

Cirurgia de citorredução com
hipertermoquimioterapia em pacientes
com Pseudomixoma Peritoneal

Dezembro/2019



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Pseudomixoma Peritoneal

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA/ MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Índice de Disseminação Peritoneal	12
Figura 2 – Índice de Citorredução	14
Figura 3 - Esquemas de quimioterapia para perfusão peritoneal no tratamento de pseudomixoma peritoneal.	15
Figura 4 - Fluxograma de seleção das evidências	18
Figura 5 – Esquema de cadeias de Markov usados na avaliação econômica	27
Figura 6 - Sobrevida livre de progressão dos pacientes fazendo FOLFOX em primeira linha	28
Figura 7 – Sobrevida livre de progressão dos pacientes fazendo FOLFIRI em segunda linha	28
Figura 8 - Sobrevida global dos pacientes que fizeram quimioterapia sistêmica.....	29
Figura 9 Sobrevida global de pacientes com ressecção completa (citorredução + HIPEC) e de pacientes com ressecção incompleta (citorredução parcial sem HIPEC)	30
Figura 10 - Diagrama de Tornado	34
Figura 11 - Dispersão de custos e efetividades das 1.000 simulações	35
Figura 12 - Curva de aceitabilidade em diferentes disposições a pagar.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos com pacientes com pseudomixoma peritoneal que receberam cirurgia de citorredução + HIPEC.....	20
Tabela 2 - Resultados de sobrevida global dos pacientes com pseudomixoma peritoneal que receberam cirurgia de citorredução + HIPEC.....	23
Tabela 3 - Posologias de tratamento para câncer de coloretal metastático	25
Tabela 4- Utilidade média dos pacientes com melanoma metastático	26
Tabela 5 – Parâmetros do modelo de custo-efetividade	32
Tabela 6 - Custo e efetividade resultante da simulação.....	33
Tabela 7 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal atendidos em um centro de saúde.....	37
Tabela 8 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 120 pacientes por ano.....	37
Tabela 9 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 200 pacientes por ano.....	37



Sumário

1.	CONTEXTO	2
2.	APRESENTAÇÃO	4
3.	GLOSSÁRIO	5
4.	RESUMO EXECUTIVO	6
5.	CONDIÇÃO CLÍNICA	8
5.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	8
5.4	Tratamento recomendado.....	10
6.	A TECNOLOGIA	11
6.1	Descrição	11
6.2	Indicações e contra-indicações	15
7.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	15
7.1	Busca por evidências	16
7.2	Evidência clínica	19
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	24
8.1.	MÉTODOS.....	24
8.1.1.	População do Estudo	24
8.1.2.	Horizonte de tempo	24
8.1.3.	Perspectiva	24
8.1.4.	Comparadores	25
8.1.5.	Desconto	25
8.1.6.	Desfecho de efetividade.....	25
8.1.7.	Modelo Econômico	26
8.1.8.	CUSTOS	30
8.1.9.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	32
8.1.10.	Impacto Orçamentário	32
8.2.	RESULTADOS.....	33
8.2.1.	Análise de Sensibilidade.....	33
8.2.2.	Impacto Orçamentário	36
9.	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	38
10.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	39
11.	REFERÊNCIAS	40
12.	ANEXO	44
12.1.	ANEXO 1 . TERMOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS, SEGUNDO A BASE DE DADOS CONSULTADA.....	44



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório foi elaborado com o objetivo de avaliar a eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em pacientes com pseudomixoma peritoneal.

Essa avaliação foi solicitada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE) e pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) visando avaliar a incorporação desse procedimento no Sistema Único de Saúde (SUS). Na elaboração deste documento, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.



3. GLOSSÁRIO

ECR	Ensaio Clínico Randomizado
HIPEC	quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
IC	índice de citorredução
ICP	índice de câncer peritoneal
PMP	pseudomixoma peritoneal
SBCO	Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
SCTIE Saúde	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da



4. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cirurgia de Citorredução (peritonectomia) com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC).

Indicação: Tratamento de Pseudomixoma Peritoneal.

Demandante: Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) e Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE).

Introdução: O pseudomixoma peritoneal (PMP) é uma condição clínica caracterizada por ascite mucinosa geralmente decorrente de uma neoplasia epitelial perfurada de apêndice. A abordagem de tratamento mais indicada atualmente, consiste em uma modalidade cirúrgica e quimioterapêutica, e parece ganhar terreno como tratamento padrão para doenças superficiais peritoneais de todos os tipos de origem. Nesse tratamento, procedimentos de peritonectomia com ressecção das vísceras envolvidas, visa ressecção de superfícies peritoneais, facilitando assim a realização de uma citorredução macroscópica completa. Além disso, com o objetivo de erradicar qualquer resíduo de tumor macroscópico ou microscópico para evitar a recorrência, a cirurgia é combinada com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Esse tratamento de modalidade combinada é uma abordagem com intenção curativa, principalmente em pacientes com PMP, devido ao padrão característico de disseminação e ao caráter não invasivo.

Pergunta: O tratamento com cirurgia de citoredução com hipertermoquimioterapia é mais eficaz e custo-efetivo para a sobrevida de pacientes com pseudomixoma peritoneal quando comparado à quimioterapia sistêmica?

Evidências científicas: Não foram encontrados ensaios clínicos sobre cirurgia de citoredução + HIPEC específicos para pacientes com pseudomixoma peritoneal. Os 15 estudos selecionados são observacionais, com número de pacientes entre 29 e 636 e com período de coleta de dados variando entre 3 e 26 anos. A sobrevida global em 5 anos variou entre 42% e 94%. Os estudos com maior número de indivíduos analisados apresentaram sobrevida global em 5 anos de 73% e 84%. Para os dois estudos publicados mais recentemente, os valores de sobrevida em 5 anos foram de 87% e 82%. Mesmo não tendo sido encontrados estudos com grupo de comparação, os estudos observacionais que utilizaram métodos de tratamento mais antigos (cirurgia e/ou quimioterapia sistêmica) encontraram valores de



sobrevida global inferiores, sugerindo de forma indireta uma superioridade do método de citorredução +HIPEC.

Avaliação econômica: Foram simulados 24 pacientes em cadeia de Markov, com horizonte temporal de 7 anos, sob a perspectiva do SUS e utilizando uma taxa de desconto de 5%. A razão de custo efetividade incremental (ICER) do procedimento foi estimada em R\$68.920,00/QALY. Em nenhuma das simulações o valor foi estimado abaixo de 1 PIB per capita. Quando o valor da cirurgia é reduzido a R\$21.393,00 o ICER é igual a esse limiar.

Avaliação de impacto orçamentário: A avaliação de impacto orçamentário estimou o valor incremental por centro de saúde assumindo que este realizaria 24 procedimentos por ano. Foi construído um modelo dinâmico de microssimulação com horizonte temporal de 5 anos. O parecer da SBCO estimou em 120-200 casos por ano no Brasil de pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal somados elegíveis para o procedimento. O resultado do impacto orçamentário médio anual para os 24 pacientes é R\$ 1.692.864,36. Para toda a população, os valores por ano variaram de R\$ 8.661.117,15 a R\$ 14.657.044,06.

Recomendação preliminar: O Plenário da CONITEC, em reunião realizada em 04 de dezembro de 2019, considerou que, apesar da evidência científica ser restrita, os resultados apontam para uma maior eficácia do tratamento com cirurgia de citorredução + HIPEC para os pacientes com PMP. A avaliação econômica encontrou uma razão de custo-efetividade incremental com valor próximo a 2 PIB per capita, o que foi considerado aceitável por se tratar de uma condição clínica rara. Portanto, emitiu-se recomendação preliminar pela incorporação no SUS da Cirurgia de citorredução (peritonectomia) com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC), para tratamento de PMP. Essa incorporação deverá ser feita em centros de saúde com profissionais capacitados para realização, por se tratar de um procedimento complexo.



5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O pseudomixoma peritoneal (PMP) é uma condição clínica caracterizada por ascite mucinosa geralmente decorrente de uma neoplasia epitelial perfurada de apêndice. O quadro clínico é variado, com sintomas inespecíficos e pode estar associado à distensão abdominal em casos avançados^{1,2}. Tradicionalmente consideradas como neoplasias “benignas”, é fato que existe um amplo espectro da doença variando de um comportamento com crescimento lento até tumores agressivos e metastáticos. O quadro clínico, radiológico e patológico pode ser decorrente de qualquer tumor mucinoso intraabdominal, sendo frequente em pacientes portadores de tumor de ovário e colorretal. O pseudomixoma decorrente de tumor não apendicular apresenta um comportamento adverso, com pior prognóstico.

O PMP é uma condição clínica rara, com incidência estimada em aproximadamente um por milhão por ano ou 2 por 10.000 laparotomias realizadas e atinge preponderantemente mulheres (2 a 3 vezes mais que homens)^{3,5}. No Brasil, estudo observacional avaliou retrospectivamente todos os pacientes que foram candidatos a uma laparotomia para tratar carcinomatose peritoneal com cirurgia de citorredução + quimioterapia intraperitoneal (hipertérmica ou normotérmica) no Hospital da Universidade Federal de Minas Gerais durante o período de 2002 a 2012. Nesses 10 anos, 73 pacientes foram submetidos à laparotomia com a intenção de tratar algum tipo de carcinomatose peritoneal, sendo que desses, 30 pacientes tinham PMP, o que demonstra se tratar de um tipo de câncer pouco comum⁶.

O PMP parece ser mais frequente em mulheres, nas quais ocorre distensão abdominal progressiva secundária ao comprometimento ovariano por disseminação peritoneal. A teoria anunciada de que o PMP em mulheres seria de origem ovariana foi refutada e atualmente acredita-se que na maioria dos casos o tumor primário é apendicular com comprometimento ovariano secundário².

Os sintomas do PMP são inespecíficos e se apresentam geralmente nos pacientes com doença avançada. A ausência de sintomas agudos decorre do crescimento lento do tumor no lúmen apendicular e por não haver contaminação bacteriana na ruptura do apêndice com mucina. O acúmulo de muco na cavidade abdominal provoca distensão com desconforto abdominal, dor e frequentemente massa palpável em razão do comprometimento omental. Desnutrição, obstrução intestinal, e desconforto respiratório antecipam a terminalidade da doença. Esquivel e Sugarbaker apresentaram em 2000⁷ as apresentações clínicas mais comuns



do PMP, quais sejam, suspeita de apendicite aguda em 27% dos casos, distensão abdominal em 23%, aparecimento de hérnia em 14%. Outras apresentações foram ascite, dor, e outros sintomas inespecíficos em 17% dos casos. Em mulheres, o diagnóstico foi estabelecido na investigação de massa ovariana suspeita (39%).

O PMP é uma condição clinicopatológica resultante de mucina intraperitoneal e implantes tumorais em omento, secundária a uma neoplasia mucinosa perfurada. Este fenômeno resulta no acúmulo de muco gelatinoso na cavidade peritoneal. Embora a aparência clássica do PMP resulte de tumores mucinosos de baixo grau de apêndice, os achados podem ser secundários a outros tumores como adenocarcinoma verdadeiro de apêndice, cólon e reto, tumores malignos primários de peritônio e ovário, assim como, estômago, pâncreas, fígado, vesícula biliar e bexiga urinária ^{1,8}.

A disseminação de implantes mucinosos na superfície peritoneal ocorre pelo chamado fenômeno de redistribuição ^{1,2}. A ruptura do tumor primário resulta em liberação de células livres e mucina na cavidade abdominal. As células epiteliais do tumor têm pouca ou nenhuma capacidade de adesão e conseqüentemente se distribuem na cavidade pelo fluxo do fluido peritoneal ¹. Caracteristicamente, depósitos celulares se acumulam e proliferam em sítios predeterminados por dois mecanismos principais: reabsorção de fluido peritoneal e gravidade. A fisiologia da cavidade peritoneal envolve produção, circulação e reabsorção do líquido peritoneal. A principal via de reabsorção do fluido peritoneal é o grande e pequeno omento, assim como, a superfície peritoneal abaixo do diafragma, particularmente à direita, resultando em acúmulo tumoral subdiafragmático à direita e supra-hepático.

O segundo mecanismo é por gravidade, com acúmulo de células no espaço retrohepático direito, goteiras parietocólicas e retovesical. Órgãos com mobilidade como o intestino delgado e o seu mesentério geralmente são poupados nas fases iniciais da doença. Por outro lado, órgãos com menor mobilidade como retroperitônio, cólon sigmóide e ascendente, estômago distal e flexura duodeno-jejunal no ligamento de Treitz podem estar fortemente comprometidos. O baixo comprometimento do intestino delgado e o seu mesentério, permite na maioria dos pacientes, ressecção completa do tumor sem a necessidade de maiores ressecções do intestino delgado. O envolvimento extenso do intestino delgado pode ocorrer em estádios precoces nos tumores mais agressivos ou em tumores de baixo grau em fase avançadas da doença. Cirurgias abdominais prévias e extensas com o objetivo de ressecar o tumor, influenciam no comprometimento do intestino delgado por proliferação tumoral em sítios de



aderências e cicatrização. O comprometimento tumoral extenso na serosa do intestino delgado ou na sua junção com o mesentério pode ser um impedimento para ressecção tumoral completa.

5.4 Tratamento recomendado

Quando um tumor mucinoso na superfície peritoneal ou ascites mucinosas é visualizado na tomografia computadorizada ou durante a cirurgia abdominal, deve-se buscar tratamento adequado do PMP estabelecido. A escolha da estratégia de tratamento nesse caso variou muito no passado. Alguns especialistas acreditavam que, especialmente no PMP com comportamento indolente, a cirurgia não era indicada. Esses pacientes poderiam ser poupados da cirurgia e de suas complicações concomitantes. No entanto, embora nenhum dado de sobrevida esteja disponível em grandes estudos, pacientes com PMP não tratados acabaram sofrendo a morte por obstrução intestinal por ascites mucinosas maciças e grandes depósitos tumorais¹.

O tratamento cirúrgico tradicional é também uma estratégia aceita e aplicada. A literatura inicial sobre essa abordagem consiste principalmente de relatórios de ginecologistas, pois no passado a origem suposta de PMP era ovariana^{5,9,10}. A cirurgia tradicional consiste em uma primeira depuração com ovariectomia e omentectomia, mas a recorrência é iminente e uma segunda depuração com enxaguamento mecânico necessária. A terceira recorrência geralmente é acompanhada de obstrução intestinal, momento em que o cirurgião é consultado para ressecção intestinal e estomia. Finalmente, uma quarta ou quinta recorrência é intratável e seguida pela morte por obstrução ou complicações do tratamento. A depuração cirúrgica repetitiva como tratamento para PMP tem sido descrita principalmente em estudos de caso. O único grande estudo foi apresentado pela Clínica Mayo. Eles publicaram uma série de 26 pacientes tratados dessa maneira, com uma sobrevida estimada em 5 anos de 53%. No final do acompanhamento, apenas 3% dos pacientes estavam livres da doença¹¹.

Uma abordagem mais agressiva consiste em cirurgia citorrredutora com a intenção de obter uma citorredução macroscópica completa em uma ou mais operações. Miner e colaboradores relataram essa estratégia de tratamento em uma análise de 97 pacientes com PMP (Miner et al, 2005). Foi necessária uma média de 2,2 operações de depuração para alcançar a redução completa da citorredução em 55% dos pacientes. Sua estratégia de tratamento resultou em uma sobrevida em 10 anos de 21% e em uma taxa livre de doença no final do



seguimento de 12%. A principal desvantagem da depuração cirúrgica repetitiva parece ser a doença recorrente ou progressiva iminente como resultado do resíduo microscópico do tumor.

6. A TECNOLOGIA

6.1 Descrição

A abordagem terapêutica avaliada consiste em uma modalidade cirúrgica e quimioterapêutica que vem sendo considerada como tratamento padrão para doenças superficiais peritoneais de todos os tipos de origem^{12–16}. Para pacientes com PMP, essa nova estratégia de tratamento foi introduzida no início dos anos 90 pelo cirurgião Sugarbaker¹². A modalidade cirúrgica, consistindo nos chamados procedimentos de peritonectomia com ressecção das vísceras envolvidas, visa ressecção de superfícies peritoneais em uma planície livre de tumor, facilitando assim a realização de uma citorredução macroscópica completa¹⁷. Com o objetivo de erradicar qualquer resíduo de tumor macroscópico ou microscópico para evitar a recorrência, a cirurgia pode ser combinada com quimioterapia intraperitoneal hipertermica (HIPEC). Esse tratamento de modalidade combinada é uma abordagem com intenção curativa, principalmente em pacientes com PMP, devido ao padrão característico de disseminação e ao caráter não invasivo. Atualmente, a cirurgia citorrredutora com HIPEC é cada vez mais empregada como tratamento para pacientes com PMP em todo o mundo, com resultados promissores^{18–20}

Cirurgia citorrredutora

A maioria das neoplasias intra-abdominais ou pélvicas dissemina-se por via hematogênica, linfática e por implantes peritoneais. Em um número substancial de pacientes, a falha no tratamento cirúrgico é causada pela recidiva isolada no local da ressecção primária ou nas superfícies peritoneais.

O objetivo da citorredução é remover o máximo possível de lesões tumorais. De maneira a acessar a distribuição da doença na superfície peritoneal, a cavidade abdominal é dividida em 13 regiões, onde cada região recebe uma pontuação de 0-3 (índice de tamanho tumoral), a depender do volume de implantes tumorais encontrados em cada uma delas e, ao final, obtêm-se o Índice de Câncer Peritoneal (ICP). As regiões no abdome são divididas em: central, hipocôndrio direito, epigástrio, hipocôndrio esquerdo, flanco esquerdo, fossa ilíaca esquerda, pelve, fossa ilíaca direita, flanco direito, jejuno proximal, jejuno distal, íleo proximal, íleo distal. O índice de tamanho tumoral é classificado como LS (lesion size score) 0, quando não há lesão, LS 1, quando existe nódulos até 0,5 cm, LS 2 quando existe nódulos entre 0,5 e 5,0 cm e LS 3 na



presença de nódulos maiores que 5,0 cm ou confluentes. (Figura 1). Conforme exposto, o ICP pode variar de 0-39 e é utilizado, principalmente, para quantificar o volume de doença peritoneal e estimar a possibilidade de citorredução nos pacientes com neoplasias disseminadas no peritônio. É fato que que esta avaliação merece ressalvas, pois doenças como pseudomixoma peritoneal, sarcomas de baixo grau e mesotelioma peritoneal, podem não ser invasivos, e nestas situações em particular, o alto ICP pode não ser impedimento para citorredução completa. Por outro lado, pacientes com baixo ICP podem não ser passíveis de citorredução adequada, por apresentarem, a despeito de um baixo ICP, implantes em sítios anatômicos cruciais como hilo hepático, mesentério e superfície do intestino delgado. Portanto, a acurácia do ICP pode variar de acordo com o tumor primário²¹.

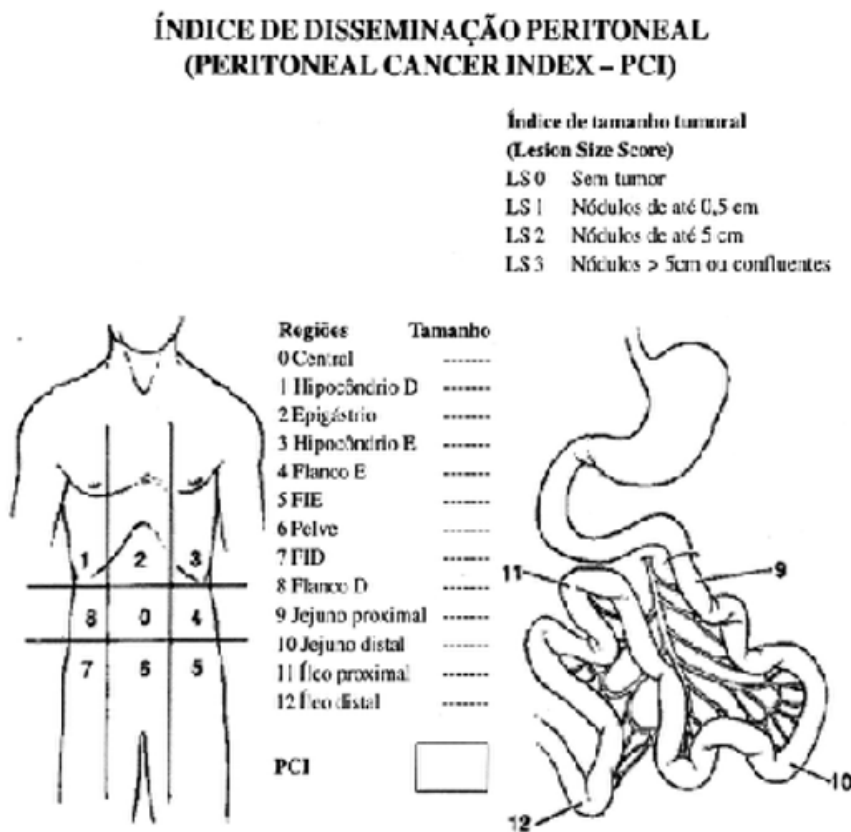


Figura 1- O índice de câncer peritoneal (ICP) é usado para estimar quantitativamente a possibilidade de citorredução em pacientes com neoplasias com disseminação peritoneal. O índice é o somatório do índice de tamanho tumoral (0-3) presente nas 13 regiões abdominopélvicas (Esquivel J, Sugarbaker PH. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: When to when not to procede. Cancer Therapeutics [nov, 1998]

FIGURA 1 – ÍNDICE DE DISSEMINAÇÃO PERITONEAL



Índice de citorredução

O Índice de Citorredução (IC) é utilizado para mensurar a doença residual na cavidade abdominal após a cirurgia de citorredução e possui valor prognóstico. O índice de citorredução varia de 0-3 conforme o volume de doença residual após a citorredução, onde IC 0 significa ausência de doença residual, IC 1, doença residual até 2,5 mm, IC 2, doença residual entre 0,25 e 2,5 cm e IC 3, doença residual maior que 2,5 cm (Figura 2). Entende-se como citorredução completa para neoplasias não invasivas, ressecções IC 0 ou IC 1. Para tumores invasivos, apenas a IC 0 é considerada uma citorredução completa. O IC é fundamental para selecionar os pacientes que devem ser submetidos à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. No MPDM, os pacientes submetidos a ressecção com IC 0 e IC 1 são candidatos a HIPEC.

O procedimento consiste na ressecção de todos os implantes tumorais na superfície peritoneal, assim como, os órgãos adjacentes passíveis de ressecção. O ICP, como descrito anteriormente, é um preditor da extensão da ressecção. O objetivo é deixar doença residual mínima ou de preferência, não deixar doença residual. Os tempos cirúrgicos estão listados abaixo:

1. Ressecção do grande epíploon e baço;
2. Ressecção do peritônio do hipocôndrio esquerdo (subfrênico esquerdo);
3. Ressecção do peritônio do hipocôndrio direito (subfrênico direito), espaço retrohepático e superfície hepática;
4. Ressecção do pequeno epíploon, colecistectomia e retrocavidade dos epíplons;
5. Retossigmoidectomia, histerectomia e ooforectomia bilateral com ressecção do peritônio pélvico;
6. Antrectomia ou gastrectomia total.

Os tempos cirúrgicos não são obrigatórios em sua totalidade e devem acontecer, individualmente ou associados, a depender do ICP. Após o tempo de citorredução, as anastomoses podem ser realizadas antes ou após a HIPEC.

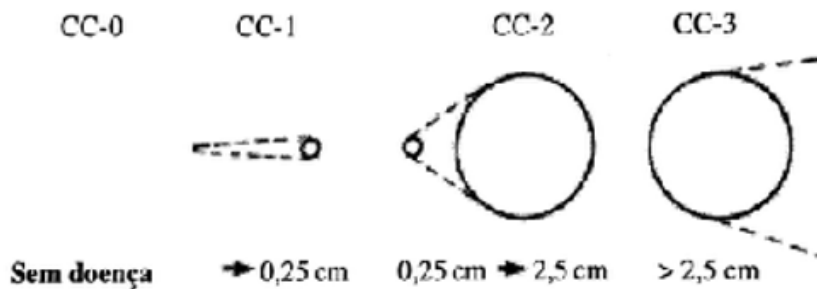


Figura 2- Índice de Citorredução IC ou CC (0 a 3). Uma citorredução completa para neoplasias não invasivas, como pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal inclui ressecções IC-0 e IC-1. Para tumores invasivos, como o adenocarcinoma de estômago e coloretal, consideramos como citorredução completa o IC-0.

FIGURA 2 – ÍNDICE DE CITORREDUÇÃO

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

Em razão da baixa concentração dos quimioterápicos na cavidade peritoneal, quando administrados pela via sistêmica, a eficácia desta via de administração é insuficiente para tratar lesões residuais na superfície peritoneal, mesmo que microscópicas.

A associação de cirurgia citorredutora e perfusão intraoperatória de solução de quimioterapia sob hipertermia na cavidade peritoneal é uma opção de tratamento para um grupo singular de pacientes com neoplasias disseminadas na superfície peritoneal. O tratamento baseia-se na tríade de cirurgia citorredutora, quimioterapia regional e calor. A citorredução por si só tem importante papel na ação dos quimioterápicos, por diminuir a população de células neoplásicas. A hipertermia isolada tem ação citotóxica e aumenta a permeabilidade das células neoplásicas aos quimioterápicos, além de potencializar a citotoxicidade de alguns deles.

Terminada a cirurgia de citorredução, inicia-se a fase de perfusão com quimioterapia regional e hipertermia. A perfusão da cavidade pode ser feita pela técnica aberta, também conhecida como técnica do Coliseu, ou pela técnica fechada. Um cateter de infusão quadrifurcado é inserido através da parede abdominal e tem suas extremidades posicionadas nos espaços subdiafragmáticos direito e esquerdo, no mesogástrio e na cavidade pélvica. Para controle de temperatura, utiliza-se três termômetros, inseridos através da parede e posicionados na cavidade pélvica, no andar superior do abdome e no mesogástrio. Utiliza-se ainda um termômetro esofágico para um controle rigoroso de temperatura. Os medicamentos utilizados, o tempo de perfusão, o volume, a temperatura e o fluxo são determinados pelo



diagnóstico do tumor primário, condição clínica do paciente e disponibilidade do quimioterápico.

A cirurgia citorrredutora associada a HIPEC constitui uma modalidade de tratamento para carcinoma de apêndice com disseminação peritoneal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal²¹. Geralmente, o esquema de quimioterápicos utilizados para HIPEC no tratamento de PMP é o apresentado na figura 3^{22, 23}.

DROGA	DOSE	TEMPERATURA	TEMPO DE PERFUSÃO
Mitomomicina C	35mg/m ²	41-43°C	90 minutos
Oxaliplatina	360mg/m ² (técnica fechada) 460mg/m ² (técnica aberta)	41-43°C	30 minutos

FIGURA 3 - Esquemas de quimioterapia para perfusão peritoneal no tratamento de pseudomixoma peritoneal.

6.2 Indicações e contra-indicações

A cirurgia de citorredução associada a HIPEC foi considerada pelo Processo-Consulta do Conselho Federal de Medicina (CFM) Nº 8/2017 – Parecer CFM nº 6/2017 como modalidade padrão de tratamento para tumores não invasivos com disseminação peritoneal, como o carcinoma mucinoso de apêndice com disseminação peritoneal, pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal (Processo-consulta, CFM nº8/2017).

O parecer do referido processo sugere considerar a citorredução + HIPEC como tratamento de eleição para pacientes com PMP aptos a realizar essa abordagem multimodal após discussão multidisciplinar em hospital de referência com equipe especializada.

7. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi identificar, analisar e sintetizar as principais evidências científicas disponíveis sobre a cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia, em comparação ao tratamento atualmente disponível no SUS para pacientes com pseudomixoma peritoneal, visando embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, contribuindo para o bem comum, a efetividade e a eficiência do SUS.



7.1 Busca por evidências

A seguinte pergunta foi estabelecida: “O tratamento com cirurgia de citorredução + hipertermoquimioterapia (ou HIPEC - *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) é mais eficaz em termos de sobrevida global dos pacientes com pseudomixoma peritoneal do que a quimioterapia sistêmica, atualmente disponível no SUS?”

A estrutura da pergunta, conforme os componentes do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcomes/Desfechos*), encontra-se detalhada no quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS)

POPULAÇÃO	Pacientes com pseudomixoma peritoneal
INTERVENÇÃO	Cirurgia de citorredução + HIPEC
COMPARAÇÃO	Quimioterapia Sistêmica
DESFECHOS	Sobrevida Global

Foram consultadas as bases de dados de referências bibliográficas informatizadas MEDLINE (por meio do PubMed) e The Cochrane Library. A busca foi realizada em setembro de 2019. A estratégia de busca nas bases de dados informatizadas foi elaborada por meio do emprego de termos padronizados indexados e outros termos livres pertinentes ao tema, interligados por conectores, sendo necessária a adaptação para cada base de dados na dependência das ferramentas disponíveis (Anexo 1).

Muitos estudos sobre a intervenção em questão incluem pacientes não só com pseudomixoma peritoneal, mas com outros tipos de metástases peritoneais de câncer colorretal. Portanto, foram incluídos na estratégia de busca termos relacionados à população (câncer colorretal, pseudomixoma e mesotelioma) além dos termos relacionados à intervenção (citorredução e HIPEC).

A população de interesse engloba indivíduos de qualquer idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de pseudomixoma peritoneal e o desfecho avaliado foi sobrevida global.

A busca restringiu publicações em língua inglesa, estudos em seres humanos e na temática de câncer. Além da busca em bases de dados, também foram realizadas buscas manuais e revisão das listas de referências dos estudos selecionados com objetivo de identificar outras publicações.



Considerando o baixo número de estudos sobre o tema, não foi feita nenhuma restrição relacionada ao desenho de estudo nas etapas de busca e seleção das referências. Inicialmente, título e resumo das publicações foram conferidos. Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados, outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo) e resumos de trabalhos apresentados em eventos científicos que impossibilitassem a extração de dados ou a avaliação da metodologia (Figura 1).

Após seleção por título e por texto completo, foram incluídos 15 estudos na descrição dos resultados.

Identificação

Triagem

Eligibilidade

Inclusão

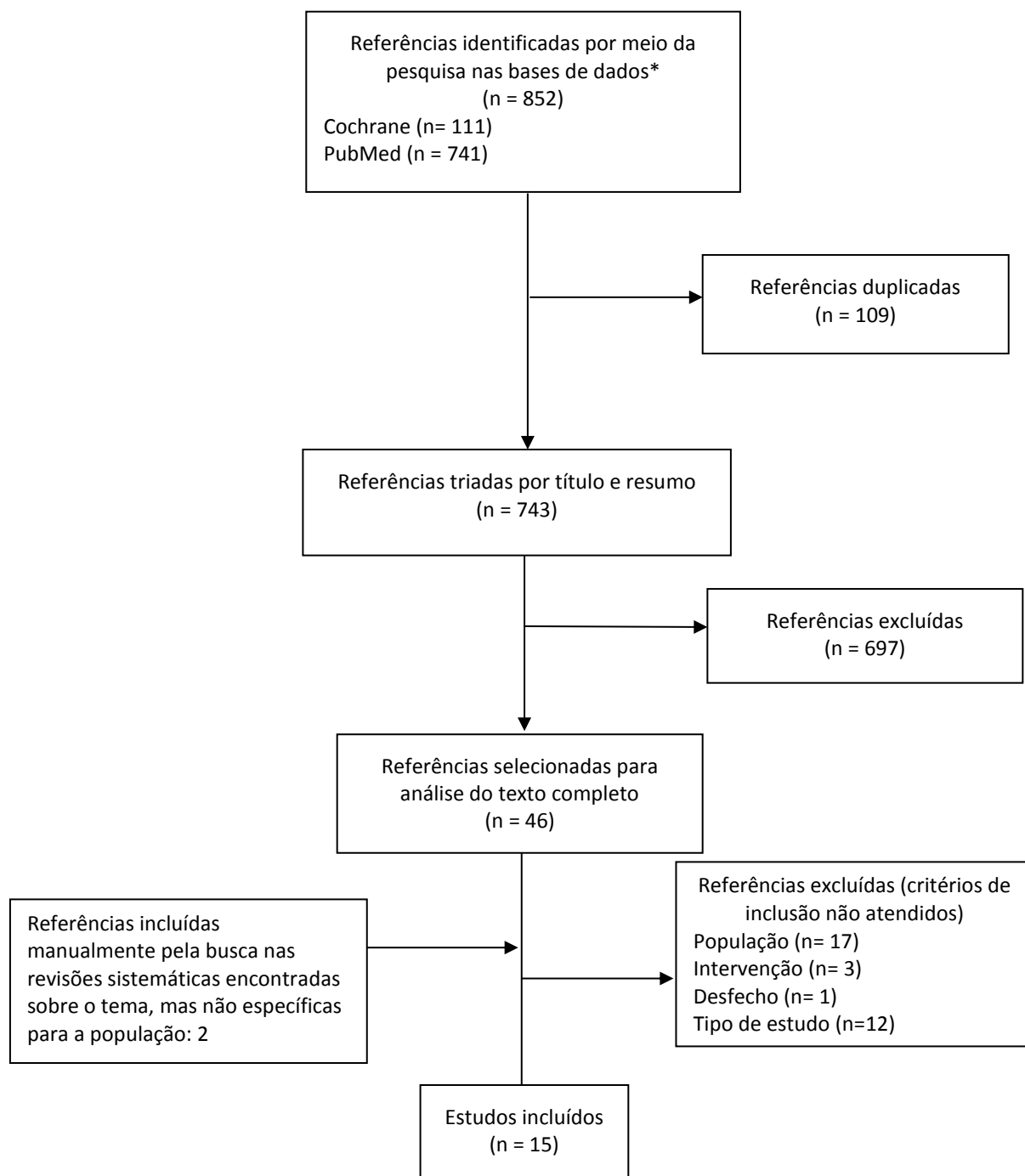


FIGURA 4 - Fluxograma de seleção das evidências



7.2 Evidência clínica

Não foram encontrados ensaios clínicos sobre cirurgia de citorredução + HIPEC específicos para pacientes com pseudomixoma peritoneal. Os 15 estudos selecionados são observacionais, com banco de dados de pacientes atendidos em um (13 estudos) ou mais centros de saúde^{24,25}(Tabela 1).

O número de pacientes avaliados nos estudos variou de 29²⁶ a 636²⁷ indivíduos e o período de coleta de dados mínimo foi de 3 anos²⁸ e máximo foi de 26 anos²⁹ (Tabela 1).

Como a intervenção em questão é a HIPEC, ou seja, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, foram selecionados apenas estudos onde a maioria dos pacientes receberam essa intervenção. Estudos com citorredução + quimioterapia intraperitoneal normotérmica não foram considerados (Tabela 1).

Dos 15 estudos avaliados, 7 utilizaram a técnica de HIPEC com abdômen aberto (ou técnica do coliseu)^{23,26,27,30-33}, a técnica do abdômen fechado foi utilizada em 3 estudos^{13,28,29} e dois estudos utilizaram a técnica do abdômen semi-fechado^{34,35}. Nos dois estudos multicêntricos a abordagem (aberta ou fechada) variou entre os centros participantes^{24,25}. Um dos estudos não informou detalhes da técnica³⁶ (Tabela 1).

A temperatura da HIPEC foi bem semelhante entre os estudos, variando de 40°C a 43°C e o tempo de administração da quimioterapia variou de 60 a 100 minutos. Com relação aos medicamentos quimioterápicos utilizados, a mitomicina, associada ou não a outro medicamento (platina), foi utilizada na maioria dos estudos (Tabela 1).



TABELA 1 - Características dos estudos com pacientes com pseudomixoma peritoneal que receberam cirurgia de citorredução + HIPEC

Estudo	Desenho do estudo	Local do estudo	Período	Número de participantes	Intervenção
Kyang et al, 2019	Observacional (Banco de dados prospectivo)	Austrália (1 centro)	1996 a 2018	297	Na HIPEC a uma temperatura de aproximadamente 42 °C usando oxaliplatina (350 mg / m ²) por 90 minutos. Para 10% da amostra foi realizado EPIC e não HIPEC.
Delhorme et al, 2018	Observacional (Banco de dados retrospectivo)	França (20 centros)	1994 a 2016	61	Dependendo da preferência de centros individuais, as modalidades de administração de HIPEC variaram: técnicas abertas e fechadas, e o regime foi baseado em sais de platina (cisplatina ou oxaliplatina) e / ou mitomicina C (MMC).
Bhatt et al, 2017	Observacional (Banco de dados prospectivo)	Índia (1 centro)	2011 a 2016	77	HIPEC com abordagem aberta (coliseu), temperatura intra-abdominal de 42-43 °C usando o regime à base de oxaliplatina (460mg / m ²) ou o regime de combinação de mitomicina e adriamicina (15 mg / m ² cada).
Passot et al, 2016	Observacional (Banco de dados prospectivo)	França (1 centro)	1989 a 2015	189	Para a HIPEC os agentes citotóxicos utilizados, isoladamente ou em combinação, foram cisplatina, mitomicina C, oxaliplatina, doxorubicina e irinotecano. Abordagem fechada.
Alzahrani et al, 2015	Observacional (Banco de dados prospectivo)	Austrália (1 centro)	1996 a 2004	191	HIPEC com abordagem aberta, temperatura intraperitoneal de aproximadamente 41,5 ° C. O protocolo diferiu dependendo da malignidade: oxaliplatina 350 mg/m ² em 500 mL de 5% dextrose por 30 min (French Bidirectional Protocol) ou cisplatina 50 mg/m ² em 1000 mL de salina + doxorubicina 50 mg/m ² em 1000 mL de salina + mitomycina C 7 mg/m ² em 1000 mL de salina por 90 min simultaneamente.
Desantis et al, 2015	Observacional (Banco de dados prospectivo)	França (1 centro)	1999 a 2011	36	HIPEC com abordagem aberta (ou Coliseu), temperatura intraperitoneal mantida em 43 °C. O esquema de quimioterapia foi mitomicina C (MMC10 mg / m ² / L para mulheres e 12,5 mg / m ² / L para homens), média de 800 mL/ min por 60 min.
Moran et al, 2015	Observacional (Banco de dados prospectivo)	Reino Unido (1 centro)	1994 a 2014	636	A HIPEC foi administrado a 42 ° C por 1 h por uma técnica de perfusão abdominal aberta usando mitomicinaC.
Chua et al, 2013	Observacional (Banco de dados prospectivo)	Austrália (1 centro)	2000 a 2012	39	HIPEC com abordagem aberta (coliseu), temperatura de aproximadamente 42 ° C, perfusão quimioterápica mitomicina C (10–12,5 mg / m ²), perfundida por 90 min.
Iversen et al, 2013	Observacional (Banco de dados prospectivo)	Dinamarca (1 centro)	2006 a 2012	29	HIPEC com abordagem aberta, perfusão com altas doses de mitomicina C 35 mg / m ² a uma temperatura intraperitoneal de 41,0 a 42,5 ° C por 90 min.



Glehen et al, 2010	Observacional (Banco de dados retrospectivo)	França, Bélgica, Quebec, Canadá e Suíça (25 instituições)	1989 a 2007	301	O tipo de quimioterapia intraperitoneal perioperatória (HIPEC ou EPIC) e suas modalidades (medicamentos utilizados, 'Fechado' ou 'aberto' , temperaturas, duração) e tratamento com quimioterapia sistêmica adjuvante variaram entre os centros incluídos no estudo. Foram submetidos à HIPEC 86,4% dos pacientes.
Vaira, 2009	Observacional (Banco de dados)	Itália (1 centro)	1996 a 2008	53	HIPEC com a técnica original do abdômen "semi-fechado". Pacientes foram tratados com um protocolo baseado na administração de cisplatina 100 mg / sm mais C-mitomomicina 16 mg / sm, a uma temperatura de 41,5°C, por 60 minutos.
Cioppa et al, 2008	Observacional (Banco de dados)	Itália (1 centro)	1998 a 2008	53	HIPEC com a técnica original do abdômen "semi-fechado, baseada na administração de cisplatina 100 mg / m2 mais mitomicina C 16 mg / m2, a uma temperatura de 41,5 °C, por 60 min.
Gusani et al, 2008	Observacional (Banco de dados)	EUA (1 centro)	2002 a 2005	47	HIPEC com abordagem fechada. A maioria dos pacientes recebeu mitomicina C, com 30 mg adicionados ao perfundir. Após 60 minutos, 10 mg adicionais de mitomicina C foi adicionada e a perfusão foi continuada por mais 40 minutos. A temperatura alvo no cavidade peritoneal foi de 42 ° C e foi alcançada na maioria dos pacientes durante a perfusão de 100 minutos.
Smeenk et al, 2007	Observacional (Banco de dados)	Holanda (1 centro)	1996 a 2004	103	HIPEC com abordagem aberta, com mitomicina C 35 mg / m2 por 90 minutos a 40 ° C a 41 ° C
Deraco et al, 2006	Observacional (Banco de dados)	Itália (1 centro)	1996 a 2006	75	A HIPEC foi realizada de acordo com a técnica do abdome fechado por 60 min, a uma temperatura de 42,5°C, com cisplatina (25 ml / mq / L) mais mitomicina-C (3,3 mg / mq / L).



Dados de sobrevida para os pacientes com PMP que realizaram tratamento com cirurgia de citorredução + HIPEC estão apresentados na tabela 2. A maioria dos estudos apresenta dados de sobrevida global em 5 anos, sendo observada uma variação entre 42%³⁰ e 94%. Os estudos com maior número de indivíduos analisados apresentaram sobrevida global em 5 anos de 73%²⁵ e 84%²⁷. Para os estudos publicados mais recentemente, os valores de sobrevida em 5 anos foram de 87%²⁴ e 82%³⁶.

Como citado anteriormente, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre o tema, específicos com pacientes com PMP. Portanto, não há um grupo comparador direto para os dados de sobrevida global.

Os pacientes com PMP eram tratados convencionalmente com procedimentos de depuração cirúrgica repetitiva para alívio dos sintomas, mas com expectativa limitada de sobrevida a longo prazo e sem perspectiva de cura. Em 1994, Gough e colaboradores relataram taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de 53% e 32%, respectivamente, em 56 pacientes com PMP tratados com esse tipo de procedimento, radioterapia ou quimioterapia sistêmica. Miner e colaboradores³⁷ relataram taxas de sobrevida em 10 anos de 21% em 97 pacientes com PMP tratados com depuração serial ou quimioterapia sistêmica. Embora um subconjunto de pacientes permaneça assintomático por muitos anos, a doença quase sempre se repete e os procedimentos repetidos de depuração se tornam mais ineficazes. Além disso, pacientes que mostraram transições de histologia menos agressiva para mais agressiva de uma citorredução para a seguinte³⁸. A sobrevida observada nesses estudos é menor do que nos que avaliaram citorredução + HIPEC.

Em ECR realizado com 104 pacientes com carcinomatoses peritoneais de forma geral, os grupos de comparação foram citorredução + HIPEC e quimioterapia sistêmica. Nesse estudo, após um acompanhamento médio de 21,6 meses, 20 pacientes ainda estavam vivos no grupo de tratamento padrão, em comparação com 30 pacientes no grupo HIPEC. A citorredução seguida pelo HIPEC reduziu significativamente o risco de morte (taxa de risco de 0,55; IC95%, 0,32 a 0,95). A sobrevida mediana no braço padrão foi de 12,6 meses, em comparação com 22,4 meses no braço HIPEC ($P= 0,032$)¹⁶.



TABELA 2 - Resultados de sobrevida global dos pacientes com pseudomixoma peritoneal que receberam cirurgia de citorredução + HIPEC

Estudo	Sobrevida Global em 2 anos (%)	Sobrevida Global em 3 anos (%)	Sobrevida Global em 5 anos (%)	Sobrevida Global em 10 anos (%)
Kyang et al, 2019	–	–	82	59
Delhorme et al, 2018	–	–	87 (77 - 96)	63 (32 - 94)
Bhatt et al, 2017	–	–	62,3	–
Passot et al, 2016	–	–	77	70
Alzahrani et al, 2015	–	–	42	–
Desantis et al, 2015	–	88,6	83,1	–
Moran et al, 2015	–	–	84	–
Chua et al, 2013	–	74	53	–
Iversen et al, 2013	100	93	73	–
Glehen et al, 2010	–	85	73	–
Vaira et al, 2009	–	–	94	84,6
Cioppa et al, 2008	–	–	94	84,6
Gusani et al, 2008	66,7	66,7	–	–
Smeenk et al, 2007	–	–	60	–
Deraco et al, 2006	–	–	78,3	–



Deve-se salientar ainda que a baixa velocidade de crescimento do PMP faz com que ele não tenha resposta clínica mensurável à quimioterapia sistêmica convencional. É difícil encontrar ECR que comparem a abordagem multimodal (peritonectomia + HIPEC) a outras formas de tratamento para o PMP e isso pode estar relacionado a: I) trata-se de condição muito rara, II) os pacientes não aceitariam randomização para abordagem multimodal ou outras formas de tratamento, III) nos dias atuais os serviços que oferecem a associação de peritonectomia com HIPEC não consideram ético oferecer outro tipo de tratamento sem a administração de quimioterapia intraperitoneal, haja vista a radical mudança no prognóstico dos pacientes com PMP (anteriormente tratados com intenção paliativa e agora com intenção curativa).

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

8.1. MÉTODOS

O objetivo dessa análise foi avaliar a relação de custo-efetividade da cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes pseudomixoma peritoneal comparada à quimioterapia sistêmica que é o tratamento padrão no SUS.

8.1.1. População do Estudo

Para esta análise, foram considerados pacientes com pseudomixoma peritoneal. Os pacientes pesavam em média 70 kg e esse valor foi usado para o cálculo das posologias. Os pacientes tratados com quimioterapia sistêmica receberam FOLFOX (5-fluorouracil, leucovorin e oxaliplatina) na primeira linha e FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorin e irinotecano) na segunda linha. Uma progressão subsequente leva os pacientes a cuidados paliativos.

8.1.2. Horizonte de tempo

Baseado na sobrevida de longo prazo dos pacientes com esse quadro clínico, a coorte foi simulada por um horizonte temporal de 7 anos.³⁹ Esse horizonte temporal é capaz de captar as perdas de qualidade de vida da população durante o tempo em que os indivíduos permanecerem vivos.

8.1.3. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas custos diretos arcados pelo sistema de saúde.



8.1.4. Comparadores

A intervenção avaliada consiste em cirurgia de citorredução e HIPEC utilizando oxaliplatina a uma dose de 360mg/m².⁴⁰. A maioria dos estudos utiliza a mitomicina C, porém devido a problemas de abastecimento deste medicamento no Brasil, a oxaliplatina é o medicamento que melhor a substitui, segundo especialista do Instituto Nacional do Câncer com experiência na realização do procedimento. Após o procedimento, os pacientes seguem tratamento utilizando FOLFOX na primeira linha e FOLFIRI como segunda linha. Na alternativa padrão comparada, os pacientes fazem apenas uso da quimioterapia sistêmica.

TABELA 3 - Posologias de tratamento para câncer colorretal metastático⁴¹

Medicamento	Posologia
FOLFOX	Oxaliplatina: 85 mg/ m2 IV D1 LV: 200 mg/ m2 IV D1 e D2 em uma infusão de 2 horas 5-FU: 400 mg/ m2 IV pulso, seguido por 600 mg/ m2 IV infusão contínua por 22 horas D1 e D2 a cada 14 dias
FOLFIRI	Irinotecano: 180 mg/ m2 IV D1 LV: 200 mg/ m2 IV D1 em 2 horas 5-FU: 400 mg/ m2 IV pulso D1, seguido por 2.400 mg/ m2 IV infusão contínua por 46 horas a cada 14 dias

8.1.5. Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde⁴².

8.1.6. Desfecho de efetividade

Na análise foi escolhido o desfecho de anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Informações sobre a qualidade de vida relacionada aos diferentes tratamentos relativos ao estado de sobrevida livre de progressão e a doença progredida foram extraídos da literatura internacional⁴³⁻⁴⁶ (Tabela 4). Não foram encontradas informações sobre a qualidade de vida de pacientes brasileiros com câncer de pseudomixoma peritoneal.

As informações inseridas no modelo estão dispostas na tabela 5.



TABELA 4- Utilidade média dos pacientes com pseudomixoma peritoneal

Tratamentos	Utilidade anual	Fonte
Pós HIPEC (6 meses)	0,79	43
Quimioterapia 1º Linha	0,76	45
Quimioterapia 2º Linha	0,72	44
Cuidados paliativos	0,59	46

8.1.7. Modelo Econômico

Para análise de custo-efetividade foi construído um modelo de microsimulação em cadeias de Markov comparando pacientes que fizeram a cirurgia de citorredução + HIPEC e quimioterapia com aqueles que fizeram apenas a quimioterapia sistêmica. Uma consulta a um especialista do INCA estimou uma média de 24 procedimentos por ano na instituição. Foram simulados 24 pacientes em Monte Carlo de 1º ordem com 1000 simulações de 2º ordem. O modelo é constituído de cinco estados de transição: (a) Sobrevida livre de progressão (SLP), (b) 1º progressão, (c) Cuidados Paliativos e (d) Morte. Dados de curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram extraídos para os pacientes utilizando o esquema FOLFOX em primeira linha e FOLFIRI em segunda linha⁴⁷. A partir desses dados foram extraídos os parâmetros (lambda e gama) que construíram a curva de sobrevida no formato Weibull a fim de possibilitar a extrapolação dos dados pra um maior horizonte temporal. A sobrevida global dos pacientes que além do tratamento sistêmico foram submetidos a cirurgia + HIPEC com ressecção completa e incompleta, foi estimada através da curva de sobrevida extraída de uma dissertação de mestrado que avaliou 30 pacientes com carcinomatose peritoneal submetidos a intervenção no Hospital das Clínicas da UFMG entre 2002 e 2011. Foi escolhido esse estudo pois ele contempla as condições de tratamento mais próximas da realidade do Sistema Único de Saúde. Esses dados também permitiram construir a curva de SG desses pacientes no formato de uma distribuição Weibull. As distribuições foram inseridas no modelo de Markov para calcular as probabilidades de transição nos ciclos quinzenais da simulação, pois é a típica duração do ciclo da quimioterapia e o tempo de estadia do paciente após a cirurgia. Após a progressão os pacientes mudam de linha de tratamento sucessivamente até a realização de cuidados paliativos. Foi considerada uma sobrevida reduzida para aqueles pacientes que obtiveram uma



resseção incompleta durante a cirurgia, ou seja, citorredução parcial e sem HIPEC. Há uma probabilidade de morte perioperatória de 8%.

A figura 5 mostra o esquema dos estados de transição do modelo:

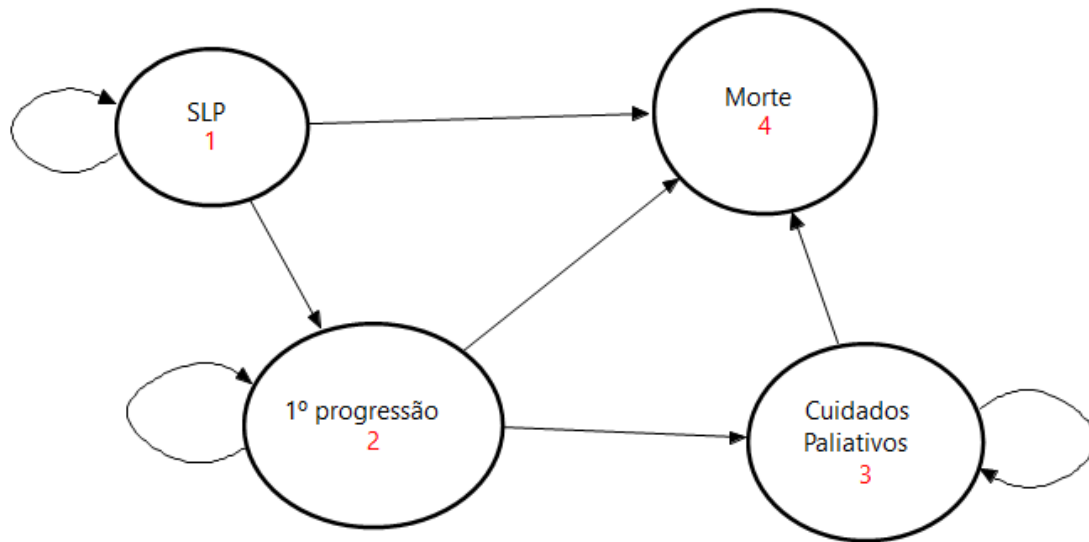


FIGURA 5 – Esquema de cadeias de Markov usados na avaliação econômica

As figuras 6 e 7, mostram a sobrevida livre de progressão dos pacientes fazendo FOLFOX em primeira linha e FOLFIRI em segunda linha, respectivamente. A figura 8 mostra a sobrevida global dos pacientes fazendo a quimioterapia sistêmica.

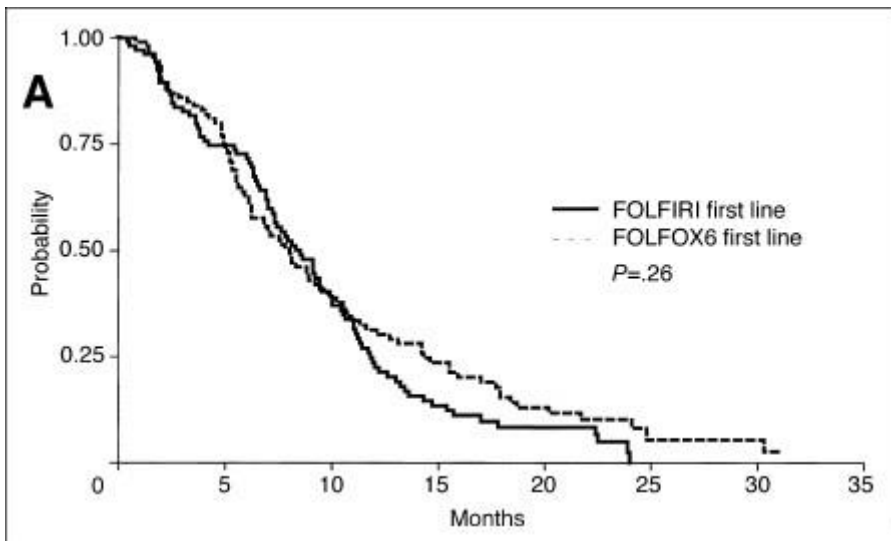


FIGURA 6 - Sobrevida livre de progressão dos pacientes fazendo FOLFOX em primeira linha

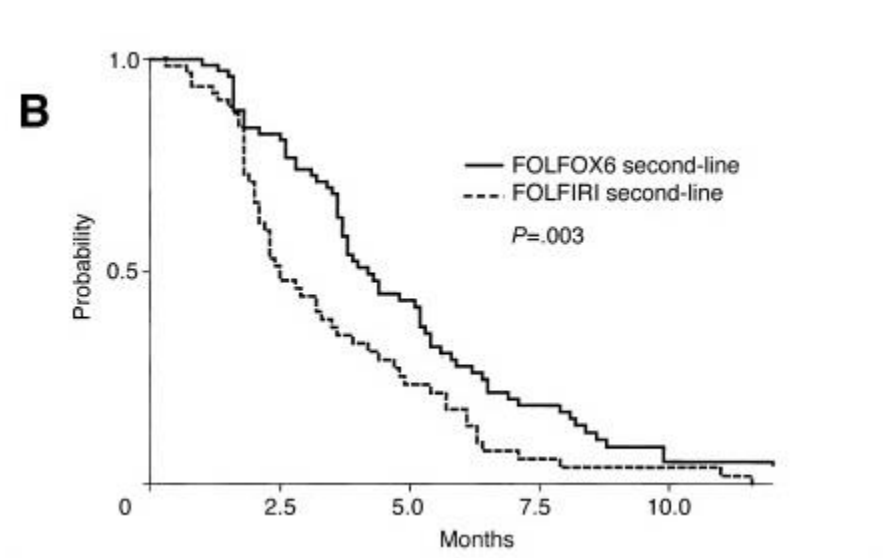


FIGURA 7 – Sobrevida livre de progressão dos pacientes fazendo FOLFIRI em segunda linha

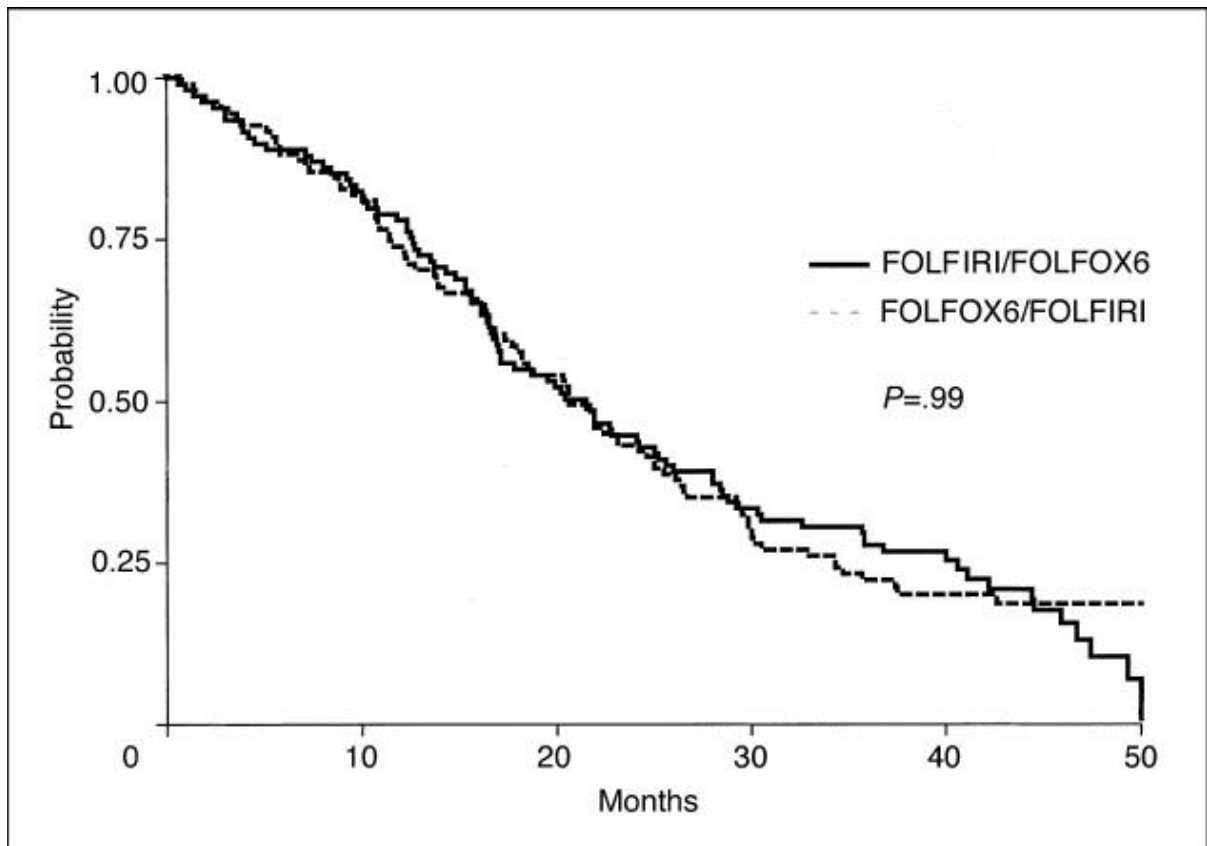


FIGURA 8 - Sobrevida global dos pacientes que fizeram quimioterapia sistêmica

A figura 9 mostram a sobrevida global dos pacientes que fizeram a cirurgia de citorredução mais o HIPEC com ressecção completa e incompleta.

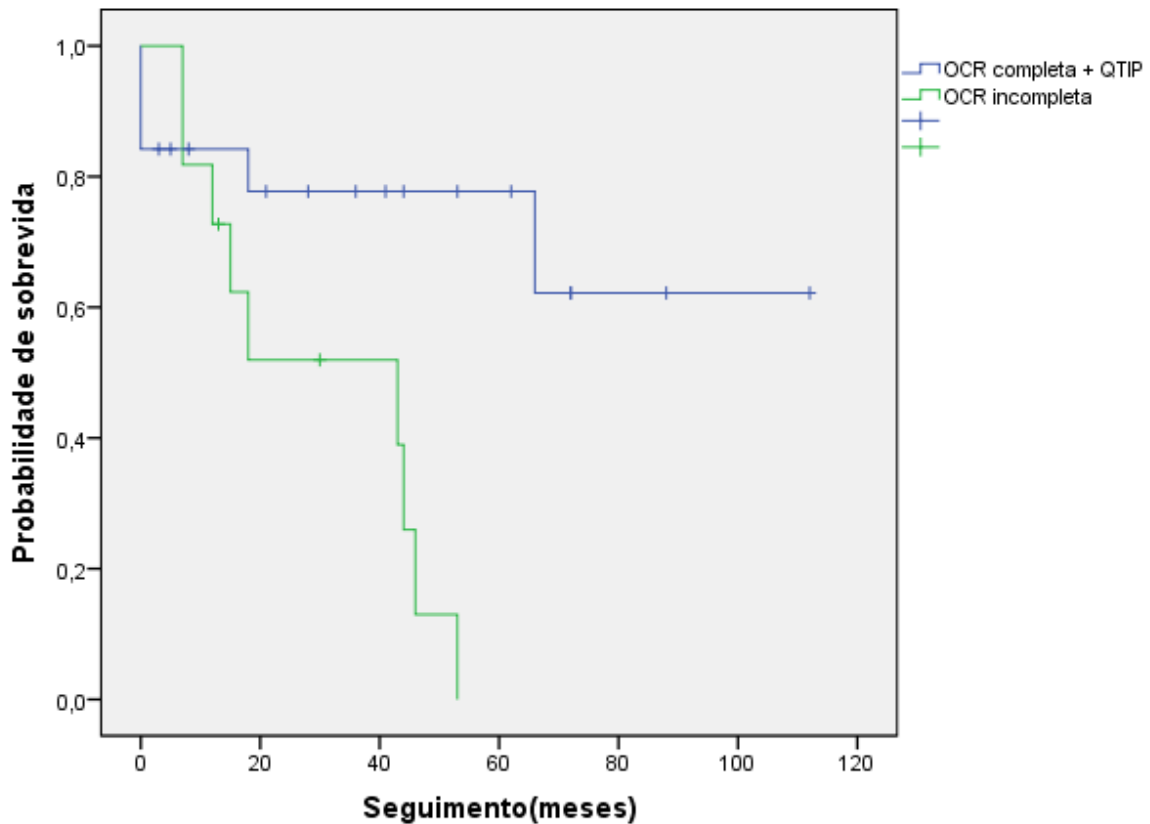


FIGURA 9 Sobrevida global de pacientes com ressecção completa (citorredução + HIPEC) e de pacientes com ressecção incompleta (citorredução parcial sem HIPEC)

8.1.8. Custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado de pacientes com câncer pseudomixoma peritoneal foram estimados tanto para pacientes submetidos a cirurgia + HIPEC quanto aqueles que fizeram apenas quimioterapia sistêmica. Os recursos relacionados a quimioterapia com FOLFOX e FOLFIRI foram extraídos de estudo de custo publicado em tese de doutorado⁴¹. Através de uma padronização de uma rotina de consultas, exames laboratoriais e imagem, o trabalho estimou os gastos com os pacientes com câncer de colorretal metastático. Os custos com quimioterapia de 1º e 2º linha para tratamento de câncer de colorretal avançado, honorários de consultas médicas e profissionais não médicos, exames laboratoriais como: hemograma, uréia, creatinina, cálcio, bilirrubina, transaminases e pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA), e exames de imagem: tomografias de tórax, abdome e pelve; ultrassonografia de abdome e radiografia de tórax também foram estimados. Esses valores de ressarcimento foram obtidos das tabelas de Autorização para Procedimentos de Alto Custo/Complexidade (APAC), Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e Sistema de



Informações Ambulatoriais do SUS disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP). O trabalho estabeleceu a periodicidade de cada procedimento a partir da opinião de médicos oncologistas, bem como consulta aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Custos de internação foram agregados à medida da necessidade de infusão de 5-FU em ambiente hospitalar, uma vez que o SUS não disponibiliza bomba de infusão portátil domiciliar (BIPD).⁴¹

O preço dos medicamentos para realização do HIPEC foi consultado no Banco de Preços em Saúde. O custo com os cuidados paliativos foi estimado em um estudo realizado em um hospital do SUS⁴⁸. Um especialista da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica foi consultado para estimar o custo dos serviços hospitalares e profissional para a cirurgia de citorredução.

Após a tentativa sem sucesso de entrar em contato com o fabricante da bomba de perfusão para uma estimativa de custo dada por um cirurgião do INCA e outra pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica foi utilizada no modelo e seu valor trabalhado na análise de sensibilidade. O custo da bomba (custo fixo) foi dividido pelo número de pacientes que o equipamento se dispõe a tratar estimando uma vida útil de 5 anos. Esta estimativa é conservadora já que custos de manutenção não foram considerados devido ao insucesso de contato com o fabricante.

Os parâmetros do modelo são resumidos na tabela 5.



TABELA 5 – Parâmetros do modelo de custo-efetividade

Variável	Valor (R\$)	Sensibilidade	Fonte
Probabilidades			
Ressecção incompleta	20%	10-30%	39, 49, 50
Mortalidade pericirúrgica	8%	5-10%	39, 51, 53
Custos(R\$)			
Cirurgia de citorredução	76.187,17	(5.000-85.000)	54
Frasco Oxaliplatina	105	(80-200)	55
Tratamento Paliativo (mensal)	724,30	550-1000	48
FOLFIRI (trimestral)	14.202,38	9.941-18.463	41
FOLFOX (trimestral)	14.202,38	9.941-18.463	41
Bomba de perfusão	14.000	10000-15000	Estimativa especialista
Vida útil média da bomba de perfusão	5 anos	3-10 anos	Estimativa própria
Frascos de Oxaliplatina por paciente	8	7-9	54
Utilidade dos pacientes (anual)			
Pós HIPEC	0,79	0,72-0,89	43
Quimioterapia 1º linha	0,76	0,68-0,81	45
Quimioterapia 2º linha	0,72	0,65-0,8	44
Cuidados paliativos	0,59	0,45-0,62	46

8.1.9. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulação de Monte Carlo de segunda ordem. A análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) averiguou quais variáveis mais impactavam o modelo e se a variação alterava as respostas finais da simulação. Uma curva de aceitabilidade foi construída para mostrar a probabilidade da cirurgia + HIPEC ser custo-efetiva em diferentes valores de disposição a pagar. Os parâmetros foram variados de acordo com os intervalos de confiança encontrados nos estudos.

8.1.10. Impacto Orçamentário

Uma consulta a um especialista do INCA estimou que em um ano são realizados em média 24 cirurgias de citorredução para as metástases peritoneais. A avaliação de impacto orçamentário estimou o valor incremental por centro de saúde assumindo que este realizaria 24 procedimentos por ano. Baseado na estrutura do modelo de custo-efetividade, foi construído



um modelo dinâmico de microsimulação onde a cada quinzena era inserido um paciente para fazer cirurgia, totalizando 24 pacientes ao final do ano. Foram simulados 5 anos como horizonte temporal.

O parecer da Sociedade Brasileira de cirurgia oncológica estimou em 400-600 casos por ano de pseudomixoma peritoneal, porém apenas 20% dos casos teria indicação para a cirurgia. São 80-120 casos por ano que realizariam o procedimento. O mesmo ocorre com o mesotelioma peritoneal que possui 200-400 casos anuais e apenas 40-80 elegíveis para cirurgia. Para atender todos os casos, seria preciso diversas bombas infusoras instaladas em diversos centros de saúde. O impacto orçamentário foi desenvolvido somando as duas indicações, isto é, um total de 120-200 pacientes candidatos à intervenção. Os resultados do impacto orçamentário incremental para os 24 pacientes, serão multiplicados para atender a estimativa da faixa de prevalência levantada de ambas as indicações.

8.2. Resultados

Os dados permitiram avaliar os custos ocorridos e os resultados em saúde ao longo do horizonte temporal, comparando os resultados dos pacientes submetidos a cirurgia de citorredução mais HIPEC (CHIPEC) e quimioterapia sistêmica que é a alternativa terapêutica realizada no SUS. Após 1000 simulações (Monte Carlo de 2º ordem) de uma coorte de 24 pacientes (Monte Carlo de 1º ordem), a intervenção cirúrgica + HIPEC produziu um ganho incremental médio de 1,37 anos de vida ajustados por qualidade (QALY). O custo incremental médio ao longo dos 7 anos foi de R\$ 94.598,62. O valor da razão de custo-efetividade incremental R\$ 68.92,53/QALY. A tabela 6 descreve esses resultados.

TABELA 6 - Custo e efetividade resultante da simulação

Estratégia	Custo	Custo Incr.	Efetividade	Efetividade Incr.	ICER
Quimioterapia sistêmica	37.074,04		1,11		
HIPEC	131.672,67	94.598,62	2,48	1,37	68.920,53

8.2.1. Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística através do diagrama de Tornado avaliou o impacto das variáveis nas respostas do modelo. A variável encontrada com maior impacto no valor final do ICER foi a utilidade de pacientes em cuidado paliativo e o custo da cirurgia.



O Brasil não possui valores de utilidade para pacientes em cuidados paliativos com pseudomixoma peritoneal. As alterações nesses valores não reduziram o valor do ICER a ponto de modificar as respostas finais do modelo. Já o custo da cirurgia quando diminuído a valores próximos de R\$50.000, tende a modificar o valor do ICER para valores em torno de R\$42.000/QALY. Quando este valor é reduzido para R\$21.393,00 o valor do ICER fica equivalente a 1 PIB *per capita* (R\$32.747,00).

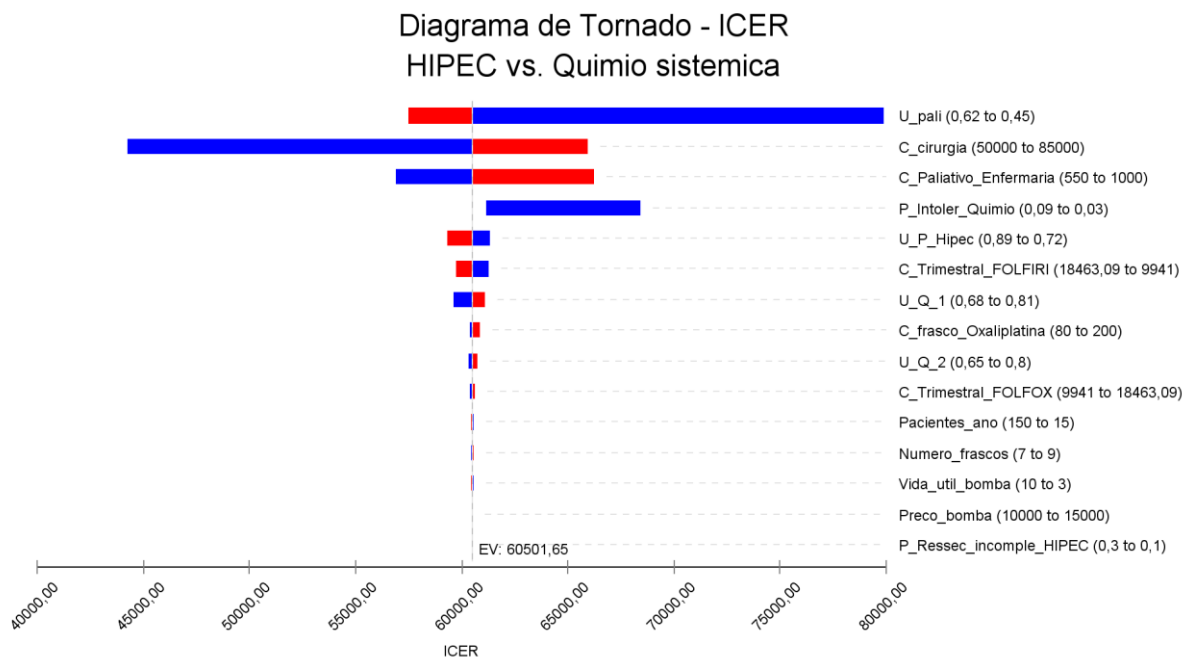


FIGURA 10 - Diagrama de Tornado

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada com 1.000 simulações de uma coorte de 24 pacientes, que era o número aproximado de cirurgias realizadas anualmente em um hospital do SUS que realiza a cirurgia de citorredução com o HIPEC. O gráfico de dispersão mostra as simulações em relação a custo e efetividade. Nenhuma simulação se sobrepôs em relação a custo e efetividade, mostrando a diferença significativa entre as intervenções. A figura 11 mostra esse resultado.



Gráfico de dispersão

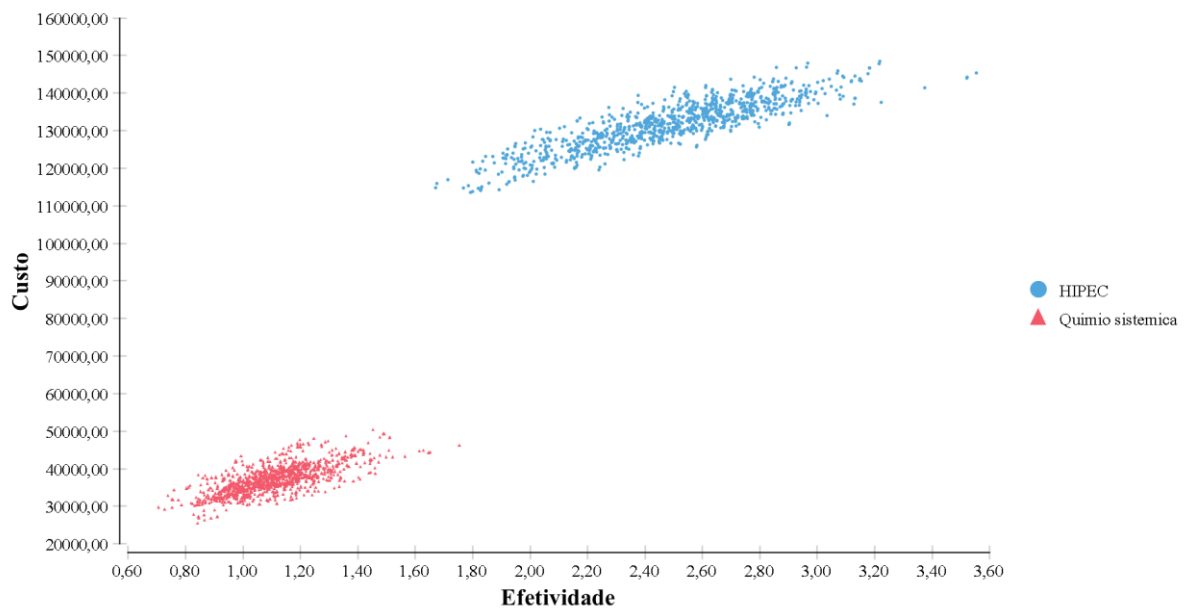


FIGURA 11 - Dispersão de custos e efetividades das 1.000 simulações

A curva de aceitabilidade (figura 12) mostra que em limiares em torno de R\$68.000/QALY, 50% das simulações do HIPEC são custo efetivas, mostrando que a partir desse valor de disposição a pagar, a cirurgia mais o HIPEC tem uma relação de custo-efetividade favorável.

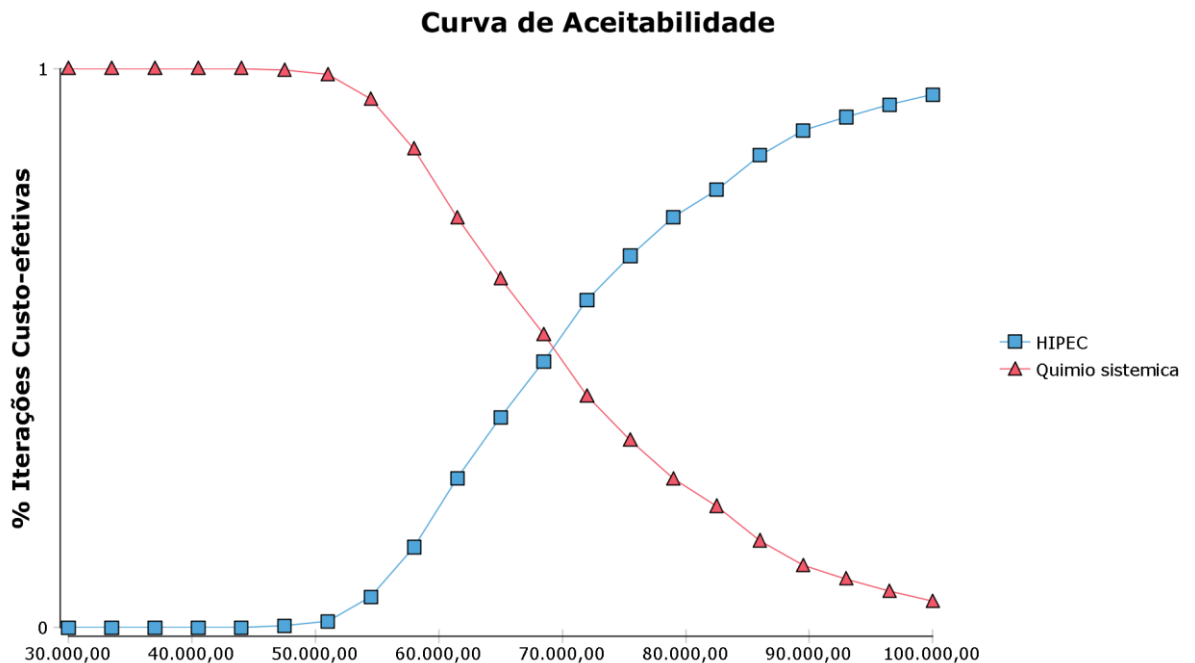


FIGURA 12 - Curva de aceitabilidade em diferentes disposições a pagar

O Brasil não possui um limiar formal de disposição a pagar de custo efetividade. Um estudo realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS)⁵⁶ propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda com base no gasto per capita em saúde e na expectativa de vida. Para o Brasil o valor de limiar aceitável em situação de contingenciamento orçamentário, situa-se entre 0,5 e 1 PIB per capita.

A análise de custo-efetividade incremental sob um limiar de R\$32.747/QALY (1 PIB per capita) mostrou que em 100% das simulações a cirurgia de citorredução com o HIPEC foram mais efetivos e com maior custo em relação a quimioterapia sistêmica. Em nenhuma dessas simulações o ICER ficou abaixo de R\$32.747/QALY.

8.2.2. Impacto Orçamentário

A coorte de pacientes foi simulada por 5 anos e nesse período a cirurgia mais o HIPEC obteve um impacto orçamentário incremental médio por ano de R\$ 1.692.864,36 para os 24 pacientes. O impacto incremental acumulado ao final do horizonte temporal totalizou R\$ 8.464.321,79. A tabela 7 demonstra esses resultados. As tabelas 8 e 9 apresentam os resultados do impacto orçamentário considerando as estimativas máxima e mínima para atender todos os pacientes em território nacional (120-200 casos no Brasil/ano), onde os valores foram multiplicados por 5 e 8,33 para atender toda a demanda.



TABELA 7 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal atendidos em um centro de saúde (24 pacientes por ano).

R\$	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Quimioterapia sistêmica	449.507,15	617.573,63	585.566,75	570.699,35	467.327,89	2.690.674,77
HIPEC	2.181.730,58	2.251.066,80	2.265.396,06	2.229.926,12	2.226.877,00	11.154.996,55
Incremental	1.732.223,43	1.633.493,17	1.679.829,31	1.659.226,77	1.759.549,11	8.464.321,79

TABELA 8 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 120 pacientes por ano.

R\$	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Quimioterapia sistêmica	2.247.535,75	3.087.868,13	2.927.833,75	2.853.496,77	2.336.639,45	13.453.373,84
HIPEC	10.908.652,90	11.255.334,00	11.326.980,28	11.149.630,61	11.134.384,98	55.774.982,76
Incremental	8.661.117,15	8.167.465,87	8.399.146,53	8.296.133,84	8.797.745,53	42.321.608,93

TABELA 9 - Impacto orçamentário da cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal estimando 200 pacientes por ano.

R\$	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Quimioterapia sistêmica	3.744.394,55	5.144.388,30	4.877.771,02	4.753.925,62	3.892.841,32	22.413.320,81
HIPEC	18.173.815,73	18.751.386,44	18.870.749,14	18.575.284,59	18.549.885,37	92.921.121,28
Incremental	14.429.421,18	13.606.998,14	13.992.978,12	13.821.358,98	14.657.044,06	70.507.800,47



9. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O presente documento reporta a avaliação da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em pacientes com pseudomixoma peritoneal, incluindo estudos observacionais sobre eficácia em termos de sobrevida global e um estudo de avaliação econômica completo (custo-efetividade e impacto orçamentário).

O PMP é uma condição clínica rara, caracterizada por ascite mucinosa geralmente decorrente de uma neoplasia epitelial perfurada de apêndice. Não foram encontrados ECR ou outros estudos com grupo controle que avaliassem especificamente a cirurgia de citorredução + HIPEC para pacientes com PMP. Sendo assim, utilizou-se nesse relatório os dados provenientes de estudos observacionais que descreveram resultados de sobrevida global em pacientes com PMP que realizaram essa intervenção.

Nos 15 estudos incluídos nesse relatório, a sobrevida global em 5 anos variou entre 42% e 94%. Os estudos com maior número de indivíduos analisados apresentaram sobrevida global em 5 anos de 73% e 84%. Para os estudos publicados mais recentemente, os valores de sobrevida em 5 anos foram de 87% e 82%. Mesmo não tendo sido encontrados estudos com grupo de comparação, os estudos observacionais que utilizaram métodos de tratamento mais antigos (cirurgia e/ou quimioterapia sistêmica), encontraram valores de sobrevida global inferiores, sugerindo de forma indireta uma superioridade do método de citorredução +HIPEC.

A avaliação econômica encontrou uma razão de custo-efetividade incremental com valor próximo a 2 PIB per capita. O custo da cirurgia de citorredução foi a variável mais sensível do modelo e a redução desse valor pode melhorar a relação de custo-efetividade para valores próximos a 1 PIB per capita por QALY. O demandante sugeriu os valores de R\$66.290,84 para serviços hospitalares e R\$ 9.896,33 para serviços profissionais⁵⁴. Esses valores se aproximam dos praticados para transplante hepático e podem estar superestimados. Considerando a incerteza quanto ao valor do procedimento cirúrgico, estima-se que um valor de 3,5 vezes menor tornaria a relação de custo-efetividade igual a 1 PIB per capita e reduziria em proporção equivalente o impacto orçamentário.



10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC avaliaram as evidências apresentadas neste relatório e concluíram que apesar da evidência científica ser restrita, baseada em resultados de estudos observacionais descritivos, com amostras pequenas, os resultados apontam para uma maior eficácia do tratamento com cirurgia de citorredução + HIPEC para os pacientes com PMP.

Além disso, enfatizaram que o tratamento associando citorredução + HIPEC é uma abordagem com intenção curativa, principalmente em pacientes com PMP, devido ao padrão característico de disseminação e ao caráter não invasivo.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua reunião ordinária, realizada no dia 04 de dezembro de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável a incorporação no SUS da cirurgia de citorredução (peritonectomia) com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC) para os pacientes com pseudomixoma peritoneal.



11. REFERÊNCIAS

1. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei: A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg.* 1994;219(2):109–11.
2. Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):585–603.
3. MANN WJ, WAGNER J, CHUMAS J, CHALAS E. Management of pseudomyxoma peritonei. *Cancer.* 1990;66:1636–40.
4. Smith JW, Kemeny N, Caldwell C, Banner P, Sigurdson E, Huvos A. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The memorial sloan-kettering cancer center experience. *Cancer.* 1992;70(2):396–401.
5. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei: A review of current literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(2):73–80.
6. Hanan B, Fonseca LM, Profeta da Luz MM, Lacerda-Filho A, Cabral MMDÁ, Gomes da Silva R. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *J Coloproctology [Internet].* 2018;38(2):172–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2017.11.006>
7. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg.* 2000;87:1414–8.
8. Smeenk RM, Bex A, Verwaal VJ, Horenblas S, Zoetmulder FAN. Pseudomyxoma peritonei and the urinary tract: Involvement and treatment related complications. *J Surg Oncol.* 2006;93(1):20–3.
9. Carter J, Moradi MM, Elg S, Byers L, Adcock LA, Carson LF, et al. Pseudomyxoma Peritonei - Experience from a Tertiary Referral Centre. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 1991;31(2):177–8.
10. Galani E, Marx GM, Steer CB, Culora G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei : the ‘ controversial ’ disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(1):413–8.
11. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, et al. Pseudomyxoma peritonei: Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg.* 1994;219(2):112–9.
12. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7(1):69–76.
13. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006;106(5):1144–53.
14. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3284–92.
15. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006 Mar;13(3):405–12.
16. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737–43.
17. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:703–27.
18. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy



- as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(3):239–43.
19. Butterworth SA, Panton ONM, Klaassen DJ, Shah AM, McGregor GI. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for Pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg*. 2002;183(5):529–32.
 20. Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klemptner J, Piso P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20(2):155–60.
 21. LOPES A, Carnbeiro A. Cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QtIPH) no tratamento da carcinomatose peritoneal. *Onco&*. 2011;26–34.
 22. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year Follow-up of Randomized Trial: Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2008 Sep 3 [cited 2019 Apr 1];15(9):2426–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-008-9966-2>
 23. Chua TC, Quinn LE, Zhao J, Morris DL. Iterative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent peritoneal metastases. *J Surg Oncol* [Internet]. 2013 Aug;108(2):81–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23356>
 24. Delhorme JB, Severac F, Averous G, Glehen O, Passot G, Bakrin N, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei of appendicular and extra-appendicular origin. *Br J Surg*. 2018;105(6):668–76.
 25. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: A multi-institutional study of 1290 patients. *Cancer*. 2010 Dec 15;116(24):5608–18.
 26. Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: The Danish experience. *Color Dis*. 2013;15(7):365–72.
 27. Moran B, Cecil T, Chandrakumaran K, Arnold S, Mohamed F, Venkatasubramaniam A. The results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1200 patients with peritoneal malignancy. *Color Dis*. 2015 Sep 1;17(9):772–8.
 28. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume Tertiary Cancer Center. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):754–63.
 29. Passot G, Vaudoyer D, Villeneuve L, Kepenekian V, Beaujard AC, Bakrin N, et al. What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures. *J Surg Oncol*. 2016 Jun 1;113(7):796–803.
 30. Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, Liauw W, Chua T, Morris DL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia. *ANZ J Surg*. 2016 Nov 1;86(11):937–41.
 31. Bhatt A, Sheshadri D, Chandan G, Ramaswamy V, Pandey J, Bhorkar N, et al. Outcomes of cytoreductive surgery and HIPEC for pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin from two Indian centers: A preliminary five-year experience. *J BUON*. 2017;22(1):251–7.
 32. Desantis M, Bernard JL, Casanova V, Cegarra-Escolano M, Benizri E, Rahili AM, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(1):37–48.



33. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FAN. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 2007;245(1):104–9.
34. Cioppa T, Vaira M, Bing C, D’Amico S, Bruscolo A, De Simone M. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterol.* 2008;14(44):6817–23.
35. Vaira M, Cioppa T, De Marco G, Bing C, D’Amico S, D’Alessandro M, et al. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): Results analysis of a twelve-year experience. *In Vivo (Brooklyn).* 2009;23(4):639–44.
36. Kyang LS, Alzahrani NA, Valle SJ, Rahman MK, Arrowaili A, Liauw W, et al. Long-term survival outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Single-institutional experience with 1225 cases. *J Surg Oncol.* 2019 Jul 16;120:794–802.
37. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: An analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005;241(2):300–8.
38. Yan H, Pestieau SR, Shmookler BM, Sugarbaker PH. Histopathologic analysis in 46 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome: Failure versus success with a second-look operation. *Mod Pathol.* 2001;14(3):164–71.
39. Hamilton T, MacNeill A, Lim H, Hunink M. Cost-Effectiveness Analysis of Cytoreductive Surgery and HIPEC Compared With Systemic Chemotherapy in Isolated Peritoneal Carcinomatosis From Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;
40. Batista TP, Sarmiento BJQ, Loureiro JF, Petruzzello A, Lopes A, Santos CC, et al. A proposal of Brazilian Society of Surgical Oncology (BSSO/SBCO) for standardizing cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) procedures in Brazil: pseudomyxoma peritonei, appendiceal tumors and malignant peritoneal. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2017 Oct;44(5):530–44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912017000500530&lng=en&tlng=en
41. Carvalho AC. Avaliação farmacoeconômica dos programas de quimioterapia antineoplásica para pacientes com câncer colorretal metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). Vol. 1, Universidade de Campinas. Universidade Estadual de Campinas; 2016.
42. BRASIL - Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2015 Sep 23]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
43. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH, et al. Monitoring Health Outcomes Following Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Feb 28 [cited 2019 Nov 5];14(3):1105–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206478>
44. Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, et al. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Nov 5];26(2):173–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190026>



45. Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *Br J Cancer* [Internet]. 2011 Nov 11 [cited 2019 Nov 5];105(10):1495–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989186>
46. Grothey A, Cutsem E Van, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2013 Jan 26 [cited 2019 Nov 5];381(9863):303–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>
47. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–37.
48. Ribeiro SZ, Vidal SA, Oliveira AG de, Silva MIC da, Vicente CD, Feitosa Lopes LG. Custos e qualidade de vida de pacientes em cuidados paliativos. *Rev Enferm UFPE* line. 2018;12(6):1688.
49. Franko J, Shi Q, Goldman C, Pockaj B, Nelson G, Goldberg R, et al. Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis With Systemic Chemotherapy: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):263–7.
50. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 Oct 15 [cited 2019 Apr 1];21(20):3737–43. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.04.187>
51. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284–92.
52. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, et al. Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *JAMA Surg* [Internet]. 2014 Feb 1;149(2):170. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2013.3640>
53. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. Peritoneal Surface Disease from Colorectal Cancer: Comparison with the Hepatic Metastases Surgical Paradigm in Optimally Resected Patients. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2008 Dec 11;15(12):3422–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-008-0127-4>
54. Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica. Incorporação do procedimento Cirurgia Citorredutora com Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica no tratamento de Neoplasias Mucinosas de Apêndice. Rio de Janeiro; 2018.
55. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Banco de Preços em Saúde. 2019. Available from: <http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>
56. Pichon-Riviere A, Augustovisky F, Garcia-Marti S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy, and country-level estimates for 194 countries [Internet]. Buenos Aires; 2016. Available from: <http://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-TechDoc-16-Pichon-Riviere-et-al-CE-Thresholds-June2016-V2.pdf>



12. ANEXO

12.1. ANEXO 1 . TERMOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS, SEGUNDO A BASE DE DADOS CONSULTADA.

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
Pubmed	(((Hipec[Title/Abstract] OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [Title/Abstract] OR Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion[Title/Abstract])) AND ("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Neoplasms, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Neoplasm [Title/Abstract] OR Neoplasm, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Tumors[Title/Abstract] OR Colorectal Tumor [Title/Abstract] OR Tumor, Colorectal [Title/Abstract] OR Tumors, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Carcinoma [Title/Abstract] OR Carcinoma, Colorectal [Title/Abstract] OR Carcinomas, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Carcinomas [Title/Abstract] OR Colorectal Cancer [Title/Abstract] OR Cancer, Colorectal [Title/Abstract] OR Cancers, Colorectal [Title/Abstract] OR Colorectal Cancers [Title/Abstract] OR mesothelioma peritonei [Title/Abstract] OR Peritoneal Carcinomatoses [Title/Abstract] OR Peritoneal Carcinomatosis [Title/Abstract] OR pseudomyxioma [Title/Abstract])) AND ((Cytoreductive surgery OR Cytoreduction)) Sort by: Author Filters: Humans; English; Cancer
Cochrane	<i>Hipec OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" OR Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Title Abstract Keyword AND "Colorectal Neoplasms" OR Neoplasms, Colorectal OR Colorectal Neoplasm OR Neoplasm, Colorectal OR Colorectal Tumors OR Colorectal Tumor OR Tumor, Colorectal OR Tumors, Colorectal OR Colorectal Carcinoma OR Carcinoma, Colorectal OR Carcinomas, Colorectal OR Colorectal Carcinomas OR Colorectal Cancer OR Cancer, Colorectal OR Cancers, Colorectal OR Colorectal Cancers OR mesothelioma peritonei OR Peritoneal Carcinomatoses OR Peritoneal Carcinomatosis OR pseudomyxioma in Title Abstract Keyword AND Cytoreductive surgery OR Cytoreduction in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</i>