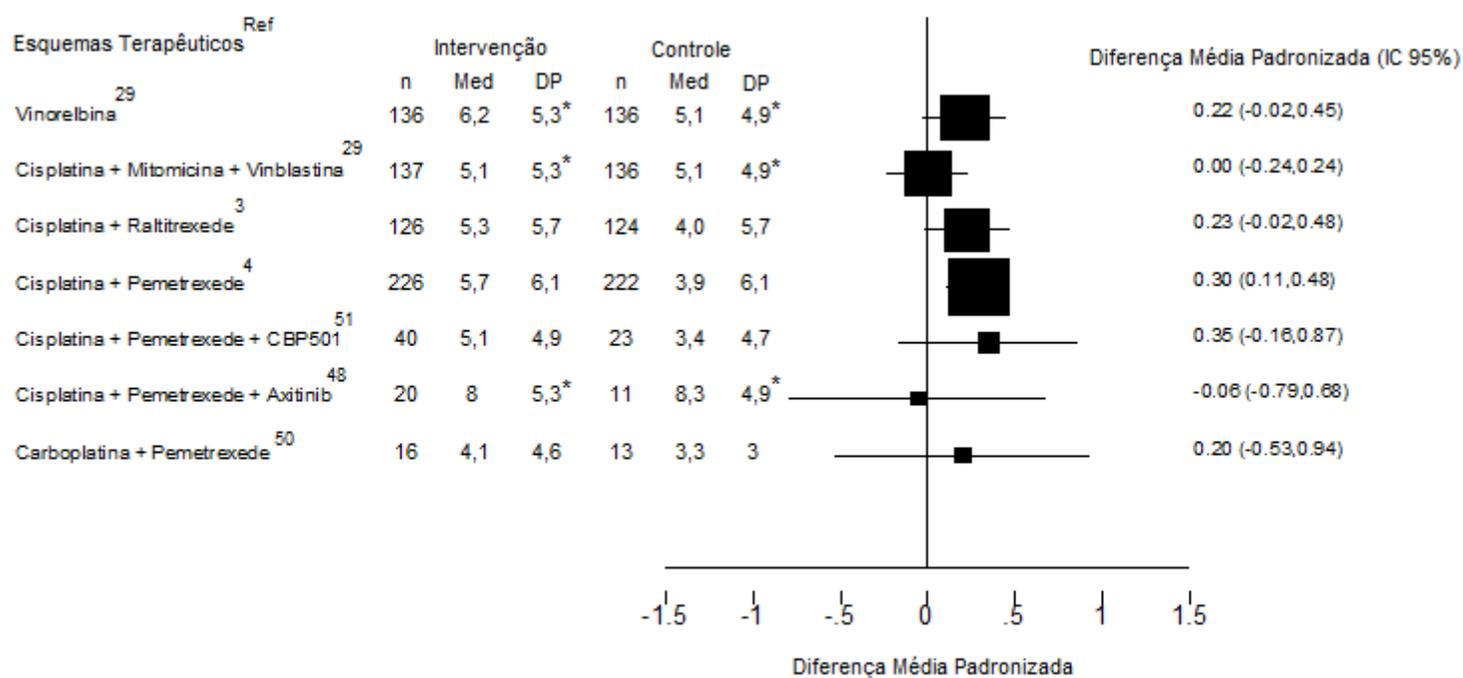
FIGURA 3 – Tempo de Sobrevida em meses dos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes por braço do estudo, Med – Mediana em meses, DP – Desvio Padrão, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. * Valor imputado com a média dos desvios padrões dos outros estudos. Fonte – Elaboração própria.

A Figura 4 demonstra o desfecho tempo livre de progressão. O único esquema terapêutico que apresentou diferença média padronizada positiva, em relação ao seu grupo controle, sem que a linha que representa o intervalo de confiança tocasse o valor 0 foi cisplatina + pemetrexede – 0,30 (95% IC 0,11;0,48)⁴. Outros esquemas terapêuticos que se destacaram mas sem alcançarem a significância estatística foram: vinorelbina – 0,22 (95% IC -0,02;0,45)²⁹; cisplatina + raltitrexede – 0,23 (95% IC -0,02;0,48)³ e cisplatina + pemetrexede + CBP501 - 0,35 (95% IC -0,16;0,87)⁵¹.

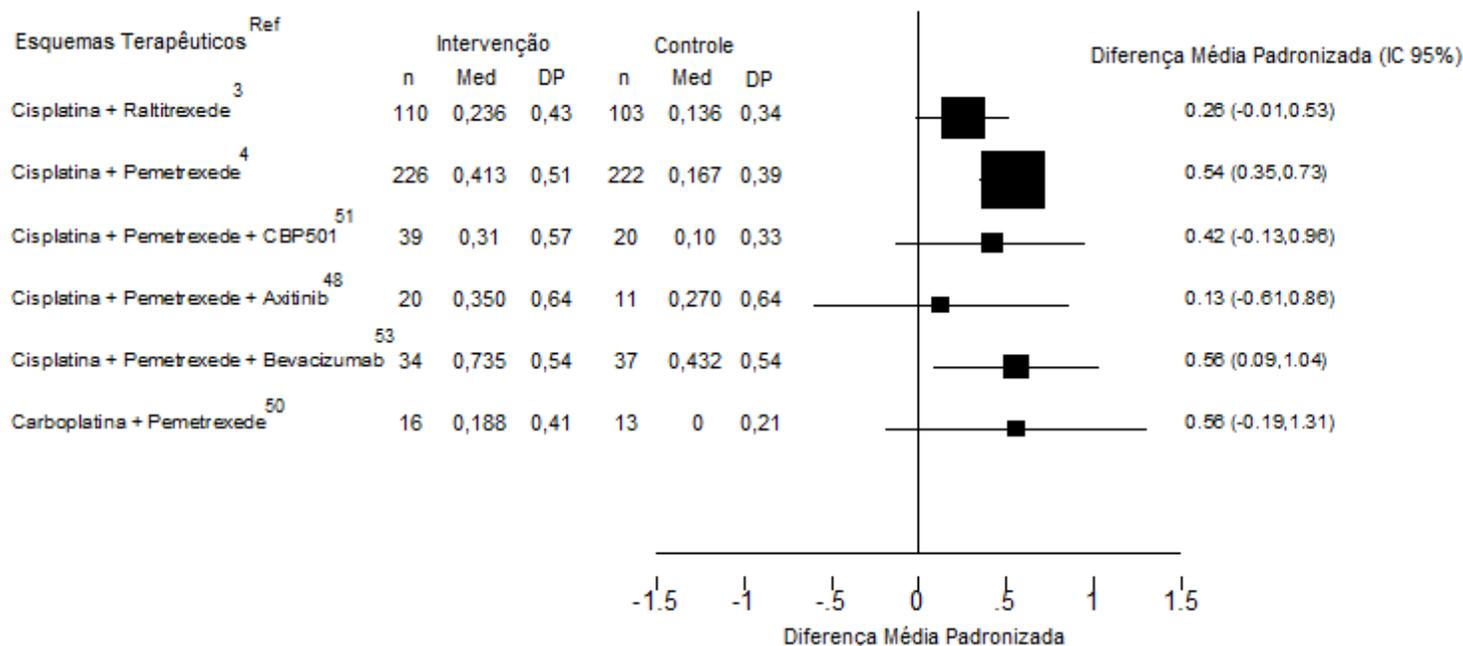
FIGURA 4 – Tempo Livre de Progressão em meses dos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes por braço do estudo, Med – Mediana em meses, DP – Desvio Padrão, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. * Valor imputado com a média dos desvios padrões dos outros estudos. Fonte – Elaboração própria

A Figura 5 demonstra o desfecho resposta tumoral. Os únicos esquemas terapêuticos que apresentaram diferença média padronizada positiva, em relação ao seu grupo controle, sem que a linha que representa o intervalo de confiança tocasse o valor 0 foram cisplatina + pemetrexede – 0,54 (95% IC 0,35;0,73)⁴ e cisplatina + pemetrexede + bevacizumabe – 0,56 (95% IC 0,09;1,04)⁵³. Outros esquemas terapêuticos que se destacaram mas sem alcançarem a significância estatística foram: cisplatina + raltitrexede – 0,26 (95% IC - 0,01;0,53)³; cisplatina + pemetrexede + CBP501 - 0,42 (95% IC -0,13;0,96)⁵¹ e carboplatina + pemetrexede – 0,56 (95% IC -0,19;1,31)⁵⁰.

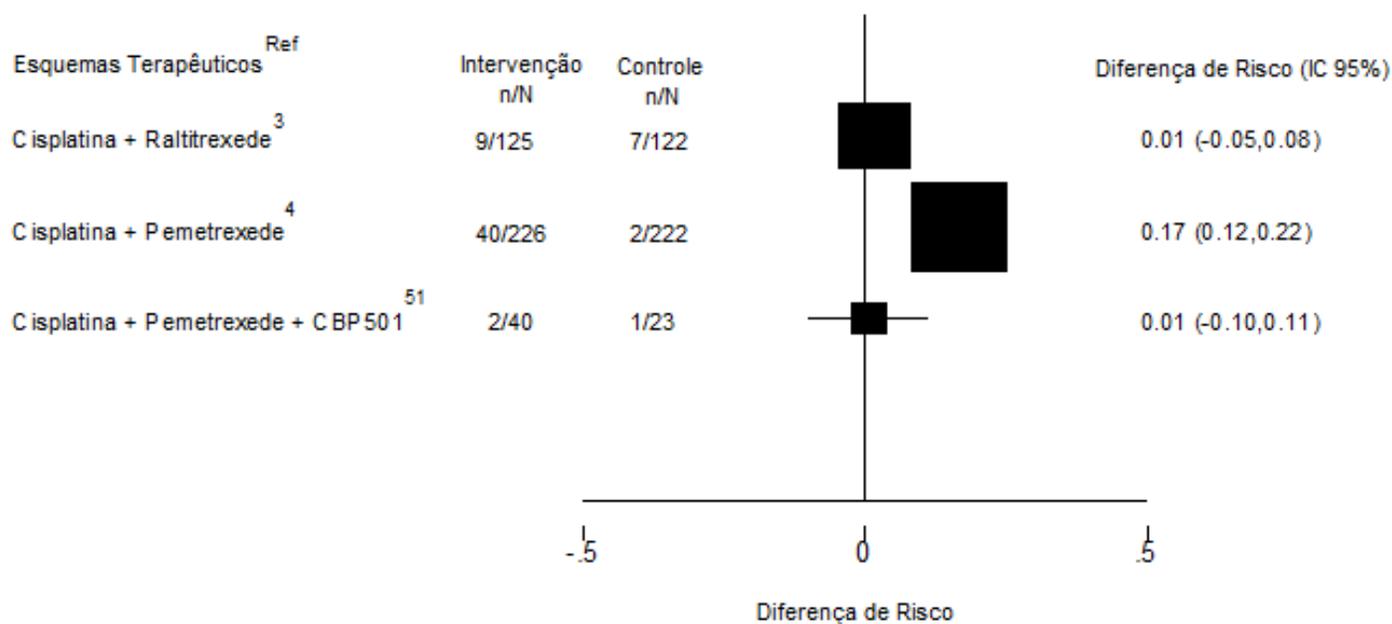
FIGURA 5 – Resposta Tumoral dos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes por braço do estudo, Med – Mediana em meses, DP – Desvio Padrão, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. Fonte – Elaboração própria

A Figura 6 demonstra o evento adverso toxicidade em leucócitos. O único esquema terapêutico que apresentou diferença de risco aumentada, em relação ao seu grupo controle, foi cisplatina + pemetrexede – 0,17 (95% IC 0,12;0,22)⁴.

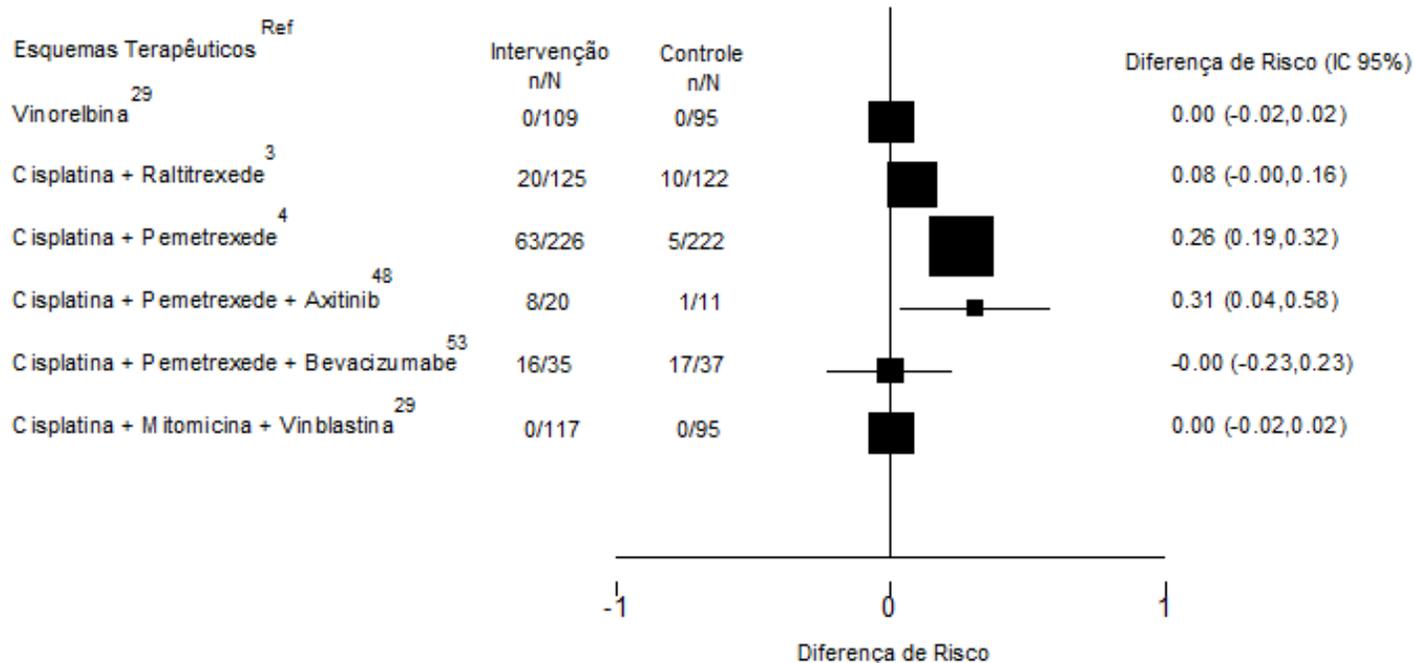
FIGURA 6 – Toxicidade em Leucócitos nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes que apresentaram evento adverso, N – Número total de participantes analisados, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. Fonte – Elaboração própria

A Figura 7 demonstra o evento adverso toxicidade em neutrófilos. Foram três os esquemas terapêuticos que apresentaram diferença de risco aumentada, em relação ao seu grupo controle: cisplatina + pemetrexede + axitinib – 0,31 (95% IC 0,04;0,54)⁴⁸; cisplatina + pemetrexede – 0,26 (95% IC 0,19;0,32)⁴ e cisplatina + raltitrexede – 0,08 (95% IC 0,00;0,16)³;

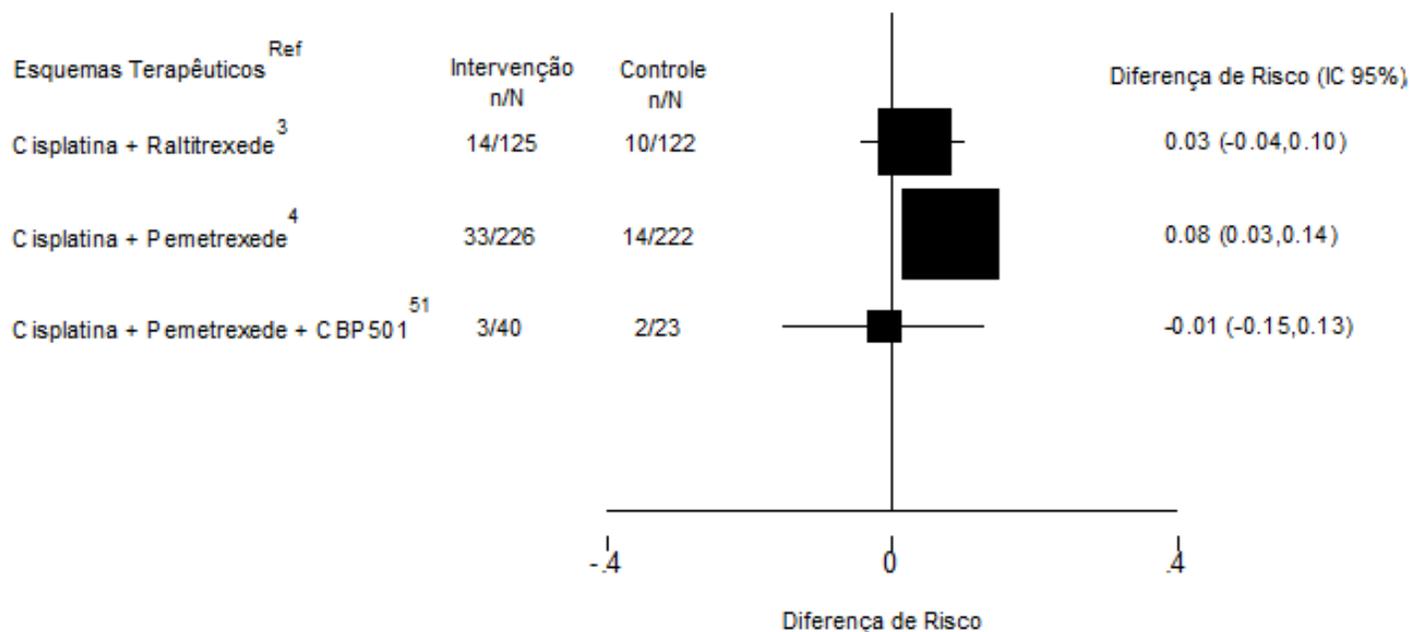
FIGURA 7 – Toxicidade em Neutrófilos nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes que apresentaram evento adverso, N – Número total de participantes analisados, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. Fonte – Elaboração própria

A Figura 8 demonstra a ocorrência do evento adverso náusea. O único esquema terapêutico que apresentou ligeira diferença de risco aumentada, em relação ao seu grupo controle, foi cisplatina + pemetrexede – 0,08 (95% IC 0,03;0,14)⁴.

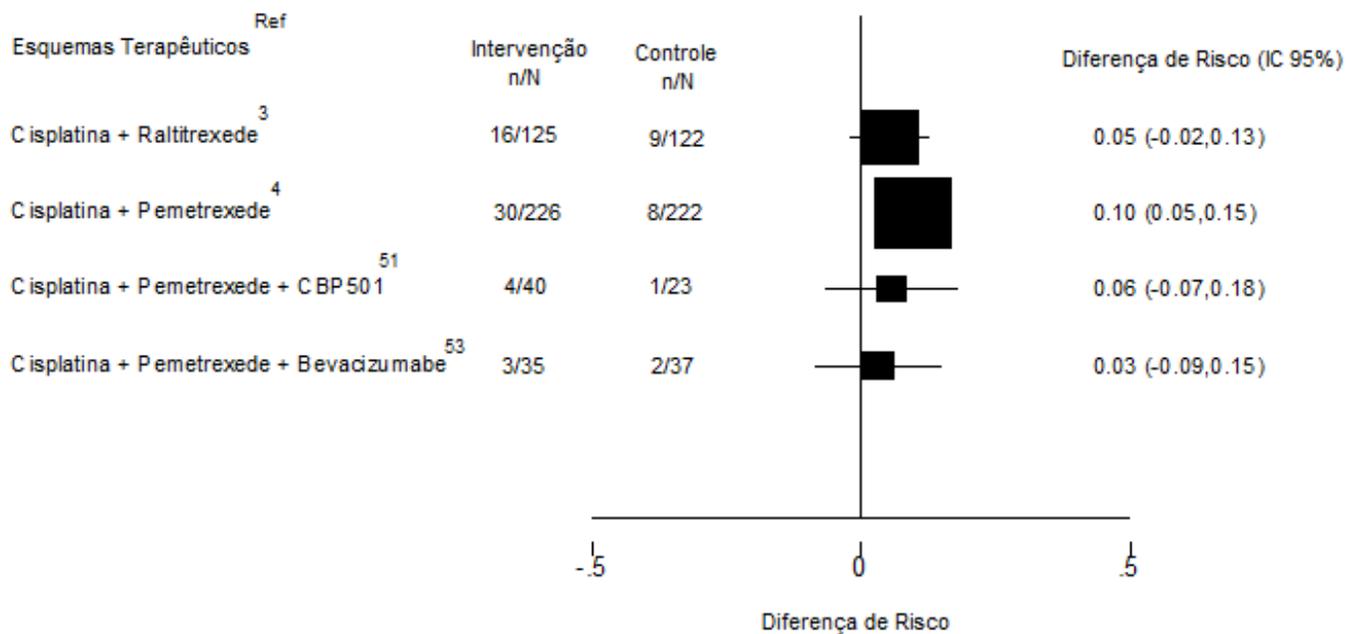
FIGURA 8 - Ocorrência de Náusea nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes que apresentaram evento adverso, N – Número total de participantes analisados, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. Fonte – Elaboração própria

A Figura 9 demonstra a ocorrência do evento adverso vômito. O único esquema terapêutico que apresentou ligeira diferença de risco aumentada, em relação ao seu grupo controle, foi cisplatina + pemetrexede – 0,10 (95% IC 0,05;0,15)⁴.

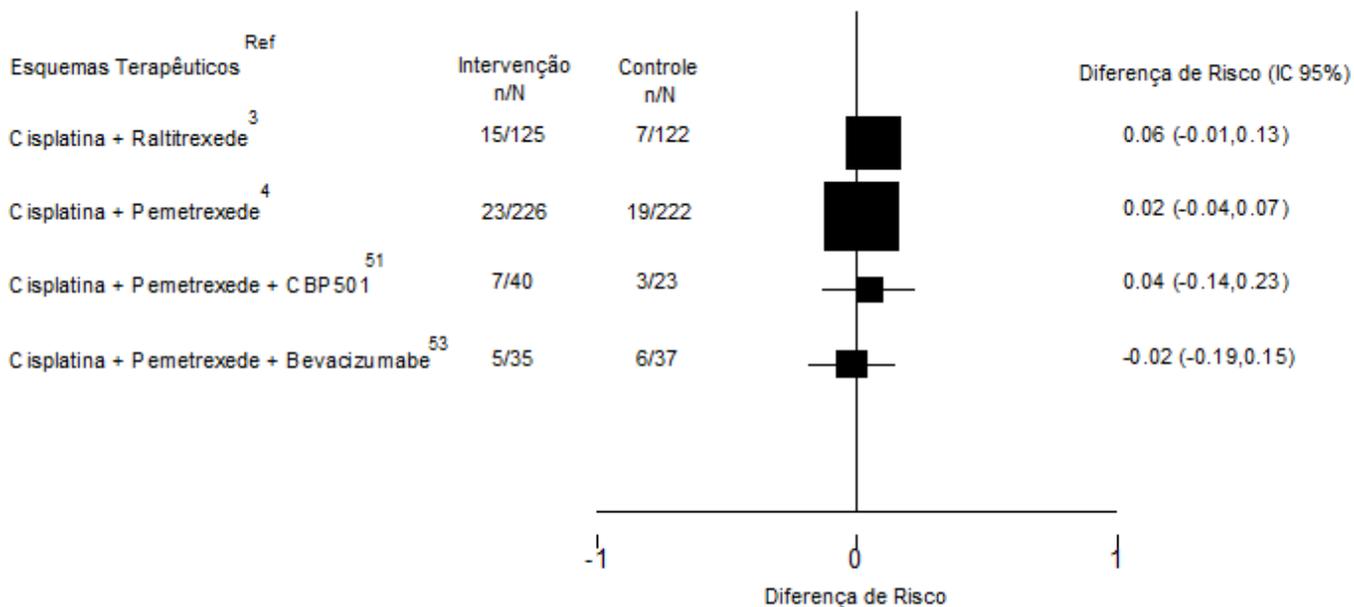
FIGURA 9 - Ocorrência de Vômito nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes que apresentaram evento adverso, N – Número total de participantes analisados, 95% IC – Intervalo de Confiança de 95%. Fonte – Elaboração própria

A Figura 10 demonstra a ocorrência do evento adverso fadiga. Nenhum esquema terapêutico apresentou diferença de risco aumentada com significância estatística, em relação ao seu grupo controle.

FIGURA 10 - Ocorrência de Fadiga nos Esquemas Terapêuticos Encontrados no Tratamento Quimioterápico do Mesotelioma Pleural Maligno



Ref – Número da referência bibliográfica, n – Quantidade de Participantes que apresentaram evento adverso, N – Número total de participantes analisados, IC – Intervalo de Confiança de 95%. Fonte – Elaboração própria

6.5. Síntese dos Resultados

O tempo de sobrevida está disponível em oito estudos, 1301 participantes foram randomizados e 1155 tiveram esse desfecho declarado. Entretanto, Habib *et al*⁴⁹, declararam o desfecho de uma forma diferente, com o percentual de participantes que estavam vivos depois de 18 meses, impossibilitando a comparação com outros estudos.

O tempo livre de progressão está disponível em seis estudos, 1236 participantes foram randomizados e 1094 tiveram o desfecho declarado. A resposta tumoral está disponível em todos os nove estudos. Ela foi avaliada segundo três critérios diferentes: OMS (Organização Mundial de Saúde), Recist (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) e Recist modificado. Dos 1412 participantes randomizados, 1056 tiveram a resposta tumoral reportada.

Em relação à toxicidade, White *et al*⁵², não relataram dados de toxicidade separados para os participantes com MPM. Nos outros oito estudos, dos 1387 participantes randomizados, 1098 foram rastreados para toxicidade. Ocorreram cinco mortes devido à toxicidade (grau 5 de toxicidade, ver tabela 5).

Devido à diferença nos desenhos dos estudos, características dos participantes, intervenções e nos critérios de aferição dos desfechos, não foi possível realizar metanálise. Assim, foi dado foco à síntese qualitativa dos resultados.

Dos treze esquemas quimioterápicos incluídos, alguns foram grupos controle em estudos, outros grupo intervenção e o esquema cisplatina + pemetrexede desempenhou os dois papéis, sendo testado em quatro estudos diferentes.

Os gráficos de floresta dos três desfechos de eficácia e também os de toxicidade nos ajudam a fazermos comparações usando as estimativas de efeito como parâmetro. Em relação à eficácia, o único esquema quimioterápico que se apresenta superior ao seu comparador com significância estatística (o intervalo de confiança da diferença média padronizada não toca a linha de ausência de diferença) nos três desfechos é cisplatina + pemetrexede.

Os outros esquemas que demonstraram superioridade, mas sem a significância estatística foram: cisplatina + raltitrexede, vinorelbina e carboplatina + pemetrexede.

Em relação à toxicidade dos esquemas quimioterápicos, os eventos adversos que estão presentes em número maior de estudos e com maiores proporções para casos graves são náusea, vômito, fadiga e a toxicidade em leucócitos e neutrófilos. Cisplatina + pemetrexede agora se destaca negativamente para leucócitos (Diferença de risco 0,17; Intervalo de confiança de 95% 0,12-0,22), neutrófilos (Diferença de risco 0,26; Intervalo de confiança de 95% 0,19-0,32), náusea (Diferença de risco 0,08; Intervalo de confiança de 95% 0,03-0,14) e vômito (Diferença de risco 0,10; Intervalo de confiança de 95% 0,05-0,15)⁴.

Cisplatina + raltitrexede apresentou toxicidade maior que o controle para neutrófilos (Diferença de risco 0,08; Intervalo de confiança de 95% 0,00-0,16) e a tendência negativa sem significância estatística para náusea (Diferença de risco 0,03; Intervalo de confiança de 95% -0,04-0,10), vômito (Diferença de risco 0,05; Intervalo de confiança de 95% -0,02-0,13) e fadiga (Diferença de risco 0,06; Intervalo de confiança de 95% -0,01-0,13)³.

A adição de axitinib à dupla cisplatina + pemetrexede ocasionou aumento significativo na ocorrência de toxicidade em neutrófilos (Diferença de risco 0,31; Intervalo de confiança de 95% 0,04-0,58)⁴⁸.

Três estudos acompanharam a qualidade de vida dos pacientes ao longo do tratamento. Não houve nenhuma melhora ou deterioração nas escalas de qualidade de vida em comparação com o início do tratamento em Muers *et al*. Em Van Meerbeeck *et al*, apenas a dispneia melhorou nos grupos intervenção e controle. Já com Vogelzang *et al*, cisplatina + pemetrexede apresentou melhorias na qualidade de vida em comparação com cisplatina. Esses dois últimos estudos tiveram publicações separadas para relatar a qualidade de vida dos esquemas terapêuticos^{54,55}.

7. Discussão

7.1. Resumo da Evidência

Os esquemas terapêuticos incluídos foram testados, em oito dos nove estudos randomizados incluídos, em participantes com MPM sem utilização de quimioterapia prévia, sem possibilidade de cirurgia, com *performance status* variando entre 0-2 (pessoas em boa situação física) e com maiores proporções na faixa de idade entre 56-71 anos e tipo histológico epitelial na maioria dos casos (menos grave).

Um estudo randomizou dois esquemas quimioterápicos em um contexto de pacientes que poderiam fazer uma intervenção cirúrgica limitada. Como o estudo foi publicado apenas como resumo, não foi possível identificar se a radioterapia foi utilizada em conjunto. O tempo de sobrevida foi de 17-18 meses⁴⁸. Embora a eficácia da cirurgia no tratamento do MPM ainda seja controversa, a quimioterapia deve ser utilizada como parte do tratamento multimodal^{56,28,57}.

Nenhum estudo testou a quimioterapia em um tipo histológico de forma exclusiva. Entretanto, um estudo não randomizado demonstrou que o tempo de sobrevida do tratamento quimioterápico nos subtipos sarcomatóide e bifásico é reduzido⁵⁸.

Cisplatina + pemetrexede foi o esquema terapêutico que apresentou resultado de eficácia mais robusto em relação a todos os outros esquemas. Atrás desse, temos cisplatina + raltitrexede, vinorelbina e carboplatina + pemetrexede. Os outros esquemas não demonstraram possuir maior eficácia quando comparados com seus respectivos grupos controles.

A vinorelbina foi superior ao CAS em um estudo com falhas metodológicas. O número de participantes planejado não foi alcançado e por isso, os braços dos dois esquemas terapêuticos utilizados em comparação ao CAS foram unidos. O resultado final foi um benefício na sobrevida pequeno e sem significância estatística (*Hazard ratio* = 0,89; Intervalo de Confiança de 95% = 0,72-1,10; $p = 0,29$). A vinorelbina, em análise exploratória, teve um resultado melhor, mas também sem significância estatística (*Hazard ratio* = 0,80; Intervalo de Confiança de 95% = 0,63-1,02; $p = 0,08$)²⁹.

Carboplatina + pemetrexede demonstrou um tempo de sobrevida superior de 13,0 meses (Intervalo de Confiança de 95% = 5,6-21,9), mas em um pequeno estudo de fase 2 com

apenas 29 participantes⁵⁰. O esquema terapêutico apresentou eficácia e segurança comparáveis à cisplatina + pemetrexede em um programa internacional de acesso expandido que teve 1704 pacientes⁵⁹.

Em relação à segurança desses esquemas terapêuticos, o uso de antifolatos aumentou a toxicidade da quimioterapia em comparação com o uso de cisplatina sozinha. O estudo de Arnold *et al*, com setenta e três participantes, demonstrou que o uso de pemetrexede + cisplatina/carboplatina acarretou piora no estado de saúde global comparada ao controle ativo de sintomas após 16 semanas. Os piores sintomas foram dispneia e dor⁶⁰.

O uso de cisplatina + pemetrexede causou três mortes devido à toxicidade em Vogelzang *et al*⁴. Esses casos ocorreram antes do uso de suplementação com ácido fólico e vitamina B₁₂. Esse uso se tornou corriqueiro, desde então na prática clínica, toda vez que se utiliza o pemetrexede. O estudo de Scagliotti *et al* demonstrou que essa suplementação inclusive melhora a eficácia do tratamento⁶¹.

Devido aos resultados de Muers *et al*²⁹, a escolha do grupo controle ideal para ensaios clínicos de participantes com MPM é controversa. O uso de cisplatina nos estudos que demonstraram a eficácia de cisplatina + pemetrexede e cisplatina + raltitrexede é considerado correto como evidência indireta porque aquela é a monoterapia que obteve maior resposta tumoral e é improvável de reduzir a sobrevida dos participantes⁴² (BERGHMANS *et al*, 2002).

O acréscimo de CBP501 à dupla cisplatina + pemetrexede necessita da publicação de estudos com mais participantes. Enquanto que o acréscimo de bevacizumabe precisa de dados publicados de tempo livre de sobrevida e tempo de sobrevida do estudo de Zalcmann *et al*⁵³.

Alguns esquemas terapêuticos presentes em estudos excluídos dessa revisão sistemática (ver Anexo 5) podem comprovar eficácia se novos estudos randomizados de boa qualidade forem realizados. São eles vandetanib, arginina deiminase pegilada (ADI-PEG20) em pacientes com deficiência de argininosuccinato sintetase 1, a adição do biológico *Mycobacterium vaccae* à quimioterapia e cisplatina + mitomicina + interferon α 2a.

Há cinco estudos em andamento que podem acrescentar novas opções terapêuticas para o MPM^{53,62,63,64,65}.

A revisão sistemática de BERGHMANS *et al* foi publicada em 2003. Essa atualização da primeira versão, publicada um ano antes, não levou em consideração os estudos randomizados com o tratamento combinado cisplatina + antifolato. A revisão analisou estudos prospectivos com apenas um braço de tratamento com um mínimo de 14 pacientes. As combinações que continham cisplatina + doxorrubicina, cisplatina + gemcitabina e cisplatina + etoposídeo foram as que apresentaram as maiores respostas tumorais na metanálise: 28,5%, 29,8% e 27,1%, respectivamente⁷.

A revisão sistemática de ELLIS *et al*, publicada inicialmente em 2005 e atualizada em 2012, trabalhou com os mesmos tipos de estudos que a anterior, além disso, os estudos randomizados identificados foram incluídos na revisão sistemática. Respostas tumorais maiores foram observadas em: estudos com quimioterapia combinada em comparação com a monoterapia, combinações contendo um derivado de platina e cisplatina em preferência a carboplatina. O uso de imunoterapia como interferon ou interleucina não foi mais eficaz e nem mais seguro do que a combinação de cisplatina + outro agente quimioterápico. Cisplatina + pemetrexede foi considerada a opção de melhor evidência de eficácia e segurança com cisplatina + raltitrexede sendo uma segunda opção, para os casos onde o uso da primeira opção não for possível⁶.

A terceira revisão sistemática, de Green *et al*, foi publicada inicialmente em 2007 e foi atualizada em 2015 sem mudanças na conclusão. Nela foram buscados apenas ensaios clínicos randomizados com o uso de pemetrexede. A busca foi realizada até 2005. Foi encontrado apenas o estudo de Vogelzang *et al*⁴. A conclusão foi de que pemetrexede em combinação com cisplatina, com a suplementação de vitamina B₁₂ e ácido fólico, pode aumentar o tempo de sobrevida quando utilizados em pacientes com bom *performance status*⁸.

Uma série de diretrizes clínicas recomendam a combinação derivado de platina + antifolato como opção de primeira escolha para o tratamento do MPM nos casos em que apenas a quimioterapia é possível e também no tratamento multimodal. Cisplatina e pemetrexede têm a preferência sobre carboplatina e raltitrexede^{32,57,21,2,66}.

Ensaio clínicos futuros em MPM devem utilizar a dupla derivado de platina + antifolato como grupo controle. Outras questões a serem investigadas são a possibilidade de acréscimo de novos agentes a dupla e também da possibilidade de uma segunda etapa de

tratamento com novos agentes quimioterápicos após a primeira etapa com a dupla supracitada.

Pacientes e provedores de cuidado devem pesar a maior eficácia do uso de derivados de platina + antifolatos com a toxicidade apresentada por esses esquemas. Em relação aos gestores, há a necessidade de realização de avaliações econômicas e um estudo clínico no Brasil, que possam servir de embasamento para uma decisão sobre a melhor opção para o tratamento quimioterápico do MPM em nosso país.

O INCA utiliza o esquema terapêutico cisplatina + doxorubicina + ciclofosfamida. Para esse esquema não foi encontrado nenhum estudo randomizado que contemplasse os critérios de elegibilidade dessa revisão. Antes da realização dos estudos randomizados com a dupla derivado de platina + antifolato, a revisão sistemática de BERGHMANS *et al*, destacou o uso de combinações que continham a dupla cisplatina + doxorubicina como sendo um dos esquemas de maior resposta tumoral na metanálise de estudos não randomizados⁷.

Consideramos esse esquema válido enquanto os antifolatos não forem incorporados ao tratamento do MPM no país. A vinorelbina pode ser uma nova opção dentro da instituição, por tratar-se de medicamento já selecionado para o tratamento de outras neoplasias.

7.2. Limitações

O presente estudo apresenta limitações. É difícil comparar os resultados dos desfechos entre estudos que apresentam diferenças no tempo médio de acompanhamento, idade, histologia, *performance status*, entre outros fatores. Por se tratarem de esquemas terapêuticos distintos, não foi possível verificar quais desses fatores objetivamente afetaram o prognóstico da doença.

As formas e critérios diferentes de se analisar os desfechos dificultaram a comparação. Em relação à resposta tumoral, foram três as escalas diferentes. Os estudos que tiveram menor número de participantes e não foram analisados por intenção de tratar parecem ter tido resultados melhores. A diferença dos grupos controles empregados nos nove estudos dificulta a realização de comparações indiretas.

Apenas em seis estudos foi possível realizar a avaliação da qualidade. Os outros compreenderam dois resumos apresentados em congressos^{48,53} e um registro no site *clinicaltrials.gov*⁵⁰. Ensaio clínico publicados tendem a apresentarem resultados melhores dos tratamentos testados do que aqueles não publicados em revistas indexadas. As RS devem tentar identificar, recuperar e incluir todos os estudos, mesmo os que estejam na literatura cinzenta^{67,68}.

Embora a inclusão de resumos de congressos e resultados de ensaios clínicos não publicados sejam necessários para evitar o viés de publicação, deve-se ter cautela no uso dessas referências. Geralmente, a qualidade dos relatos de resumos e apresentações de congressos é questionada por não terem sido submetidos à revisão por pares^{69,70}. É possível, inclusive, que os resultados do estudo se apresentem diferentes na ocasião da publicação do artigo completo⁷¹.

A falta do mascaramento adequado e a ausência do relato de como foi feito o processo de randomização sugerem a possibilidade da presença de vieses nos estudos.

A realização de estudos clínicos de doenças raras apresenta muitas dificuldades. Para algumas enfermidades, conseguir o número estatisticamente apropriado de participantes é impossível. A obtenção de recursos financeiros e investigadores competentes são outros obstáculos⁷².

Os medicamentos utilizados em doenças raras ganham registro sanitário, em média, com menor número de ensaios clínicos realizados e menor número de participantes nos estudos⁷³. Seus estudos são randomizados e duplo-cegos em menores proporções, quando comparados aos estudos de medicamentos utilizados nas doenças mais comuns⁷⁴.

Estudos clínicos randomizados não são a melhor forma de se verificar a segurança de uma terapia. Estudos pré-comercialização são limitados pelo número de participantes e tempo de duração, além de excluírem populações com alto risco de apresentarem toxicidade⁷⁵. A vigilância pós-comercialização através de notificações espontâneas de eventos adversos continua sendo a principal forma de avaliação da segurança de medicamentos⁷⁵.

8. Conclusões

Esta revisão sistemática teve como objetivos específicos identificar os esquemas terapêuticos utilizados, levantar e sintetizar a evidência sobre a eficácia e segurança do tratamento quimioterápico do mesotelioma pleural maligno.

Com o cumprimento desses objetivos, os resultados obtidos neste trabalho surgem como uma fonte útil de informação aos profissionais de saúde do INCA, responsáveis pelo tratamento dos pacientes com MPM.

A comparação direta entre o esquema terapêutico utilizado na instituição e os quatro esquemas que apresentaram a melhor evidência de eficácia não foi possível. Entretanto, a boa notícia é que foi possível evidenciar a existência de quatro novas opções no combate a essa neoplasia tão agressiva e de difícil prognóstico.

Tendo em vista a expectativa futura de aumento do número de casos de MPM em nosso país, torna-se necessário a realização de avaliações econômicas e um ensaio clínico coordenado pelo INCA em conjunto com outros centros de pesquisa nacionais.

9. Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse

Declaro que nunca recebi qualquer patrocínio da indústria farmacêutica ou participei de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito.

10. Referências Bibliográficas

1. NEUMANN, V.; LÖSEKE, S.; NOWAK, D.; HERTH, F.J.F.; TANNAPFEL, A.; Malignant pleural mesothelioma—incidence, etiology, diagnosis, treatment, and occupational health. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(18): 319–26. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0319.
2. SCHERPEREEL *et al*; Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479–495.
3. VAN MEERBEECK, JP; GAAFAR, R; MANEGOLD, C. *et al*. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European organization for research and treatment of cancer lung cancer group and the national cancer institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881–9.
4. VOGELZANG, N.J; RUSTHOVEN J.J; SYMANOWSKI J, *et al*. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21: 2636–44.
5. EGGER, SMITH, O'ROURKE, Egger M, Smith GD, O'Rourke K. Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. Cap. 1. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (Ed.). *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*, 2001, Cap. 1, 18.
6. ELLIS, P.; DAVIES, A.M.; EVANS, W.K.; HAYNES, A.E.; LLOYD, N.S.; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006;1(6):591-601.
7. BERGHMANS, T.; LAFITTE, J.J.; PAESMANS, M.; MASCAUX, C.; MEERT, A.P.; SCULIER, J.P.; Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Cancer Therapy*, Vol. 1, 2003, 245-256.
8. GREEN, J. A.; DUNDAR, Y.; DODD, S. R.; DICKSON, R. C.; WALLEY, T.; Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 5, Art. No. CD005574. 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD005574.pub1.
9. TERRA FILHO, Mário; FREITAS, Jefferson Benedito Pires de e NERY, Luiz Eduardo. Doenças asbesto-relacionadas. *J. Bras. Pneumol.* [online]. 2006, vol.32, suppl.2, pp. S48-S53. ISSN 1806-3713.
10. BRASIL, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA; Mesotelioma. Você conhece essa doença? 2009. Disponível em: www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Folder_Mesotelioma.pdf. Acesso em: 30/12/2013
11. PINTO, Carmine *et al*. Second italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Cancer Treatments Reviews*, 2013, vol. 39, 328-339.
12. BIANCHI, C.; BIANCHI, T. Malignant Mesothelioma: Global Incidence and Relationship with Asbestos. *Industrial Health*. 2007, Volume 45, Número 3, págs.379-387.

13. LILIENFELD, D.E.; The silence: the asbestos industry and early occupational cancer research - a case study. *Am J Public Health* 1991;81:791-800.
14. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100C. Lyon, France, 2012:219-309. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-11.pdf>. Acesso em: 23 dez.2013.
15. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY; Airborne asbestos health assessment update. EPA/6000/8-84/003F. Washington, D.C.: Junho 1986.
16. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS EXPOSTOS AO AMIANTO; História do Amianto. Disponível em: <http://www.abrea.com.br/06historia.htm>. Acessado em 19/12/2013.
17. WUNSCH FILHO, V.; NEVES, H.; MONCAU, J.E.; Amianto no Brasil: conflitos científicos e econômicos. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2001, vol.47, n.3, pp. 259-261. ISSN 0104-4230.
18. FREITAS, Jefferson Benedito Pires de. Doença Pleural em trabalhadores da indústria de cimento-amianto. São Paulo; s.n; 2001. 123 p. tab, ilus. Tese em Português | LILACS | ID: 290521.
19. DOLL, R.; Mortality from lung cancer in asbestos workers, *Brit. J. Industr. Med.*, 1955,12, 81.
20. CAMUS, M. et al. Risk of Mesothelioma Among Women Living Near Chrysotile Mines Versus US EPA Asbestos Risk Model: Preliminary Findings. *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 46, Supplement 1, pp. 95–98, 2002.
21. STAHEL, R. A.; WEDER, W.; LIEVENS, Y.; FELIP, E.; On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v126–v128, 2010. doi:10.1093/annonc/mdq173.
22. BRASIL, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA; Câncer no Brasil: dados dos registros de bases populacional, volume 4. Coordenação de Prevenção e Vigilância - Rio de Janeiro: INCA, 2010, 488 páginas.
23. PETO, J.; MATTHEWS, F.E.; HODGSON, J.T.; JONES, J.R.; Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *The Lancet*, Volume 345, Número 8949, 4 de Março 1995, páginas 535–539.
24. PEDRA, F; SILVA, P.O.; MATTOS, I.E.; CASTRO, H.A. Mesothelioma Mortality Rate in Brazil, 1980 to 2010. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2014; Volume 60, Número 3, páginas 199-206.
25. SOBIN, L.H.; WITTEKIND, C.H.; International Union Against Cancer (IUCC). TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York; 1997. p.180-182.
26. ROILA, F.; LUPATTELLI, M.; SASSI, M. et al; Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. *Ann Oncol*; 2(6): 437-9, 1991 Jun. Medline ID: 1768630.
27. HUGHES, R. S.; KAPLAN, N. M.; PALMER, B. F.; Malignant pleural mesothelioma. *Am J Med Sci*. 2005;329(1):29-44.
28. CAO, C.; TIAN, D.; MANGANAS, C.; MATTHEWS, P.; YAN, T.D.; Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1(4):428-437. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07.

29. MUERS, M.F. *et al.* Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008 May;17(371):1685–94.
30. LILFORD, R.J.; THORNTON, J.G.; BRAUNHOLTZ, D. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum. *British Medical Journal*, 1995, volume 311, páginas 1621-1625.
31. REMON, J. *et al.* Malignant mesothelioma: new insights into a rare disease. *Cancer Treatment Reviews*, vol. 39, no. 6, pp. 584–591, 2013.
32. VAN ZANDWIJK, N. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013;5(6):E254-E307. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.28
33. MEMBERS OF THE LUNG CANCER DISEASE SITE GROUP. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. ELLIS, P.; AGBASSI C.; reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Nov 12 [Endorsed 2012 Oct 30]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-14-1 Version 2.
34. BRASIL, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA; Serviço de Oncologia Clínica: Rotinas Internas do INCA. Coordenação de Assistência. Serviço de Oncologia Clínica. - Rio de Janeiro: INCA, 2011.
35. SHIN, D.M.; FOSSELLA, F. V. ; UMSAWASDI, T. ; MURPHY, W. K. ; CHASEN, M. H. *et al.* Prospective study of combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin for unresectable or metastatic malignant pleural mesothelioma. *Cancer*, 1995, Volume 76, Número 11, págs. 2230-2236.
36. LUNDEVALL, B.A, ed. National systems of innovation: towards a theory of innovation and an interactive learning. Londres, Pinter ed. 1992.
37. HORROBIN, D.F. Innovation in the pharmaceutical industry. *Journal of The Royal Society of Medicine*, 2000, Volume 93, págs. 341-345.
38. HENSHALL, C.; SCHULLER, T.; HTAi Policy Forum. Health technology assessment, value-based decision making, and innovation. 2013, Volume 29, Número 4, págs 353-359.
39. BRASIL. Lei 12.401, de 28 de Abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, Seção 1 - 29/4/2011, Páginas 1-2
40. HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (editors); *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
41. LIBERATI, A; ALTMAN, D.G; TETZLAFF J.; MULROW, C; GÖTZSCHE, P.C *et al.* The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100. (2009) doi:10.1371/journal.pmed.1000100.
42. BERGHMANS, T.; PAESMANS, M.; LALAMI, Y.; LOUVIAUX, I.; LUCE, S.; MASCAUX, C.; MEERT, A.P.; SCULIER, J.P.; Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer*, Vol. 38, 2002, 111-121.
43. ELLIS, P.; DAVIES, A.M.; EVANS, W.K.; HAYNES, A.E.; LLOYD, N.S.; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. The

use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006;1(6):591-601.

44. ELLIS, P.; AGBASSI, C. Reviewers Members of the Lung Cancer Disease Site Group. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Nov 12 [Endorsed 2012 Oct 30]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-14-1 Version 2.

45. CORDONY, A. *et al.* Cost-Effectiveness of Pemetrexed Plus Cisplatin: Malignant Pleural Mesothelioma Treatment in UK Clinical Practice. *Value in Health*, Volume 11, Número 1, 2008.

46. HAAS, A. R.; STERMAN D. H. Malignant Pleural Mesothelioma Update on Treatment Options with a Focus on Novel Therapies. *Clin Chest Med*, volume 34, 2013, 99–111.

47. CHRISTOPH, D.C.; EBERHARDT, W.E. Systemic treatment of malignant pleural mesothelioma: new agents in clinical trials raise hope of relevant improvements. *Curr Opin Oncol.* ; volume 26, número 2, 2014, 171-81. doi:10.1097/CCO.000000000000053.

48. BUIKHUISEN, W. A.; VINCENT, A. D.; SCHARPFENECKER, M. M.; KORSE, C. M.; GRIFFIOEN, A. W. *et al.* A randomized phase II study adding axitinib to pemetrexed-cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM): Clinical results of a single-center trial. *J Clin Oncol*, 2013, volume 31, suppl; abstr 7528.

49. HABIB, E. E.; FAHMY, E. S.; Chemotherapy management of malignant pleural mesothelioma: a phase II study comparing two popular chemotherapy regimens. *Clin Transl Oncol*, 2013, volume 15, páginas 965–968.

50. HANNA, N. H.; OKUNO, S. NCT00101283. Pemetrexed Plus Gemcitabine or Carboplatin for Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00101283>. Acessado em: 23/03/2015

51. KRUG, L.M.; WOZNIAK, A.J.; KINDLER, H.L.; FELDD, R.; KOCZYWASE, M. *et al.* Randomized phase II trial of pemetrexed/cisplatin with or without CBP501 in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*, 2014, Volume 85, páginas 429–434.

52. WHITE, S. C.; ANDERSON, H.; JAYSON, G. C.; ASHCROFT, L.; RANSON, M.; THATCHER, N. Randomised phase II study of cisplatin-etoposide versus infusional carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Annals of Oncology*, 2000, Volume 11, páginas 201-206.

53. ZALCMAN, G.; MARGERY, J.; SCHERPEREEL, A.; ASTOUL, P.; MONNET, I. *et al.* IFCT-GFPC-0701 MAPS trial, a multicenter randomized phase II/III trial of pemetrexed-cisplatin with or without bevacizumab in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2010, 28:15s, suplemento, resumo 7020.

54. BOTTOMLEY, A.; GAAFA, R.; MANEGOLD, C. *et al.* Short-term treatment-related symptoms and quality of life: Results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: An EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada, Intergroup study. *J Clin Oncol*, 2006, Volume 24, págs. 1435-1442.

55. GRALLA, R.J.; HOLLEN, P.J.; LIEPA, A.M.; SYMANOWSKI, J.T.; BOYER, M.J.; ABRAHAM, R. *et al.* Improving quality of life in patients with malignant pleural mesothelioma: results of the randomized pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin trial using the LCSS-Meso instrument. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2003, pág 621, resumo 2496.

56. TREASURE, T.; LANG-LAZDUNSKI, L.; WALLER, D.; BLISS, J.M.; TAN, C. *et al.* Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):763-72. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
57. VAN THIEL, E.; GAAFAR, R.; VAN MEERBEECK, J. P. European guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Journal of Advanced Research*, 2011, Volume 2, 281–288.
58. METINTAS, M.; OZDEMIR, N.; UÇGUN, I.; ELBEK, O.; KOLSUZ, M. *et al.* Cisplatin, Mitomycin, and Interferon-a2a Combination Chemoimmunotherapy in the Treatment of Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest*, 1999; Volume 116, págs. 391–398.
59. SANTORO, A.; O'BRIEN, M.E.; STAHEL, R.A.; NACKAERTS, K.; BAAS, P. *et al.* Pemetrexed Plus Cisplatin or Pemetrexed Plus Carboplatin for Chemo-naïve Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of the International Expanded Access Program. *Journal of Thoracic Oncology*, 2008, Volume 3, Número 7, págs. 756–763.
60. ARNOLD, D. T.; HOOPER, C. E.; MORLEY, A. The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial. *British Journal of Cancer*. 2015, Volume 112, Páginas 1183–1189, doi: 10.1038/bjc.2015.77.
61. SCAGLIOTTI, G.V.; SHIN, D.M.; KINDLER, H.L. *et al.* Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; Volume 21, págs.1556-1561.
62. NCT01907100. Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907100>. Acessado em 12/02/2015.
63. NCT01590160. Ganetespib With Platinum, in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma (MESO-02). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590160>. Acessado em 12/02/2015.
64. NCT01281800. Cisplatin With Alimta or Gemcitabine in Long Infusion for Mesothelioma (AGILI). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281800>. Acessado em 12/02/2015.
65. NCT 01064648. Pemetrexed Disodium and Cisplatin With or Without Cediranib Maleate in Treating Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064648>. Acessado em 13/02/2015.
66. ALBERTA PROVINCIAL THORACIC MALIGNANCIES TUMOUR TEAM. Malignant pleural mesothelioma. Edmonton (Alberta): Cancer Control Alberta; 2012 Dec. 22 p. (Clinical practice guideline; no. LU-009).
67. HOPEWELL, S.; MCDONALD, S.; CLARKE, M.; EGGER, M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, Volume 18; Número 2, MR000010.
68. MCAULEY, L.; PHAM, B.; TUGWELL, P.; MOHER, D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet.* 2000, Volume 356, Número 9237, Páginas 1228-31.
69. DUNDAR, Y.; DODD, S.; WILLIAMSON, P.; DICKSON, R.; WALLEY, T. Case study of the comparison of data from conference abstracts and full-text articles in health technology assessment of rapidly evolving technologies: Does it make a difference? *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* Volume 22, Número 03, 2006, Páginas 288-294.

70. CONN, V.S.; VALENTINE, J.C.; COOPER, H.M.; RANTZ, M.J. Grey literature in meta-analyses. *Nurs Res.* 2003, Volume 52, Número 4, Páginas 256-61.
71. DUNDAR, Y.; DODD, S.; WILLIAMSON, P.; DICKSON, R.; WALLEY, T.; HAYCOX, A. Comparison of conference abstracts and presentations with full-text articles in the health technology assessments of rapidly evolving technologies. *Health Technol Assess.* 2006; Volume 10, Número 5.
72. BUCKLEY, B.M. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet.* 2008, Volume 371, Número 9629, Páginas 2051-5. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60876-4.
73. ORFALI, M.; FELDMAN, L.; BHATTACHARJEE, V. *et al.* Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther.* 2012, Volume 92, Número 2, Páginas 262-4. doi: 10.1038/clpt.2012.87. Epub 2012 Jun 27.
74. KESSELHEIM, A.S.; MYERS, J.A.; AVORN, J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA.* 2011, Volume 305 Número 22, Páginas 2320-6. doi: 10.1001/jama.2011.769.
75. SINGH, S.; LOKE, Y. K. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials* 2012, Volume 13, Número 138.
76. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n. 5, de 4 de janeiro de 1986. Dispõe sobre a criação de Comissão Especial referente a amianto/asbestos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 17 fev. 1986. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=28>>. Acesso em: 24 dez.2013.
77. ORGANIZAÇÃO INTERNACIONAL DO TRABALHO. Convenção n. 162. Utilização do amianto com segurança. Genebra, 1986. Disponível em: <<http://www.oit.org.br/node/508>>. Acesso em: 23 dez.2013.
78. BRASIL. Decreto n. 126, de 22 de maio de 1991. Promulga a Convenção nº 162, da Organização Internacional do Trabalho - OIT, sobre a utilização do asbesto com segurança. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 23 maio. 1991. Disponível em: <<https://legislacao.planalto.gov.br/LEGISLA/Legislacao.nsf/viwTodos/32CB9FF494448933032569FA005ACE39?OpenDocument&HIGHLIGHT=1,asbesto>>. Acesso em: 23 dez.2013.
79. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n. 7, de 16 de setembro de 1987. Dispõe sobre a alteração da Resolução no 7/87, que dispõe sobre a regulamentação do uso de amianto/asbestos no Brasil. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 22 out. 1987. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=58>>. Acesso em: 24 dez.2013.
80. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n. 19, de 24 de outubro de 1996. Dispõe sobre advertência nas peças que contêm amianto. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 7 nov. 1996. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=218>>. Acesso em: 24 dez.2013.
81. BRASIL. Lei n. 9.055, de 1º de junho de 1995. Disciplina a extração, industrialização, utilização, comercialização e transporte do asbesto/amianto e dos produtos

que o contenham, bem como das fibras naturais e artificiais, de qualquer origem, utilizadas para o mesmo fim e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 2 jun. 1995. Disponível em: <<https://legislacao.planalto.gov.br/LEGISLA/Legislacao.nsf/viwTodos/E5E267DB1BCF66AF032569FA00697656?OpenDocument&HIGHLIGHT=1,amianto>>. Acesso em: 25 dez. 2013.

82. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.851, de 9 de agosto de 2006. Aprova procedimentos e critérios para envio de listagem de trabalhadores expostos e ex-expostos ao asbesto/amianto nas atividades de extração, industrialização, utilização, manipulação, comercialização, transporte e destinação final de resíduos, bem como aos produtos e equipamentos que o contenham. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 ago. 2006. Disponível em:

<http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_espelho_consulta.cfm?id=4022341&highlight=&tipoBusca=post&slcOrigem=0&slcFonte=0&sqlcTipoNorma=27&hdTipoNorma=27&buscaForm=post&bkp=pesqnorma&fonte=0&origem=0&sit=0&assunto=&qtd=10&tipo_norma=27&numero=1851&data=&dataFim=&ano=&pag=1>. Acesso em: 25 dez.2013.

83. BRASIL. Decreto n. 2.350, de 15 de outubro de 1997. Regulamenta a Lei nº 9.055, de 1º de junho de 1995, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 16 out. 1997. Disponível em:<https://legislacao.planalto.gov.br/LEGISLA/Legislacao.nsf/viwTodos/D863BB6BCA68CFA603256A1F0042F902?OpenDocument&HIGHLIGHT=1,amianto>>. Acesso em: 25 dez. 2013.

84. BRASIL. Lei n. 9.976, de 3 de julho de 2000. Dispõe sobre a produção de cloro e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 4 jul. 2000. Disponível em:

<https://legislacao.planalto.gov.br/LEGISLA/Legislacao.nsf/viwTodos/FA281135A0E6A7AD032569FA0076D1E6?OpenDocument&HIGHLIGHT=1,amianto>>. Acesso em: 25 dez. 2013.

85. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n. 307, de 5 de julho de 2002. Estabelece diretrizes, critérios e procedimentos para a gestão dos resíduos da construção civil. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 17 jul. 2002. Disponível em:

<<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=307>>. Acesso em: 27 dez.2013.

86. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução n. 348, de 16 de agosto de 2004. Altera a Resolução CONAMA n. 307, de 5 de julho de 2002, incluindo o amianto na classe de resíduos perigosos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 17 ago. 2004. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=449>>. Acesso em: 27 dez.2013.

87. GONZÁLEZ, I. F. *et al*; Revisión sistemática y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):688–696.

88. SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D.G.,; MOHER, D.; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Ann Int Med 2010;152. Epub 24 March.

89. ARAÚJO, S. C. F.; Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática. Dissertação, 2010, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, anexo.

ANEXO 1 - Referencial Normativo Referente ao Asbesto no Brasil

A Resolução número 5 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), de 1986, criou uma comissão especial com o intuito de estudar os problemas ambientais relacionados com a utilização do asbesto. Essa comissão é composta por representantes de agências ambientais, do governo, da academia, dos produtores e dos trabalhadores⁷⁶.

A Convenção de número 162 da Organização Internacional do Trabalho (OIT), realizada em Genebra em 1986, recomendou a adoção de medidas para a utilização do asbesto com segurança⁷⁷.

Foi decidido que o asbesto ou certos tipos dele poderiam ser substituídos por outras substâncias, se possível, ou até mesmo ser proibido total ou parcialmente. O uso do asbesto do tipo crocidolito deveria ser proibido, assim como a pulverização do asbesto.

Outras medidas como fixação de limites de exposição dos trabalhadores, controle da emissão de pó no ar, uso de equipamentos de proteção e trajes de proteção, cuidados no manuseio desses trajes e exames médicos periódicos, entre outras, foram sugeridas.

O Brasil ratificou esse acordo em 18 de maio de 1990 e o Decreto 126, de 1991, promulgou o texto da OIT⁷⁸.

A Resolução número 7 do CONAMA, de 1987, somada a resolução número 19, de 1996, estabeleceram que os fabricantes dos produtos que contivessem asbesto deveriam fixar em cada peça a seguinte declaração:

“Cuidado! Este produto contém fibras de amianto. Evite a geração de poeira. Respirar poeira de amianto pode prejudicar gravemente sua saúde. O perigo é maior para os fumantes”⁷⁹.

Ou uma declaração menor de acordo com o tamanho da peça:

“Contém amianto. Ao cortar ou furar não respire a poeira gerada, pois pode prejudicar gravemente a saúde”⁸⁰.

A Lei de número 9.055, de 1995, teve por objetivo disciplinar a extração, industrialização, utilização, comercialização e transporte de asbesto. Ela proibiu o uso do asbesto do grupo dos anfíbolios, assim como, a pulverização (spray) de todos os tipos de fibras e a venda de fibras a granel⁸¹.

A partir disso, apenas a variedade crisotila passa a ser permitida no país. Porém, a Lei não excluiu a possibilidade de que outros tipos de fibras naturais e artificiais semelhantes ao asbesto sejam utilizadas.

As empresas que manipularem ou utilizarem materiais contendo a variedade crisotila passaram a ter a obrigação de enviar anualmente ao SUS e aos sindicatos representativos dos trabalhadores uma lista dos seus empregados, com informações deles e de seus exames médicos periódicos. As sanções ao não cumprimento desse requerimento são a proibição aos produtores de fornecimento a essas empresas e a não autorização da importação do asbesto. A Portaria do Ministério da Saúde de número 1.851, de 2006, ampliou essa obrigação para os trabalhadores expostos ao asbesto no passado⁸².

O Decreto número 2.350, de 1997, regulamentou a Lei 9.055. Esse Decreto condicionou a importação do asbesto crisotila à autorização do Departamento Nacional de Produção Mineral (DNPM), do Ministério de Minas e Energia⁸³.

Além disso, as empresas que utilizam o asbesto receberam prazo legal para firmarem acordo formal com os sindicatos dos trabalhadores. Passou a ser necessária a manutenção de registros da medição de poeira de asbesto por trinta anos, sendo esses disponíveis para os trabalhadores e autoridades competentes.

Já o artigo quatorze, criou a Comissão Nacional Permanente do Amianto (CNPA), de caráter consultivo,

“com o objetivo de propor medidas relacionadas ao asbesto/amianto da variedade crisotila, e das demais fibras naturais e artificiais, visando à segurança do trabalhador.”⁸³.

Essa comissão foi composta por oito representantes de diversos ministérios do governo, quatro representantes de entidades de classe representativas de empregados e quatro de empregadores.

A Lei n. 9.976, de 2000, dispõe sobre a produção de cloro pelo processo de eletrólise e condiciona o uso do asbesto a princípios contidos na legislação prévia acima listada⁸⁴.

A Resolução número 307 do Conama, de 2002, fala da gestão dos resíduos da construção civil, mas originalmente não citava o asbesto/amianto⁸⁵. Entretanto, a Resolução

número 348 do Conama, de 2004, corrigiu essa omissão. Ela classifica o amianto como resíduo da classe D:

“são resíduos perigosos oriundos do processo de construção, tais como tintas, solventes, óleos e outros ou aqueles contaminados ou prejudiciais à saúde oriundos de demolições, reformas e reparos de clínicas radiológicas, instalações industriais e outros, bem como telhas e demais objetos e materiais que contenham amianto ou outros produtos nocivos à saúde”⁸⁶.

Sendo assim, os resíduos de asbesto/amianto devem ser armazenados, transportados e receber em sua destinação final, pelos geradores, considerando a periculosidade dessas operações.

ANEXO 2 – Estratégia de Busca nas Bases de Dados

Data da Realização: 08/09/2014

COCHRANE CONTROLLED TRIALS REGISTER - CENTRAL

<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi>

[mh mesothelioma] OR Mesothelioma:ti,ab,kw OR [mh "Pleural Neoplasms"] OR pleural:ti,ab,kw AND [mh "drug therapy"] OR "drug therapy":ti,ab,kw OR drug*:ti,ab,kw OR [mh "antineoplastic agents"] OR "antineoplastic agents":ti,ab,kw OR chemotherap*:ti,ab,kw AND [mh "Disease-Free Survival"] OR "Disease-Free Survival":ti,ab,kw OR [mh Survival] OR Survival:ti,ab,kw OR "Tumor Response":ti,ab,kw OR "Response Rate":ti,ab,kw OR [mh "drug-related side effects and adverse reactions"] OR "adverse drug event":ti,ab,kw OR [mh "Drug Eruptions"] OR [mh "adverse effects"] OR "adverse effects":ti,ab,kw

Resultado - 172 Referências

LILACS

<http://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/index.php#>

(mh:Mesothelioma OR ti:Mesotelioma OR mh:Pleural Neoplasms OR ti:Neoplasias Pleurales OR tw:Neoplasias Pleurais) > article

Busca Refinada por artigos - 146 Referências

MEDLINE - via PUBMED

((((Mesothelioma[mh] OR Mesothelioma[ti]) AND (Pleural Neoplasms[mh] OR Pleural[ti]) AND (drug therapy[sh] OR drug therapy[tiab] OR drug*[tiab] OR drug therapy[tw] OR "antineoplastic agents"[All Fields] OR "antineoplastic agents"[mh] OR antineoplastic agents[tw] OR chemotherap*[tiab])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative study[mh] OR evaluation studies[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])))

Resultado - 653 Referências

SCOPUS

mesothelioma OR "Pleural Neoplasms" - Article Title, Abstract e keywords
AND "drug therapy" OR drug* OR "antineoplastic agents" OR chemotherap* - Article Title, Abstract e keywords
AND "randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "random allocation" OR blind OR "clinical trial" OR placebo OR random - Article Title, Abstract e keywords

Busca Refinada por Artigos, Conferências, Artigos no Prelo e Indefinidos e Idiomas Inglês, Espanhol, Francês e Português – 1.066 Referências

WEB OF SCIENCE

http://apps.webofknowledge.com/UA_ClearGeneralSearch.do?action=clear&product=UA&search_mode=GeneralSearch&SID=1Cpcyrx5nQAR26jrWCd

1 - Mesothelioma OR "Pleural Neoplasms" OR "Pleural cancer" - TÓPICO
AND
2 - drug therapy OR drug OR antineoplastic agents OR chemotherapy - TÓPICO
AND
3 - randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR triple-blind method OR clinical trial OR mask OR blind OR latin square OR placebo OR random OR comparative study OR evaluation studies OR follow-up studies OR prospective studies OR cross-over studies OR control OR prospectiv OR volunteer - TÓPICO

Busca Refinada por artigos, meetings e abstracts - 719 Referências

ANEXO 3 – Ficha de Seleção de Artigos para Revisão Sistemática

Ficha de Seleção de Artigos para Revisão Sistemática
Referência do estudo: Avaliador: 1 – AOS 2 - LGO
Nível de seleção: 1 - Título 2 - Resumo 3 – Texto Completo
Pacientes
Está estudando pacientes com Mesotelioma Pleural Maligno? 1 - Sim 2 – Não
Intervenção
Recebido quimioterapia? 1 - Sim 2 – Não
Controle
Recebido controle ativo de sintomas, placebo ou tratamento quimioterápico comparativo? 1 - Sim 2 – Não
Desfechos
Inclui qualquer um dos seguintes desfechos como resultados: tempo de sobrevida, tempo livre de progressão e/ou resposta tumoral? 1 - Sim 2 – Não
Desenho
É um ensaio clínico randomizado de fase II ou III? 1 - Sim 2 – Não
Ação (incluir apenas no caso de resposta positiva para todos os itens acima)
1 - Incluído 2 - Excluído 3 – Duvidoso

Fonte: Adaptada de GONZÁLEZ *et al*, 2011⁸⁷.

ANEXO 4 – Formulário para Extração de Dados e Instrutivo

Formulário para Extração de Dados	
Autor:	
Ano:	
Revisor:	1 - AOS 2 - LGO 3 - VEP 4 - LCR
Tipo de Estudo:	2 - Fase 2 3 - Fase 3
Intervenção 1:	Ver instrutivo
Intervenção 2:	Ver instrutivo
Comparador:	Ver instrutivo
Desfecho	
1 - Tempo de sobrevida:	0 - Não 1 - Sim
2 - Tempo Livre de Progressão:	0 - Não 1 - Sim
3 - Resposta Tumoral:	0 - Não 1 - Sim
4 - Eventos Adversos:	0 - Não 1 - Sim

Características do Estudo

Número de participantes randomizados no grupo intervenção:

Número de participantes randomizados no grupo controle:

Tipo Histológico

1 - Epitelial: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

2 - Sarcomatóide: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

3 - Bifásico: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

4 - 2 + 3: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

5 - Outro: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

6 - Indefinido: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

7 - 2 + 3 + 5 + 6: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

8 - Não reportado: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

9 - Não epitelial: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

Estadio da doença

1 - Estadio 1: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

2 - Estadio 2: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

3 - Estadio 1 + 2: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

4 - Estadio 3: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

5 - Estadio 4: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

6 - Estadio 3 + 4: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

7 - Não reportado: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

Extensão do tumor

1 - Ressecável: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

p _____

2 - Não ressecável: ____ 0 - Não 1 – Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

p _____

Acesso ao tumor	
1 - Mensurável: ____	0 - Não 1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____
	p _____
2 - Não Mensurável: ____	0 - Não 1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____
	p _____
Número de centros de pesquisa envolvidos no estudo:	0 - Não Declarado N - Número de Centros
Número de países em que ocorreram o estudo:	0 - Não Declarado N - Número de Países
Países:	
Data do início do estudo:	
Data do fim do estudo:	
Tempo do diagnóstico até a randomização	
1 - Declarado: ____	0 - Não 1 - Sim Grupo Intervenção: ____ Dias - Mediana ____ - ____ Dias - Faixa ____ Dias - Média ± ____ Desvio
	Grupo Controle: ____ Dias - Mediana ____ - ____ Dias - Faixa ____ Dias - Média ± ____ Desvio
	Combinado: ____ Dias - Mediana ____ - ____ Dias - Faixa ____ Dias - Média ± ____ Desvio
	p _____
Tempo de Seguimento	
1 - Intervenção: ____	0 - Não 1 - Sim ____ Meses - Mediana ____ - ____ Meses - Faixa ____ Meses - Média ± ____ Desvio
2 - Controle: ____	0 - Não 1 - Sim ____ Meses - Mediana ____ - ____ Meses - Faixa ____ Meses - Média ± ____ Desvio
	p _____
3 - Combinado: ____	0 - Não 1 - Sim ____ Meses - Mediana ____ - ____ Meses - Faixa ____ Meses - Média ± ____ Desvio

Perdas de seguimento

1 - Intervenção: ____ 0 - Não 1 - Sim = ____

2 - Controle: ____ 0 - Não 1 - Sim = ____

p ____

3 - Combinado: ____ 0 - Não 1 - Sim = ____

Características dos Participantes

Idade

1 - Idade exata: ____ 0 - Não 1 - Sim

Grupo Intervenção: ____ Anos - Mediana ____ - ____ Anos - Faixa ____ Anos - Média ± ____ Desvio

Grupo Controle: ____ Anos - Mediana ____ - ____ Anos - Faixa ____ Anos - Média ± ____ Desvio

Combinado: ____ Anos - Mediana ____ - ____ Anos - Faixa ____ Anos - Média ± ____ Desvio

p ____

2 - Faixa de idade: ≤ 60 anos: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____

p ____

3 - Faixa de idade: > 60 anos: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____

p ____

4 - Faixa de idade: ≤ 70 anos: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____

p ____

5 - Faixa de idade: > 70 anos: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____

p ____

Sexo:	Grupo Intervenção: 1 - Masculino: ____ 2 - Feminino: ____ Grupo Controle: 1 - Masculino: ____ 2 - Feminino: ____ p _____
Raça	
Grupo Intervenção:	1 - Branca: ____ 2 - Hispânica: ____ 3 - Negra: ____ 4 - Asiática: ____ 5 - Oriental: ____ 6 - Outra: ____ 7 - Não Brancos: ____
Grupo Controle:	1 - Branca: ____ 2 - Hispânica: ____ 3 - Negra: ____ 4 - Asiática: ____ 5 - Oriental: ____ 6 - Outra: ____ 7 - Não Brancos: ____
p _____	
Performance Status	
1 - Escala ECOG/OMS: ____ 0 - Não 1 - Sim	
Grupo Intervenção:	PS 0 ____ PS 1 ____ PS 2 ____ PS 3 ____ PS 4 ____ PS 0+1 ____ PS 3+4 ____
Grupo Controle:	PS 0 ____ PS 1 ____ PS 2 ____ PS 3 ____ PS 4 ____ PS 0+1 ____ PS 3+4 ____
Combinado:	PS 0 ____ PS 1 ____ PS 2 ____ PS 3 ____ PS 4 ____ PS 0+1 ____ PS 3+4 ____
p _____	
2 - Escala Karnofsky: ____ 0 - Não 1 - Sim	
Grupo Intervenção:	____ - Mediana ____ - ____ - Faixa ____ - Média ± ____ Desvio
Grupo Controle:	____ - Mediana ____ - ____ - Faixa ____ - Média ± ____ Desvio
Combinado:	____ - Mediana ____ - ____ - Faixa ____ - Média ± ____ Desvio
p _____	
100 - Número pacientes grupo intervenção:	____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____
100-90 - Número pacientes grupo intervenção:	____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____
90 - Número pacientes grupo intervenção:	____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____
≥80 - Número pacientes grupo intervenção:	____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____
80 - Número pacientes grupo intervenção:	____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____
70 - Número pacientes grupo intervenção:	____ Número pacientes grupo controle: ____ Número pacientes combinado: ____

<70 - Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____
70-60 - Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____
50 - Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

p _____

Tempo de duração dos sintomas

1 - Declarado: ____ 0 - Não 1 - Sim

Grupo Intervenção: _____ Dias - Mediana ____-____ Dias - Faixa _____ Dias - Média ± _____ Desvio

Grupo Controle: _____ Dias - Mediana ____-____ Dias - Faixa _____ Dias - Média ± _____ Desvio

Combinado: _____ Dias - Mediana ____-____ Dias - Faixa _____ Dias - Média ± _____ Desvio

p _____

Intervenções

Descrição da intervenção experimental e controle - Usar descrições que constam no instrutivo

Intervenção:

Controle:

Finalidade da quimioterapia		
1 - Neoadjuvante: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
2 - Adjuvante: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
3 - Paliativa: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
Tratamento multimodal (cirurgia, radioterapia e quimioterapia)		
1 - Multimodal: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
2 - Apenas Quimioterapia: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
3 - Quimioterapia + Cirurgia: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
4 - Quimioterapia + Radioterapia: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
Tratamento anterior (cirurgia ou radioterapia)		
1 - Radioterapia: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____
2 - Cirurgia: ____	0 - Não	1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____	Número pacientes grupo controle: _____	Número pacientes combinado: _____

Terapia Concomitante

1 - Ácido fólico: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

2 - Vitamina B12: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

3 - Ácido fólico + Vitamina B12: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

4 - Interferon: ____ 0 - Não 1 - Sim

Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____ Número pacientes combinado: _____

Desfechos

Definição de cada desfecho investigado:

Tempo de sobrevida - Usar descrições que constam no instrutivo

1 - Taxa de sobreviventes após 1 ano: ____ 0 - Não 1 - Sim

2 - Taxa de sobreviventes após 1,5 ano da entrada no estudo: ____ 0 - Não 1 - Sim

3 - Tempo de sobrevida da data de randomização até a morte por qualquer causa em meses: ____ 0 - Não 1 - Sim

4 - Tempo de sobrevida da data do primeiro ciclo de medicação até a morte por qualquer causa em meses: ____ 0 - Não 1 - Sim

Tempo Livre de Progressão - Usar descrições que constam no instrutivo

1 - Tempo médio até a falha do tratamento em meses: ____ 0 - Não 1 - Sim

2 - Tempo médio da randomização até a progressão da doença ou morte em meses: ____ 0 - Não 1 - Sim

3 - Tempo médio do primeiro ciclo de medicação até a progressão da doença ou morte em meses: ____ 0 - Não 1 - Sim

Resposta Tumoral - Usar descrições que constam no instrutivo

1 - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - Recist: ____ 0 - Não 1 - Sim

2 - Modified Recist: ____ 0 - Não 1 - Sim

3 - Southwest Oncology Group Criteria: ____ 0 - Não 1 - Sim

4 - World Health Organization Criteria: ____ 0 - Não 1 -

Sim

Como a taxa de resposta tumoral é apresentada ?

1 - Soma de repostas completas e respostas parciais: ____ 0 - Não 1 - Sim

2 - Soma de repostas completas, respostas parciais e doença estabilizada: ____ 0 - Não 1 - Sim

Eventos Adversos - Usar descrições que constam no instrutivo

1 - Cancer and Leukemia Group B Common Toxicity Criteria: ____ 0 - Não 1 - Sim

2 - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria: ____ 0 - Não 1 - Sim

3 - World Health Organization Criteria: ____ 0 - Não 1 -

Sim

Como os eventos adversos são apresentados ?

1 - Soma de todos os eventos adversos dos pacientes: ____ 0 - Não 1 - Sim

2 - Apenas os eventos adversos mais graves de cada paciente: ____ 0 - Não 1 - Sim

Resultados

Tempo de sobrevida

Quantidade de pacientes em que o desfecho foi mensurado: ____ 0 - Não 1 - Sim

- Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____

1 - Número Absoluto: ____ 0 - Não 1 - Sim - Resultado grupo intervenção: _____ Resultado grupo controle: _____

2 - Hazard Ratio: ____ 0 - Não 1 - Sim - Resultado _____

3 - Odds Ratio: ____ 0 - Não 1 - Sim - Resultado _____

Intervalo Confiança: ____ 0 - Não 1 - 95% 2 - 90% - Resultado grupo intervenção: _____ Resultado grupo controle: _____

p _____

Tempo Livre de Progressão

Quantidade de pacientes em que o desfecho foi mensurado: ____ 0 - Não 1 - Sim
- Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____

1 - Número Absoluto: ____ 0 - Não 1 - Sim - Resultado grupo intervenção: ____ Resultado grupo controle: ____

2 - Hazard Ratio: ____ 0 - Não 1 - Sim - Resultado ____

3 - Odds Ratio: ____ 0 - Não 1 - Sim - Resultado ____

Intervalo Confiança: ____ 0 - Não 1 - 95% 2 - 90% - Resultado grupo intervenção: ____ Resultado grupo controle: ____
p ____

Resposta Tumoral

Quantidade de pacientes em que o desfecho foi mensurado: ____ 0 - Não 1 - Sim
- Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____

1 - Resposta Completa: ____ 0 - Não 1 - Sim - Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____

2 - Resposta parcial: ____ 0 - Não 1 - Sim - Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____

3 - Regressão: ____ 0 - Não 1 - Sim - Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____

4 - Doença estabilizada: ____ 0 - Não 1 - Sim - Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____

5 - Progressão: ____ 0 - Não 1 - Sim - Número pacientes grupo intervenção: ____ Número pacientes grupo controle: ____
p ____

6 - Taxa de Resposta Objetiva: ____ 0 - Não 1 - Sim - % pacientes grupo intervenção: ____ % pacientes grupo controle: ____
p ____

7 - Taxa de Controle da Doença: ____ 0 - Não 1 - Sim - % pacientes grupo intervenção: ____ % pacientes grupo controle: ____
p ____

Eventos Adversos

Quantidade de pacientes em que os eventos adversos foram mensurados: ____ 0 - Não 1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____
Ocorrência de eventos adversos de grau 5: ____ 0 - Não 1 - Sim
Número pacientes grupo intervenção: _____ Número pacientes grupo controle: _____

Evento Adverso _____: ____ 0 - Não 1 - Sim

1 - Grau não declarado: ____ 0 - Não 1 - Sim

Intervenção: Total ____ Percentual ____

Controle: Total ____ Percentual ____

p _____

2 - Graus 3 + 4: ____ 0 - Não 1 - Sim

Intervenção: Total ____ Percentual ____

Controle: Total ____ Percentual ____

p _____

3 - Graus 1 + 2: ____ 0 - Não 1 - Sim

Intervenção: Total ____ Percentual ____

Controle: Total ____ Percentual ____

p _____

4 - Valores separados para diferentes graus: ____ 0 - Não 1 - Sim

Intervenção: Total Grau 1 ____ Percentual ____

Total Grau 2 ____ Percentual ____

Total Grau 3 ____ Percentual ____

Total Grau 4 ____ Percentual ____

Total Grau 5 ____ Percentual ____

Controle: Total Grau 1 ____ Percentual ____

Total Grau 2 ____ Percentual ____

Total Grau 3 ____ Percentual ____

Total Grau 4 ____ Percentual ____

Total Grau 5 _____		Percentual _____	
Evento Adverso _____: _____ 0 - Não 1 - Sim			
1 - Grau não declarado: _____ 0 - Não 1 - Sim			
Intervenção: Total _____		Percentual _____	
Controle: Total _____		Percentual _____	
p _____			
2 - Graus 3 + 4: _____ 0 - Não 1 - Sim			
Intervenção: Total _____		Percentual _____	
Controle: Total _____		Percentual _____	
p _____			
3 - Graus 1 + 2: _____ 0 - Não 1 - Sim			
Intervenção: Total _____		Percentual _____	
Controle: Total _____		Percentual _____	
p _____			
4 - Valores separados para diferentes graus: _____ 0 - Não 1 - Sim			
Intervenção: Total Grau 1 _____		Percentual _____	
Total Grau 2 _____		Percentual _____	
Total Grau 3 _____		Percentual _____	
Total Grau 4 _____		Percentual _____	
Total Grau 5 _____		Percentual _____	
Controle: Total Grau 1 _____		Percentual _____	
Total Grau 2 _____		Percentual _____	
Total Grau 3 _____		Percentual _____	
Total Grau 4 _____		Percentual _____	
Total Grau 5 _____		Percentual _____	

Instrutivo para o Formulário para Extração de Dados

Revisores:

- 1 - André de Oliveira Souza
- 2 - Luis Gustavo Oliveira
- 3 - Vera Lucia Edais Pepe
- 4 - Lenice Costa Reis

Intervenção 1, 2 ou 3:

- 1 – Doxorubicina
- 2 - cisplatina + gemcitabina
- 3 - cisplatina + raltitrexede
- 4 - cisplatina + pemetrexede
- 5 - cisplatina + etoposídeo
- 6 - carboplatina + pemetrexede
- 7 - gemcitabina + pemetrexede
- 8 - ADI-PEG20 + cuidados de suporte
- 9 - vinorelbina + cuidados de suporte

- 10 - cisplatina + pemetrexede + cbp501

- 11 - cisplatina + pemetrexede + axitinib

- 12 - cisplatina + pemetrexede + bevacizumabe
- 13 - cisplatina + gemcitabina + bevacizumabe
- 14 - cisplatina + mitomicina + vinblastina + cuidados de suporte
- 15 - cisplatina + mitomicina + vinblastina + cuidados de suporte ou vinorelbina + cuidados de suporte

Comparador:

- 1 - cuidados de suporte
- 2 – placebo
- 3 – cisplatina
- 4 – carboplatina
- 5 – ciclofosfamida
- 7 - cisplatina + pemetrexede
- 8 - carboplatina + pemetrexede

Descrição da Intervenção

- 1 – Doxorubicina
- 2 - cisplatina + gemcitabina: cisplatina 80mg/m² no dia 1 e gemcitabina 1g/m² IV a cada 21 dias administrados por 6 ciclos
Ou
- 3 - cisplatina 80mg/m² no dia 1 e gemcitabina 1g/m² IV nos dias 1, 8 e 15 a cada 28 dias administrados por 6 ciclos
- 4 - cisplatina + raltitrexede: raltitrexede 3mg/m² e cisplatina 80mg/m² IV a cada 21 dias até progressão da doença, toxicidade severa ou recusa do paciente
- 5 - cisplatina + pemetrexede: pemetrexede 500mg/m² e cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias até a progressão da doença
Ou
- 6 - pemetrexede 500mg/m² e cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias por 6 ciclos
- 7 - cisplatina + etoposídeo: cisplatina 80mg/m² no dia 1 e etoposídeo 120mg/m² IV nos dias 1-3 a cada 21 dias administrados por 4 ciclos
- 8 - carboplatina + pemetrexede: pemetrexede 500mg/m² e carboplatina em área sob a curva de 5mg/mL/min IV a cada 28 dias
Ou
- 9 - pemetrexede 500mg/m² e carboplatina em área sob a curva de 5mg/mL/min IV a cada 21 dias por 3 ciclos
- 10 - gemcitabina + pemetrexede: gemcitabina 1g/m² IV nos dias 1 e 8 e pemetrexede 500mg/m² a cada 21 dias administrados até progressão da doença

11 - ADI-PEG20 + cuidados de suporte

12 - vinorelbina + cuidados de suporte: vinorelbina 30mg/m² semanal por 12 semanas +cuidados de suporte

13 - cisplatina + pemetrexede + CBP501: pemetrexede 500mg/m² e cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias por 6 ciclos + CBP501 25mg/m² IV a cada 21 dias por 6 ciclos

14 - cisplatina + pemetrexede + axitinib: pemetrexede 500mg/m² e cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias + axitinib 10mg VO diariamente. Após 3 ciclos foi realizada pleurectomia paliativa e mais dois ciclos de quimio poderiam ser realizados.

15 - cisplatina + pemetrexede + bevacizumabe: cisplatina 75mg/m², pemetrexede 500mg/m² IV e bevacizumabe 15mg/Kg a cada 21 dias administrados por 6 ciclos então bevacizumabe no dia 1 a cada 21 dias até progressão da doença

16 - cisplatina + gemcitabina + bevacizumabe: cisplatina 75mg/m² no dia 1, gemcitabina 1,25g/m² IV nos dias 1 e 8 e bevacizumabe 15mg/Kg a cada 21 dias administrados por 6 ciclos então bevacizumabe no dia 1 a cada 21 dias até progressão da doença

17 - cisplatina + mitomicina + vinblastina + cuidados de suporte: cisplatina 50mg/m²+ mitomicina 6mg/m² + vinblastina 6mg/m² IV a cada 21 dias +cuidados de suporte por 4 ciclos

18 - cisplatina + mitomicina + vinblastina + cuidados de suporte ou vinorelbina + cuidados de suporte: cisplatina 50mg/m²+ mitomicina 6mg/m² + vinblastina 6mg/m² IV a cada 21 dias +cuidados de suporte por 4 ciclos ou vinorelbina 30mg/m² semanal por 12 semanas +cuidados de suporte

Descrição do Comparador:

1 - cisplatina: cisplatina 80mg/m² IV a cada 21 dias até progressão da doença, toxicidade severa ou recusa do paciente

2 - cisplatina: cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias até progressão da doença

3 - carboplatina: carboplatina 100mg/m²/semana em infusão contínua através de cateter venoso central. A bomba foi trocada a cada 2 semanas em um total de 6 semanas de terapia contínua

4 - ciclofosfamida:

5 - cisplatina + pemetrexede: pemetrexede 500mg/m² e cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias por 3 ciclos

Ou

6 - pemetrexede 500mg/m² e cisplatina 75mg/m² IV a cada 21 dias por 6 ciclos

7 - carboplatina + pemetrexede: pemetrexede 500mg/m² e carboplatina em área sob a curva de 5mg/mL/min IV a cada 28 dias

Ou

8 - pemetrexede 500mg/m² e carboplatina em área sob a curva de 5mg/mL/min IV a cada 21 dias por 6 ciclos

9 - Cuidados de suporte

Desfechos – Definições

Tempo de Sobrevida

1 - Taxa de sobreviventes após 1 ano

2 - Taxa de sobreviventes após 1,5 ano da entrada no estudo

3 - Tempo de sobrevida da data de randomização até a morte por qualquer causa em meses

4 - Tempo de sobrevida da data do primeiro ciclo de medicação até a morte por qualquer causa em meses

Tempo Livre de Progressão

1 - Tempo médio até a falha do tratamento em meses

2 - Tempo médio da randomização até a progressão da doença ou morte em meses

3 - Tempo médio do primeiro ciclo de medicação até a progressão da doença ou morte em meses

Resposta Tumoral

1 - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - Recist*

2 - *Modified Recist*

2 - *Southwest Oncology Group Criteria*

4 - World Health Organization Criteria

Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - Recist

RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) é um conjunto de regras publicadas que definem quando os pacientes com câncer melhoram ("respondem"), permanecem na mesma situação ("estabilizados") ou pioram ("progridem") durante os tratamentos. Os critérios originais foram publicados em Fevereiro de 2000 por uma colaboração internacional, incluindo a Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC), Instituto Nacional do Câncer (NCI) dos Estados Unidos e do *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. O RECIST 1.1, publicado em janeiro de 2009, é uma atualização dos critérios originais. Hoje, a maioria dos ensaios clínicos avaliando tratamentos de câncer de resposta objetiva em tumores sólidos estão usando RECIST.

Nesse critério, resposta completa é o desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis, dos sinais e sintomas relacionados ao tumor por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões. Resposta parcial é a redução maior que 50% nas lesões bidimensionais e 30% nas unidimensionais, levando em conta todas as lesões mensuráveis por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões nem crescimento de lesões existentes. Regressão (para doença não mensurável) ocorre quando há uma diminuição no tamanho do tumor sem o aparecimento de novas lesões por um período maior que 8 semanas. Doença estabilizada ocorre quando há diminuição nas lesões mensuráveis menor que 50% para as bidimensionais e 30% para as unidimensionais ou aumento menor que 20% por tempo maior que 8 semanas e quando não há alterações nas lesões não mensuráveis por período maior que 8 semanas. Doença em progressão ou recaída ocorre quando há aumento maior que 20% para todas as lesões mensuráveis ou aumento no tamanho do tumor para lesão não mensurável.

Modified Recist

Modified RECIST é uma modificação no conjunto de regras RECIST. Essa nova forma de avaliar as lesões desenvolvida por M. J. Byrne e A. K. Nowak foi divulgada no artigo *Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma*; *Annals of Oncology* 15: 257–260, 2004. A proposta teve por objetivo simplificar a medição das lesões, que no caso do mesotelioma pleural maligno são difíceis de serem realizadas devido ao padrão de crescimento dessa neoplasia. As lesões bidimensionais são medidas como se fossem unidimensionais.

Nesse critério, resposta completa é o desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis, dos sinais e sintomas relacionados ao tumor por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões. Resposta parcial é a redução maior que 30% de todas as lesões mensuráveis por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões nem crescimento de lesões existentes. Regressão (para doença não mensurável) ocorre quando há uma diminuição no tamanho do tumor sem o aparecimento de novas lesões por um período maior que 8 semanas. Doença estabilizada ocorre quando há diminuição nas lesões mensuráveis menor que 30% ou aumento menor que 20% por tempo maior que 8 semanas e quando não há alterações nas lesões não mensuráveis por período maior que 8 semanas. Doença em progressão ou recaída ocorre quando há aumento maior que 20% para todas as lesões mensuráveis ou aumento no tamanho do tumor para lesão não mensurável.

Southwest Oncology Group Criteria

A *Southwest Oncology Group*, em cooperação com o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos e outros grandes grupos de cooperação em oncologia, participaram do desenvolvimento de novos critérios de toxicidade para a comunicação dos resultados dos ensaios clínicos de câncer - *NCI Common Toxicity Criteria*. Esse guideline também aborda critérios de resposta tumoral.

Nesse critério, resposta completa é o desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis, dos sinais e sintomas relacionados ao tumor por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões. Resposta parcial é a redução maior que 50% de todas as lesões mensuráveis por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões nem crescimento de lesões existentes. Regressão (para doença não mensurável) ocorre quando há uma diminuição no tamanho do tumor sem o aparecimento de novas lesões por um período maior que 8 semanas. Doença estabilizada ocorre quando há diminuição nas lesões mensuráveis menor que 50% ou aumento menor que 50% por tempo maior que 8 semanas e quando não há alterações nas lesões não mensuráveis por período maior que 8 semanas. Doença em progressão ou recaída ocorre quando há aumento maior que 50% para todas as lesões mensuráveis ou aumento no tamanho do tumor para lesão não mensurável.

World Health Organization Criteria

A Organização Mundial de Saúde com o intuito de desenvolver uma linguagem comum na forma de descrever o tratamento do câncer e para desenvolver um consenso a respeito de princípios internacionais de avaliação de resultados de estudos clínicos desenvolveu seu *Handbook For reporting results of cancer treatment*.

Nele se estabelece que resposta completa seja o desaparecimento de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis, dos sinais e sintomas relacionados ao tumor por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões. Resposta parcial é a redução maior que 50% de todas as lesões mensuráveis por período maior que 28 dias sem aparecimento de novas lesões nem crescimento de lesões existentes. Regressão (para doença não mensurável) ocorre quando há uma diminuição no tamanho do tumor sem o aparecimento de novas lesões por um período maior que 8 semanas. Doença estabilizada ocorre quando há diminuição nas lesões mensuráveis menor que 50% ou aumento menor que 25% por tempo maior que 8 semanas e quando não há alterações nas lesões não mensuráveis por período maior que 8 semanas. Doença em progressão ou recaída ocorre quando há aumento maior que 25% para todas as lesões mensuráveis ou aumento no tamanho do tumor para lesão não mensurável.

Escalas de Eventos Adversos

- 1 - Cancer and Leukemia Group B Common Toxicity Criteria*
- 2 - National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*
- 3 - World Health Organization Criteria*

As diferentes escalas de eventos adversos classificam a toxicidade de um agente terapêutico em escalas que vão de 0 a 5. Geralmente, elas significam:

- 0 - ausência de toxicidade
- 1 - toxicidade leve
- 2 - toxicidade moderada
- 3 - toxicidade severa mas sem risco de morte
- 4 - toxicidade com risco de morte
- 5 - morte relacionada a evento adverso

Nos estudos clínicos, por vezes, todos os eventos adversos dos pacientes são relatados. Outras vezes, apenas o maior grau de cada paciente é relatado.

ANEXO 5 – Textos completos excluídos da revisão

Estudo não randomizado/Randomização não adequada

- PASELLO, G.; MARULLI, G.; POLO, V. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy of Malignant Pleural Mesothelioma. *Anticancer Research*, 2012, Volume 32, págs. 5393-5400.
- PASS, H. L.; TEMECK, B. K.; KRANDA, K. *et al.* Phase III Randomized Trial of Surgery With or Without Intraoperative Photodynamic Therapy and Postoperative Immunochemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Annals of Surgical Oncology*, 1997, Volume 4, Número 8, págs. 628-633.
- SCAGLIOTTI, G.V.; SHIN, D.M.; KINDLER, H.L. *et al.* Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003; Volume 21, págs.1556-1561.
- SHUKUYA, T.; TAKAHASHI, T.; IMAI, H. *et al.* Comparison of cisplatin plus pemetrexed and cisplatin plus gemcitabine for the treatment of malignant pleural mesothelioma in Japanese patients. *Respiratory investigation*, 2014, Volume 52, págs. 101–106.
- SORENSEN, P.G.; BACH, F.; BORK, E. *et al.* Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep.*, 1985; Volume 69, págs. 1431-1432.
- SPREMULLI, E.; WAMPLE, G.; REGELS, W. *et al.* Chemotherapy of Malignant Mesothelioma. *Cancer*, 1977, Volume 40, págs. 2038-2045.
- O'BRIEN, M.E.R.; WATKINS, D.; RYAN, C. *et al.* A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Annals of Oncology*, 2006, Volume 17, págs. 270–275.

Quimioterapia não era o foco principal na randomização

- O'BRIEN, M.E.R. *et al.* A randomized phase II study of SRL172 (*Mycobacterium vaccae*) combined with chemotherapy in patients with advanced inoperable non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *British Journal of Cancer*, 2000, Volume 83, Número 7, 853–857.

Outros tumores na amostra sem haver dados separados

- CHAHINIAN, A.P.; ANTMAN, K.; GOUTSOU, M. *et al.* Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 1993; Volume 11, págs. 1559-1565.
- KINDLER, H.L.; KARRISON, T.G.; GANDARA, D.R. *et al.* Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Trial of Gemcitabine/Cisplatin Plus Bevacizumab or Placebo in Patients With Malignant Mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2012, Volume 30, págs. 2509-2515.
- SAMSON, M. K.; WASSER, L.P.; BORDEN, E.C. *et al.* Randomized Comparison of Cyclophosphamide, Imidazole Carboxamide, and Adriamycin Versus Cyclophosphamide and Adriamycin in Patients With Advanced Stage Malignant Mesothelioma: A Sarcoma Intergroup Study. *Journal of Clinical Oncology*, 1987, Volume 5, Número 1, págs 86-91.

EARHART, R.H.; AMATO, D.J.; CHANG, A.Y.-C. *et al.* Phase II trial of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine versus aclacinomycin-A in advanced sarcomas and mesotheliomas. *Investigational New Drugs*, 1990, Volume 8, págs. 113-119.

Pacientes não eram virgens de tratamento quimioterápico

CANTWELL, B.M.; FRANKS, C.R.; HARRIS, A.L. A phase II study of the platinum analogues JM8 and JM9 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 1986, Volume 18, págs.286-288.

NCT00597116. An Efficacy and Safety Study With Vandetanib to Treat Inoperable or Relapsed Malignant Mesothelioma. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00597116>

SZLOSAREK, P.W. *et al.* Randomized trial of arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2014, Volume 32 Número 5s (suplemento), resumo 7507.

ANEXO 6 – Avaliação da Qualidade dos Estudos

		HABIB <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹			KRUG <i>et al</i> , 2014 ⁵¹			MUERS <i>et al</i> , 2008 ²⁹		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
TÍTULO E RESUMO										
	Está descrito como Ensaio Clínico no título?	X			X			X		
	Há um resumo estruturado com delineamento experimental, métodos, resultados e conclusões	X			X			X		
INTRODUÇÃO										
	As justificativas para o estudo estão descritas e são razoáveis?			X	X			X		
	Os objetivos específicos ou hipóteses estão descritas e são claros?			X	X			X		
MÉTODO										
Desenho do Estudo	Foi descrito o desenho do estudo incluindo a alocação por braço?	X			X			X		
	Foram realizadas alterações metodológicas após início do estudo (por exemplo, critérios de elegibilidade) ?		X			X		X		

		HABIB <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹			KRUG <i>et al</i> , 2014 ⁵¹			MUERS <i>et al</i> , 2008 ²⁹		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Participantes	O estudo utilizou critérios de elegibilidade para a seleção dos participantes?	X			X			X		
	Foram descritos os locais e a forma como os dados foram coletados?			X			X			X
Intervenção	O estudo apresenta detalhes da intervenção pretendida para cada grupo, que possibilite a replicação, e de como e quando elas foram realmente administradas?		X		X			X		
Desfecho	As medidas dos desfechos primários e secundários estão claramente definidas e foram previamente especificadas?	X			X			X		
	As medidas dos desfechos foram alteradas depois do início do estudo?			X		X		X		
Tamanho da amostra	Está descrito como o tamanho da amostra foi calculado?		X		X	X		X		

		HABIB <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹			KRUG <i>et al</i> , 2014 ⁵¹			MUERS <i>et al</i> , 2008 ²⁹		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Randomização	Está descrito o método utilizado para gerar a sequência de randomização incluindo detalhes da randomização?		X				X	X		
	Está descrito se a sequência obtida foi mantida em sigilo até que a intervenção fosse realizada?		X			X			X	
	Está descrito quem gerou a sequência de alocação?		X			X		X		
Mascaramento	O estudo utilizou técnicas de mascaramento (por exemplo, os participantes, os prestadores de cuidados, os avaliadores dos resultados)?			X		X			X	
Métodos estatísticos	Estão descritos os métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos quanto aos desfechos?	X			X			X		

		HABIB <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹			KRUG <i>et al</i> , 2014 ⁵¹			MUERS <i>et al</i> , 2008 ²⁹		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
RESULTADOS										
Fluxo de participantes	O fluxo dos participantes durante todo o estudo está descrito?		X		X			X		
	As perdas durante o estudo estão descritas?		X		X			X		
Recrutamento	As datas do recrutamento e do período de seguimento estão relatadas?	X			X			X		
Dados iniciais	Características clínicas e demográficas de cada grupo no início do estudo estão relatadas em forma de Tabela?	X			X			X		
Números analisados	O número de participantes incluídos em cada análise está descrito?	X			X			X		
	A análise foi feita por intenção de tratar (pelos grupos originalmente alocados)?		X		X			X		
	A apresentação dos resultados é feita em números absolutos?		X		X			X		
	Para cada desfecho primário ou secundário, está descrito um sumário de resultados para cada grupo apresentando estimativas de precisão (intervalo de confiança)?		X			X			X	

		HABIB <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹			KRUG <i>et al</i> , 2014 ⁵¹			MUERS <i>et al</i> , 2008 ²⁹		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Efeitos Adversos	Os efeitos adversos apresentados pelos participantes de cada grupo estão relatados?	X			X			X		
DISCUSSÃO										
Interpretação	A interpretação dos resultados considerou as limitações do estudo e prováveis fontes de viés ou imprecisão das análises?	X			X			X		
	A interpretação foi consistente com os resultados, equilíbrio entre benefícios e riscos e tendo em conta outras evidências relevantes ?	X			X			X		
Validade externa	Os resultados dos estudos podem ser generalizados?		X			X			X	

		HABIB <i>et al</i> , 2013 ⁴⁹			KRUG <i>et al</i> , 2014 ⁵¹			MUERS <i>et al</i> , 2008 ²⁹		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
OUTRAS INFORMAÇÕES										
Registro	Está descrito o número de registro e nome do registro no qual o estudo pode ser encontrado ?		X		X			X		
	Está descrito onde o protocolo experimental completo pode ser acessado, se disponível ?		X		X			X		
Financiamento	Estão descritas as fontes de financiamento e outros suportes (tais como fornecimento de medicamentos) e o papel dos financiadores ?			X	X			X		

FONTE: Adaptado de SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D.G.; MOHER, D.; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;152. Epub 24 March., pág.2; ARAÚJO, S. C. F.; Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática. Dissertação, 2010, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, anexo.

		VAN MEERBEECK <i>et al</i> , 2005 ³			VOGELZANG <i>et al</i> , 2003 ⁴			WHITE <i>et al</i> , 2000 ⁵²		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
TÍTULO E RESUMO										
	Está descrito como Ensaio Clínico no título ?	X			X			X		
	Há um resumo estruturado com delineamento experimental, métodos, resultados e conclusões	X			X			X		
INTRODUÇÃO										
	As justificativas para o estudo estão descritas e são razoáveis?	X			X			X		
	Os objetivos específicos ou hipóteses estão descritas e são claros?	X			X			X		
MÉTODO										
Desenho do Estudo	Foi descrito o desenho do estudo incluindo a alocação por braço?	X			X			X		
	Foram realizadas alterações metodológicas após início do estudo (por exemplo, critérios de elegibilidade) ?		X		X				X	
Participantes	O estudo utilizou critérios de elegibilidade para a seleção dos participantes?	X			X			X		
	Foram descritos os locais e a forma como os dados foram coletados?			X			X		X	

		VAN MEERBEECK <i>et al</i> , 2005 ³			VOGELZANG <i>et al</i> , 2003 ⁴			WHITE <i>et al</i> , 2000 ⁵²		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Intervenção	O estudo apresenta detalhes da intervenção pretendida para cada grupo, que possibilite a replicação, e de como e quando elas foram realmente administradas?	X			X			X		
Desfecho	As medidas dos desfechos primários e secundários estão claramente definidas e foram previamente especificadas?	X			X			X		
	As medidas dos desfechos foram alteradas depois do início do estudo?		X			X			X	
Tamanho da amostra	Está descrito como o tamanho da amostra foi calculado?	X				X		X		
Randomização	Está descrito o método utilizado para gerar a sequência de randomização incluindo detalhes da randomização?			X			X		X	
	Está descrito se a sequência obtida foi mantida em sigilo até que a intervenção fosse realizada?		X			X			X	
	Está descrito quem gerou a sequência de alocação?		X			X			X	

		VAN MEERBEECK <i>et al</i> , 2005 ³			VOGELZANG <i>et al</i> , 2003 ⁴			WHITE <i>et al</i> , 2000 ⁵²		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Mascaramento	O estudo utilizou técnicas de mascaramento (por exemplo, os participantes, os prestadores de cuidados, os avaliadores dos resultados)?		X			X			X	
Métodos estatísticos	Estão descritos os métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos quanto aos desfechos?	X			X			X		
RESULTADOS										
Fluxo de participantes	O fluxo dos participantes durante todo o estudo está descrito?	X			X					X
	As perdas durante o estudo estão descritas?	X			X					X
Recrutamento	As datas do recrutamento e do período de seguimento estão relatadas?	X			X					X
Dados iniciais	Características clínicas e demográficas de cada grupo no início do estudo estão relatadas em forma de Tabela?	X			X			X		

		VAN MEERBEECK <i>et al</i> , 2005 ³			VOGELZANG <i>et al</i> , 2003 ⁴			WHITE <i>et al</i> , 2000 ⁵²		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Números analisados	O número de participantes incluídos em cada análise está descrito?	X			X			X		
	A análise foi feita por intenção de tratar (pelos grupos originalmente alocados)?	X			X				X	
	A apresentação dos resultados é feita em números absolutos?	X			X			X		
	Para cada desfecho primário ou secundário, está descrito um sumário de resultados para cada grupo apresentando estimativas de precisão (intervalo de confiança)?	X			X				X	
Efeitos Adversos	Os efeitos adversos apresentados pelos participantes de cada grupo estão relatados?	X			X			X		
DISCUSSÃO										
Interpretação	A interpretação dos resultados considerou as limitações do estudo e prováveis fontes de viés ou imprecisão das análises?	X			X			X		

	A interpretação foi consistente com os resultados, equilíbrio entre benefícios e riscos e tendo em conta outras evidências relevantes ?	X			X			X		
		VAN MEERBEECK <i>et al</i> , 2005 ³			VOGELZANG <i>et al</i> , 2003 ⁴			WHITE <i>et al</i> , 2000 ⁵²		
TÓPICO	DESCRITOR	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO	SIM	NÃO	NÃO ESTÁ CLARO
Validade externa	Os resultados dos estudos podem ser generalizados?	X				X			X	
OUTRAS INFORMAÇÕES										
Registro	Está descrito o número de registro e nome do registro no qual o estudo pode ser encontrado ?		X			X			X	
	Está descrito onde o protocolo experimental completo pode ser acessado, se disponível ?		X			X			X	
Financiamento	Estão descritas as fontes de financiamento e outros suportes (tais como fornecimento de medicamentos) e o papel dos financiadores ?	X			X				X	

FONTE: Adaptado de SCHULZ, K.F.; ALTMAN, D.G.; MOHER, D.; for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;152. Epub 24 March., pág.2; ARAÚJO, S. C. F.; Nível de evidência acerca da eficácia das vacinas disponíveis contra a infecção pelo vírus HPV: revisão sistemática. Dissertação, 2010, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social, anexo.