

# Relatório de **recomendação**

Outubro/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Protocolo de Uso da Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Pseudomixoma Peritoneal

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo de Uso da Cirurgia de citorredução com  
hipertermoquimioterapia em pacientes com  
Pseudomixoma Peritoneal

2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM/MS nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso de da Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Pseudomixoma Peritoneal é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 13/2020, que tornou pública a decisão de incorporar a cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia (HIPEC) em pacientes com pseudomixoma peritoneal, no SUS, conforme protocolo a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

Nesse sentido, foi elaborado o Protocolo de Uso da Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com pseudomixoma peritoneal como parte do processo de incorporação da tecnologia.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 102ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de outubro de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo de Uso.

### ANEXO

## PROTOCOLO DE USO DE CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO COM HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

### 1. INTRODUÇÃO

O pseudomixoma peritoneal (PMP) é uma condição clínica caracterizada pela presença de mucina intra-abdominal decorrente de uma neoplasia epitelial mucinosa geralmente originada no apêndice cecal<sup>1</sup>. O quadro clínico é variado, com sintomas inespecíficos, e pode estar associado à distensão abdominal em casos avançados<sup>2,3</sup>. 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 intra-abdominal, 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<sup>4</sup>.

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)<sup>5</sup>. No Brasil, estudo observacional avaliou retrospectivamente todos os pacientes que foram candidatos a uma laparotomia para tratar carcinomatose peritoneal com cirurgia de citorredução e quimioterapia (QT) 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 comum<sup>6</sup>.

O PMP é 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 secundário<sup>3</sup>.

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 pelo comprometimento omental. Desnutrição, obstrução intestinal, e desconforto respiratório antecipam a terminalidade da doença. Esquivel e Sugarbaker apresentaram em 2000 as 7 apresentações clínicas mais comuns do PMP, que são: 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%)<sup>7</sup>.

O PMP é uma condição clínico patológica 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<sup>2,8</sup>.

A disseminação de implantes mucinosos na superfície peritoneal ocorre pelo chamado fenômeno de redistribuição<sup>2,3</sup>. 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. 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<sup>2</sup>.

O segundo mecanismo é por gravidade, com acúmulo de células no espaço retro hepático direito, goteiras parietocólicas e retrovesical. O intestino delgado geralmente é poupado nas fases iniciais da

doença, em razão da sua mobilidade. Órgãos com menor mobilidade como cólon sigmoide e ascendente, estômago 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 fases 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<sup>2-4</sup>.

## **2. METODOLOGIA**

A elaboração deste Protocolo de Uso teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma PubMed (Apêndice 1), além do consenso do Grupo Internacional de Oncologia da Superfície Peritoneal (PSOGI)<sup>9</sup> e do Relatório de Recomendação nº 517/2020. O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas do Instituto Nacional do Câncer, constituído especificamente para esta finalidade em abril de 2021.

## **3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

C78.6 - Pseudomixoma de peritônio

## **4. DIAGNÓSTICO**

### **4.1. Classificação das formas clínicas**

O comportamento biológico singular do PMP torna a classificação do tumor primário e da doença peritoneal secundária difícil, sendo foco de debates na literatura quanto à terminologia do PMP e da neoplasia mucinosa de apêndice como causa mais comum. O PMP é geralmente classificado com a histologia da doença peritoneal, o que é algo incomum em oncologia<sup>1</sup>. Existem várias classificações histológicas para os tumores mucinosos de apêndice, gerando dúvidas na compreensão em razão das

diferentes terminologias nos sistemas de classificação. No entanto, é consenso que o pseudomixoma peritoneal é decorrente de uma patologia maligna com diferentes potencialidades de agressividade<sup>4</sup>.

Um dos primeiros sistemas de classificação histopatológica internacionalmente reconhecidos para PMP foi relatado por Ronnett e cols em 1995<sup>10</sup>, no qual o PMP é descrito como um grupo heterogêneo de lesões patológicas que podem ter em comum somente a presença de abundante mucina extracelular que pode ou não conter células epiteliais. A classificação de Ronnett divide o PMP em três categorias: adenomucinoses peritoneais disseminadas (AMPD), carcinomatose mucinosa peritoneal (CMP) e uma categoria intermediária de tumores com características inconsistentes ou discordantes (CMP I/D).

Neste sistema de classificação, as AMPD são descritas como lesões peritoneais com mucina extracelular abundante com focos de epitélio mucinoso proliferativo exibindo pouca atipia ou atividade mitótica, com ou sem adenocarcinoma mucinoso apendicular. A CMP é caracterizada por lesões peritoneais com epitélio mucinoso, exibindo características citológicas e arquiteturais de carcinoma com ou sem adenocarcinoma mucinoso primário associado. Embora este sistema seja amplamente utilizado, é importante observar que esta classificação é retrospectiva, em pacientes operados previamente. Ademais, o termo AMPD sugere uma patologia “benigna”, o que não é compatível com o comportamento do PMP, mesmo nos casos de baixa celularidade.

Bradley e cols, em 2006<sup>11</sup>, tentaram uma reclassificação<sup>12</sup> (2) utilizando os mesmos critérios histopatológicos descritos por Ronnett e cols<sup>13</sup>. Após uma revisão dos prognósticos dos pacientes, eles propuseram uma classificação em duas categorias distintas: carcinoma mucinoso peritoneal de baixo grau e carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau. Os carcinomas peritoneais de baixo grau seriam equivalentes a adenomucinoses peritoneais disseminadas e ao carcinoma mucinoso peritoneal indeterminado, proposto por Ronnett e cols<sup>10</sup>. Os pacientes com tumores moderadamente ou pobremente diferenciados foram classificados como carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau, incluindo os tumores com células em anel de sinete.

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde publicou uma classificação que divide o PMP em baixo e alto grau<sup>14</sup>. (3)

Em 2016, o Grupo Internacional de Oncologia da Superfície Peritoneal (PSOGI) publicou um consenso de classificação de pseudomixoma peritoneal e neoplasia apendicular, com o objetivo de unificar a

terminologia das neoplasias primárias do apêndice e do PMP<sup>1</sup> (4). De acordo com o consenso, as lesões neoplásicas, não carcinóides, do apêndice são classificadas em:

- Adenomas tubulares, túbulo-vilosos ou vilosos com displasia de baixo ou alto grau, tumor serrilhado limitado à mucosa descrito como pólipos serrilhados com ou sem displasia de baixo e alto grau;
- Neoplasia Mucínica de Apêndice de Baixo Grau, para descrever lesões com baixo grau de atipia celular e qualquer uma das seguintes características: perda da muscular da mucosa, fibrose da submucosa, invasão por empurramento (crescimento expansível ou divertículo *like*), dissecção de mucina acelular na parede, crescimento epitelial ondulado ou plano, ruptura do apêndice, mucina ou células fora do apêndice;
- Neoplasia Mucínica de Apêndice de Alto Grau, para descrever neoplasia mucínica com característica arquitetural de baixo grau, sem invasão, porém com atipia celular de alto grau;
- Adenocarcinoma Mucinoso bem, moderadamente ou pobremente diferenciado para neoplasias mucínicas com invasão, infiltrativa;
- Adenocarcinoma Mucinoso pobremente diferenciado com células em anel de sinete para neoplasias com menos de 50% das células em anel de sinete;
- Carcinoma Mucinoso de Células em Anel de Sinete para neoplasias com mais de 50% das células em anel de sinete;
- Adenocarcinoma bem, moderadamente ou pobremente diferenciado para descrever adenocarcinoma não mucinoso tipo colorretal tradicional.

O consenso definiu PMP como uma síndrome clínica, causada por uma condição maligna em que lesões de baixo grau ou alto grau podem se apresentar clinicamente como PMP. A classificação descreve o termo mucina acelular para presença de mucina sem células epiteliais; carcinoma mucinoso peritoneal de baixo grau ou adenomucinosose peritoneal disseminada para o PMP com característica de baixo grau; carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau ou carcinomatose mucínica peritoneal para PMP com características de alto grau; carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau com células em anel de sinete ou carcinomatose mucínica peritoneal com células em anel de sinete para PMP com células em anel de sinete.

## 4.2. Exames ao diagnóstico

A tomografia de tórax, abdome e pelve com contraste oral e venoso é o exame de escolha para investigação<sup>15,16</sup> (5,6). A tomografia pode evidenciar a lesão no apêndice com eventual calcificação, "bolo omental" e ascite mucinosa. A imagem "recortada" da borda hepática é patognomônica de massa tumoral na cápsula de Glisson, evidenciando endentações e deformidades.

O fator determinante para ressecção tumoral completa é o envolvimento do intestino delgado e comprometimento do hilo hepático<sup>15,16</sup>. (5,6). A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) tem papel limitado no pseudomixoma, mas pode ser útil para identificar metástase extra-abdominal ou intra-hepática nos adenocarcinomas<sup>17</sup>. (7)

Os métodos não invasivos de investigação têm limitação para identificar envolvimento do intestino delgado, sendo a inspeção direta da cavidade por laparotomia ou laparoscopia nos pacientes com baixo volume de doença peritoneal, os métodos de escolha para avaliar a serosa e o mesentério do intestino delgado. A laparoscopia diagnóstica tem pouco valor na avaliação do pseudomixoma com grande massa omental e extensa ascite mucinosa.

Biópsia percutânea guiada por tomografia computadorizada ou ultrassom é inútil, pois frequentemente a mucina apresenta-se acelular, mesmo nos adenocarcinomas.

Com relação aos marcadores tumorais, a mensuração auxilia no prognóstico da doença e no seguimento, identificando recidivas pós cirúrgicas. O antígeno carcinoembrionário (CEA), o antígeno carboidrato 19.9 (CA19.9) e o antígeno carboidrato 125 (CA 125) foram demonstrados no diagnóstico e possuem valor preditivo, no entanto, os estudos publicados são de pequenas séries e com curto seguimento<sup>18-22</sup>.

O CEA é expresso em adenocarcinomas de origem gastrointestinal, principalmente nos cânceres colorretais e o CA125 é um marcador usado em câncer de ovário<sup>8-12</sup>.

Taflampas e cols publicaram um estudo com 519 pacientes submetidos à citorredução completa e hipertermoquimioterapia (HIPEC) por tumores perfurados de apêndice<sup>23</sup> (13). O principal achado foi que pacientes com marcadores normais pré-operatórios tinham sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) significativamente maiores quando comparados aos pacientes com marcadores

elevados. Estes achados foram independentes da classificação histopatológica em baixo e alto grau, sugerindo que apenas a graduação histopatológica não deve ser utilizada como fator prognóstico confiável de SLD e SG. O estudo sugere que os marcadores tumorais devem ser utilizados como preditores prognósticos independentes de sobrevida e sua elevação representa um comportamento biológico da doença<sup>23</sup>.

### 4.3. Exames e procedimentos antes do tratamento

Todos os exames e procedimentos a seguir devem, necessariamente, ser solicitados antes do tratamento<sup>9</sup>:

#### MARCADORES TUMORAIS

- antígeno carcinoembrionário: CEA
- antígeno carboidrato 125: CA 125

#### EXAMES DE IMAGEM

- tomografia computadorizada de tórax,
- tomografia computadorizada de abdome e pelve ou ressonância magnética de abdome e pelve

#### PROCEDIMENTOS

- videolaparoscopia exploradora
- laparotomia exploradora
- colonoscopia
- endoscopia digestiva alta
- exame anatomopatológico
- revisão anatomopatológica

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CITORREDUÇÃO E HIPEC

Serão incluídos todos os pacientes portadores de Pseudomixoma Peritoneal, com idade igual ou menor a 75 anos e que apresentem Escala de Performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG 0-1. Além disso, o paciente não deve ter doença fora da cavidade abdominal, deve ter a possibilidade de Índice de Citorredução (IC) IC-0 ou IC-1 e a doença deve se apresentar como um dos seguintes tipos histológicos<sup>9</sup>:

- NEOPLASIAS MUCINOSAS EPITELIAIS
  - NEOPLASIA MUCINOSA DE BAIXO GRAU

- NEOPLASIA MUCINOSA DE ALTO GRAU
- ADENOCARCINOMA MUCINOSO (COM OU SEM CÉLULAS EM ANEL DE SINETE)

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação absoluta ao uso dos medicamentos ou procedimento preconizado neste Protocolo.

## 7. CASOS ESPECIAIS

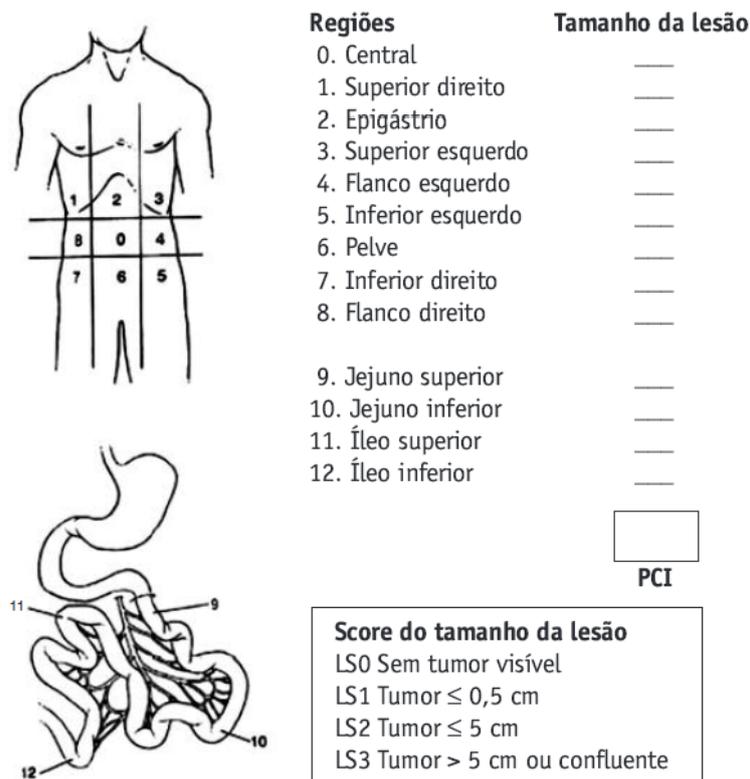
A definição da origem apendicular do pseudomixoma peritoneal nem sempre é possível por meio dos exames de estadiamento e histopatológico, notadamente, nos casos avançados, nos quais o apêndice encontra-se envolvido por massa tumoral e mucina acelular intraperitoneal. Nestes casos, a história clínica, exame físico, exames de estadiamento evidenciando mucina intra-abdominal e exame histopatológico evidenciando neoplasia mucinosa são suficientes para a indicação cirúrgica de citorredução e HIPEC.

## 8. TRATAMENTO

### 8.1. Conceitos de citorredução cirúrgica

Para quantificar a distribuição da doença neoplásica na superfície peritoneal, a cavidade abdominal é dividida em 13 regiões, onde cada região recebe uma pontuação de 0 a 3 (escore de tamanho de lesão), a depender do volume de implantes tumorais encontrados em cada uma delas e, ao final, obtêm-se o Índice de Câncer Peritoneal (ICP) (Figura 1), pelo somatório dos escores de cada região. As regiões no abdome são divididas em: central, hipocôndrio direito, epigástrico, hipocôndrio esquerdo, flanco esquerdo, fossa ilíaca esquerda, pelve, fossa ilíaca direita, flanco direito, jejuno proximal, jejuno distal, íleo proximal e íleo distal. O escore de tamanho de lesão é classificado como LS (*lesion size score*) 0 quando não há lesão; LS 1, quando existem nódulos menores que 0,5 cm; LS 2, quando existem nódulos de 0,5 a 5,0 cm, e; LS 3, na presença de nódulos maiores que 5,0 cm ou confluentes. (Figura 1).

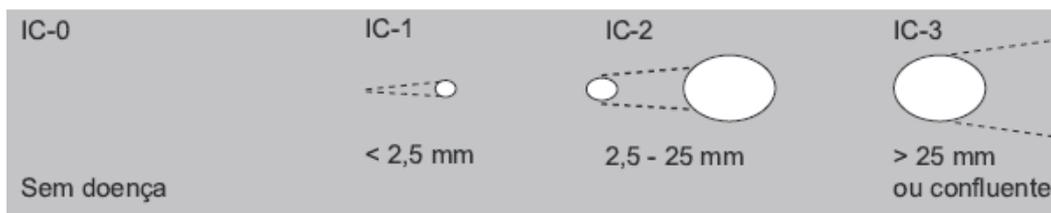
Conforme exposto, o ICP pode variar de 0 a 39 e é utilizado para quantificar o volume de doença peritoneal. Em algumas neoplasias peritoneais, o ICP também é empregado para estimar a possibilidade de citorredução completa. Existem neoplasias peritoneais em que um ICP elevado contraindica a realização de citorredução com HIPEC. No entanto, como no PMP a cirurgia é a única modalidade terapêutica que oferece ganho de sobrevida, um ICP elevado não é impedimento para a realização de citorredução completa. Em contrapartida, pacientes com baixo ICP podem não ser passíveis de citorredução adequada, caso apresentem implantes em sítios anatômicos cruciais, impossíveis de serem ressecados, impedindo uma citorredução completa, como no hilo hepático, mesentério e amplo acometimento do intestino delgado. Portanto, o uso do valor de ICP para indicar ou não uma citorredução cirúrgica com HIPEC pode variar de acordo com o tumor primário, mas não é usado na tomada de decisão para o uso de HIPEC em pseudomixoma peritoneal<sup>24</sup>.



**Figura 1. Índice de Câncer Peritoneal (ICP).**

Nota: O escore de tamanho da lesão (LS) define a pontuação (0 a 3) para cada uma das 13 regiões. O valor máximo é 39.

O IC é utilizado para mensurar a doença residual na cavidade abdominal após a cirurgia de citorredução e possui valor prognóstico. O IC varia de 0 a 3 conforme o volume de doença residual após a citorredução cirúrgica, onde IC 0 significa ausência de doença residual; IC 1, doença residual menor que 2,5 mm; IC 2, doença residual de 2,5 mm a 25 mm, e; IC 3, doença residual maior que 25 mm (Figura 2). Entende-se como citorredução cirúrgica completa, ressecções IC 0 ou IC 1. O IC é fundamental para selecionar os pacientes que devem ser submetidos à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. No PMP, somente os pacientes submetidos à citorredução cirúrgica IC 0 e IC 1 são candidatos à HIPEC.



**Figura 1 - Sistema de classificação conforme o diâmetro máximo da doença residual.**

## 8.2. Citorredução cirúrgica para pseudomixoma peritoneal

A citorredução cirúrgica é o único tratamento que oferece possibilidade de cura em pacientes com PMP. A incorporação de citorredução com hipertermoquimioterapia (HIPEC) em pacientes com PMP pelo SUS buscou proporcionar um tratamento curativo. Assim, esta modalidade deverá ser oferecida apenas a pacientes com neoplasia restrita à cavidade abdominal e submetidos à citorredução cirúrgica completa, definida como a possibilidade de obtenção de cirurgia IC-0 ou IC-1.

No entanto, é aceitável a obtenção de citorredução cirúrgica completa em dois procedimentos cirúrgicos em tempos distintos, para que seja oferecido menos risco de morbidade e mortalidade aos pacientes. Em pacientes com PMP, com ICP elevado ou com presença de mucina em topografias tecnicamente complexas, quando a primeira citorredução cirúrgica não consegue obter uma citorredução IC 0 ou IC 1, por a evolução desta doença peritoneal ser lenta, é aceitável a indicação de uma segunda citorredução cirúrgica com objetivo de se alcançar uma citorredução completa (citorredução IC 0 ou IC 1). Conseguindo-se obter uma citorredução IC 0 ou IC 1, é aceitável realizar HIPEC na segunda intervenção cirúrgica<sup>9</sup>.



A HIPEC é o tratamento adjuvante a ser oferecido no intraoperatório e somente deve ser realizada em pacientes nos quais a citorredução cirúrgica for considerada completa (IC 0 ou IC 1). Portanto, a HIPEC somente será realizada em pacientes com PMP que, após a citorredução cirúrgica, tenham nódulos neoplásicos residuais menores que 2,5 mm.

O objetivo da citorredução cirúrgica no tratamento do PMP é remover as lesões tumorais macroscópicas que acometem a cavidade abdominopélvica. Quanto menor o volume tumoral residual após a cirurgia citoredutora, melhor é o prognóstico dos pacientes, sendo que o objetivo é ressecar todas as lesões neoplásicas, deixando os pacientes sem doença macroscópica. A qualidade da citorredução é a única variável relacionada ao prognóstico que pode ser modificada pela intervenção terapêutica. A cirurgia é importante por ser o único tratamento que, associado à HIPEC como tratamento adjuvante intraoperatório, pode oferecer sobrevida prolongada e possibilidade de cura aos pacientes com PMP<sup>9</sup>.

O procedimento consiste na ressecção de todos os implantes tumorais na superfície peritoneal parietal e visceral, assim como os órgãos adjacentes acometidos. O ICP, como descrito anteriormente, é um preditor da extensão da ressecção, mas um valor elevado não contraindica a citorredução cirúrgica em pacientes com PMP, desde que seja alcançada uma citorredução completa IC 0 ou IC 1. O objetivo é deixar doença residual mínima ou, de preferência, não deixar doença residual.

A necessidade de ressecção do peritônio de cada uma das áreas descritas, assim como dos órgãos, é determinada pela presença de acometimento neoplásico das referidas áreas:

1. Ressecção completa de incisões cirúrgicas prévias com retirada da totalidade das vias de acesso prévias ao abdome. Essa remoção dos sítios cirúrgicos prévios necessita incluir a pele, parede abdominal e peritônio.
2. Ressecção do grande epíloon.
3. Ressecção do peritônio do hipocôndrio esquerdo (subfrênico esquerdo), com eventual esplenectomia se o baço apresentar implantes em sua superfície;
4. Ressecção do peritônio do hipocôndrio direito (subfrênico direito), espaço retrohepático e superfície hepática;
5. Ressecção do pequeno epíloon, colecistectomia e retrocavidade dos epíloons, dependendo do acometimento neoplásico;

6. Necessidade de eventual retossigmoidectomia, e nas mulheres, histerectomia ou ooforectomia bilateral com ressecção do peritônio pélvico, dependendo do acometimento pela neoplasia;
7. Antrectomia ou gastrectomia total, dependendo da presença de implantes neoplásicos;
8. Ressecção de segmentos intestinais e o peritônio visceral intestinal a depender do acometimento neoplásico.

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

Como recomendação de conduta, a orientação é de se realizar peritonectomia seletiva, com ressecção da totalidade da superfície peritoneal parietal e visceral acometida pela neoplasia, assim como os órgãos invadidos, com o objetivo de alcançar citorredução completa IC 0 ou IC 1.

### **8.3. HIPEC**

A associação de cirurgia citorrredutora e perfusão intraoperatória de solução contendo quimioterápicos, sob hipertermia, na cavidade peritoneal, é uma opção de tratamento para um grupo de pacientes com neoplasias disseminadas na superfície peritoneal. O tratamento baseia-se na tríade de cirurgia citorrredutora, quimioterapia regional e calor. A citorredução, por si só, tem papel fundamental na ação dos quimioterápicos, por diminuir o volume de células neoplásicas na cavidade abdominal<sup>9</sup>.

Terminada a cirurgia de citorredução, inicia-se a fase de perfusão abdominal com quimioterapia aquecida. Cateteres de infusão são inseridos através da parede abdominal e têm suas extremidades posicionadas em espaços distintos no abdome. Para controle de temperatura, utilizam-se termômetros, inseridos através da parede e posicionados dentro do abdome, além de controle de temperatura esofágica e da solução que é usada na perfusão abdominal.

A hipertermia tem ação citotóxica. Aumenta a permeabilidade das células neoplásicas aos quimioterápicos, aumenta a penetração da quimioterapia intraperitoneal nos tecidos, além de potencializar a citotoxicidade dos quimioterápicos nas células neoplásicas.

A cirurgia citoredutora associada à HIPEC constitui a única modalidade de tratamento com intenção curativa para o PMP. A perfusão da cavidade durante a fase de HIPEC pode ser feita pela técnica aberta, também conhecida como técnica do Coliseu, ou pela técnica fechada, em que o abdome é perfundido com a pele ocluída por sutura contínua<sup>25</sup>.

Os esquemas de quimioterápicos utilizados para o tratamento adjuvante de HIPEC em pacientes com pseudomixoma peritoneal incluem solução de perfusão abdominal com mitomicina ou oxaliplatina. A solução de quimioterapia é aquecida entre 40°C e 43°C e mantida nesta temperatura durante perfusão abdominal. Os medicamentos são diluídos em solução de diálise peritoneal para a perfusão abdominal durante a HIPEC<sup>26</sup>. Para definição da concentração da solução usada na perfusão abdominal, é usado um cálculo da superfície corpórea para estabelecimento da concentração dos quimioterápicos. O cálculo da superfície corpórea é realizado através da fórmula<sup>27</sup>:

$$SC (m^2) = 0,007184 \times (\text{Altura (cm)})^{0,725} \times (\text{Peso (kg)})^{0,425}.$$

Os protocolos de quimioterapia intraperitoneal utilizados na HIPEC foram analisados, considerando o recente consenso do *Peritoneal Surface Oncology Group International* – PSOGI, e ainda, observando os critérios de segurança, efetividade e disponibilidade dos medicamentos no Brasil, conforme descrito abaixo<sup>9</sup>.

**Mitomicina:** Quando o quimioterápico de escolha for a mitomicina, é sugerido o protocolo Holandês que estabelece a dose de 35 mg/m<sup>2</sup>, com dose máxima total não superior que 70 mg. A mitomicina é diluída em 3 litros de solução de diálise peritoneal, com tempo de perfusão de 90 minutos. Nos 30 primeiros minutos da HIPEC, metade da dose total da mitomicina é administrada na solução de perfusão peritoneal. Nos 30 minutos subsequentes, 25% da dose é administrada, seguido dos 25% restantes da dose, nos 30 minutos finais da perfusão abdominal<sup>9,28</sup>.

**Oxaliplatina:** Outra opção de quimioterápico a ser usado é a oxaliplatina, sendo indicada a dose de 200 mg/m<sup>2</sup>, diluída em 3 litros de solução de diálise peritoneal, com tempo de perfusão de 120 minutos<sup>29</sup>. Não é recomendado o uso de soro glicosado a 5% como solução de perfusão peritoneal, em razão dos riscos de distúrbios hidroeletrólitos e hiperglicemia de difícil controle associados ao uso desta solução hipotônica contendo glicose.

O elevado peso molecular da oxaliplatina faz com que a sua absorção sistêmica seja reduzida, quando usada no peritônio<sup>30</sup>. Esse aspecto, associado ao aumento do seu poder citotóxico quando em soluções

aquecidas, faz com que seja um agente quimioterápico considerado para uso em HIPEC<sup>31</sup>. A instabilidade da oxaliplatina em soluções contendo cloreto fez com que alguns protocolos de HIPEC usassem solução glicosada a 5% para a perfusão abdominal causando alterações eletrolíticas severas e hiperglicemia, associadas ao aumento de morbidade e mortalidade pós-operatória<sup>32</sup>.

Para avaliar se haveria perda da eficácia da oxaliplatina, foi conduzido estudo em que foram simuladas perfusões abdominais semelhantes às usadas em HIPEC, em que o medicamento foi diluído em soluções distintas com objetivo de avaliar a sua estabilidade e quais substâncias seriam formadas a partir da sua degradação<sup>33</sup>. A oxaliplatina foi diluída, aquecida a 42°C e mantida em movimentação a 400 rpm por 120 minutos. Foram analisadas diluições em solução glicosada a 5%, solução fisiológica a 0,9%, solução de diálise peritoneal e de ringer lactato. O resultado do estudo mostrou que em solução aquecida de diálise peritoneal, após 120 minutos, 85,3% da oxaliplatina se manteve estável. O dado que merece atenção é que os componentes produzidos pela degradação da oxaliplatina, causada pelo cloreto das soluções testadas, mantiveram o poder de ação do medicamento, mas com poder citotóxico ainda maior que a molécula original da oxaliplatina<sup>33</sup>. Desta forma, pode-se afirmar que a oxaliplatina se mantém efetiva quando diluída em 3 litros de perfusão abdominal aquecida, durante 120 minutos.

#### **8.4. Insumos para a realização de citorredução cirúrgica com quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.**

Para a realização da HIPEC, é necessário equipamento específico de perfusão abdominal que permita o aquecimento da solução de quimioterapia, controle da temperatura da solução, promoção de fluxo do conteúdo para a cavidade abdominal e o seu retorno, além de tubos e cateteres. São necessários também termômetros para aferição da temperatura intra-abdominal e esofágica.

Outros insumos, como grampeadores cirúrgicos e suas respectivas cargas, serão necessários a depender da ressecção de órgãos que estarão acometidos pela neoplasia. A disponibilização desses insumos fica vinculada ao estabelecido na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS<sup>34</sup>, de forma cumulativa a depender da necessidade intraoperatória.

## 9. MONITORAMENTO

Para realização da cirurgia de citorredução com HIPEC no âmbito do SUS, as unidades de saúde precisam atender aos critérios estabelecidos neste Protocolo, além de dispor de capacidade de monitoramento adequado dos pacientes tratados. Por ser um procedimento complexo, multidisciplinar, com necessidade de envolvimento de vários setores hospitalares e, principalmente, pelo risco considerável de morbidade e mortalidade, o acompanhamento dos pacientes tratados é essencial para a avaliação dos resultados. Portanto, o serviço de saúde deverá viabilizar os meios necessários, incluindo pessoal técnico e material, para coleta e manutenção dos dados referentes aos pacientes tratados. Esses dados poderão ser solicitados a qualquer momento para avaliação de qualidade assistencial.

O paciente deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional, que inclui cirurgiões oncologistas com *expertise* em ressecções multiviscerais e cirurgias do peritônio; Perfusionista; Oncologista clínico; Patologistas, Intensivistas, Anestesiologistas com *expertise* em cirurgias oncológicas avançadas; Radiologista intervencionista; Endoscopistas; Enfermeiros; Fisioterapeutas, Fonoaudiólogos e Terapeutas ocupacionais; Nutricionista e Farmacêutico. Além disso, os serviços autorizados para realização de citorredução cirúrgica com HIPEC necessitarão dispor de: unidade transfusional, unidade de terapia intensiva, serviço de anatomia patológica, serviço de radiologia intervencionista com hemodinâmica, tomografia computadorizada, serviço de endoscopia digestiva, laboratório de análises clínicas e serviço de farmácia clínica.

## 10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, bem como a duração e o monitoramento do tratamento.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento aos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); e a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda maior do que

terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

## 11. REFERÊNCIAS

1. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):14-26. doi:10.1097/PAS.0000000000000535
2. P H Sugarbaker. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg*. 1994;219(2):109-111. doi:10.1097/00000658-199402000-00001
3. Moran, Brendan J., Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(3):585-603. doi:10.1016/S1055-3207(03)00026-7
4. Bettina Lieske and Bredan Moran. Pseudomyxoma peritonei. In: Wim P. Ceelen EAL, ed. *Intraperitoneal Cancer Therapy- Principles and Practices*. Taylor and Francis Group, LLC.; 2016:225.
5. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R, Benign AW, Mucin W. Pseudomyxoma Peritonei: A Review of Current Literature. *Gynecol Obs Invest*. 2001;51(2):73-80. doi:10.1159/000052897
6. Bernardo Hanan, Leonardo Maciel Fonseca, Magda Maria Profeta da Luz, Antônio Lacerda-Filho, Mônica Maria Demas Álvares Cabral RG da S. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *J Coloproctology*. 2018;38(2):172-178. doi:10.1016/j.jcol.2017.11.006
7. Esquivel J, Sugarbaker PH, Sugarbaker MPH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000;87:1414-1418. www.bjs.co.uk
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):20-23. doi:10.1002/jso.20427
9. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(1):11-35. doi:10.1016/j.ejso.2020.02.012
10. Brigitte M Ronnett, Christopher M Zahn, Robert J Kurman, Mary E Kass, Paul H Sugarbaker BMS. Disseminated Peritoneal Adenomucinosis and Peritoneal Mucinous Carcinomatosis. *Am*

*J Surg Pathol.* 1995;19(12):1390-1408.

11. Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(5):551-559. doi:10.1097/01.pas.0000202039.74837.7d
12. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: Age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control.* 2009;20(6):935-944. doi:10.1007/s10552-009-9328-9
13. B M Ronnett, C M Zahn, R J Kurman, M E Kass, P H Sugarbaker BMS. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei." *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1390-1408. doi:10.1097/00000478-199512000-00006
14. Carr NJ; Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH TN, ed. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 3.* IARC; 2010:122-125.
15. P Jacquet, J S Jelinek, D Chang, P Koslowe PHS. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg.* 1995;181(6):530-538.
16. Sulkin TVC, O'Neill H, Amin AI, Moran B. CT in pseudomyxoma peritonei: A review of 17 cases. *Clin Radiol.* 2002;57(7):608-613. doi:10.1053/crad.2002.0942
17. Passot G, Glehen O, Pellet O, et al. Pseudomyxoma Peritonei: Role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(3):315-323. doi:10.1016/j.ejso.2009.09.001
18. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1903-1911. doi:10.1245/s10434-009-0341-8
19. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2300-2308. doi:10.1245/s10434-007-9393-9
20. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, Chang D, Sugarbaker PH. Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol.* 2004;87(4):162-166. doi:10.1002/jso.20107
21. Van Ruth S, Hart AAM, Bonfrer JMG, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(10):961-967. doi:10.1245/ASO.2002.04.020
22. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, et al. Elevated tumour markers prior to

- complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Color Dis.* 2005;7(4):382-386. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00773.x
23. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):515-520. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.021
  24. Ademar Lopes & Adriano Carneiro. Cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QtiPH) no tratamento da carcinomatose peritoneal. *Onco&*. 2011;6(1):26-34. <https://docplayer.com.br/5409855-Cirurgia-citorredutora-associada-a-quimioterapia-intraperitoneal-hipertermica-qtiph-no-tratamento-da-carcinomatose-peritoneal.html>
  25. Paul H Sugarbaker, Marcelo Deraco, Kurt van der Speeten; tradução de Gustavo Andreazza Laporte, Claudio de Almeida Quadros JGMJ. *Cirurgia Citorredutora e Quimioterapia Perioperatória Para Tumores Da Superfície Peritoneal*. 2.ed. Lemar Editora; 2019.
  26. Quadros CA, Laporte GA, Huguenin JFL, et al. Current practice of Latin American centers in the treatment of peritoneal diseases with cytoreductive surgery with HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(11):1800-1804. doi:10.1016/j.ejso.2018.06.029
  27. Delafield Du Bois EFDB. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:862-871. doi:10.1016/s0021-9258(18)88160-1
  28. 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.* 2008;15(9):2426-2432. doi:10.1245/s10434-008-9966-2
  29. Levine EA, Votanopoulos KI, Shen P, et al. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors. *J Am Coll Surg.* 2018;226(4):434-443. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027
  30. Pestieau SR, Belliveau JF, Griffin H, Anthony Stuart O, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics of intraperitoneal oxaliplatin: Experimental studies. *J Surg Oncol.* 2001;76(2):106-114. doi:10.1002/1096-9098(200102)76:2<106::AID-JSO1020>3.0.CO;2-E
  31. Piché N, Leblond FA, Sidéris L, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: A study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg.* 2011;254(1):138-144. doi:10.1097/SLA.0b013e3182193143
  32. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(2):535-541. doi:10.1245/s10434-007-9648-5
  33. Mehta AM, Van Den Hoven JM, Rosing H, et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Pharm.* 2015;479(1):23-27. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.025

34. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Published 2021.  
<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

## Apêndice 1 – Estratégia de busca

No dia 15 de maio de 2021, foi realizada uma busca por referências no Pubmed, onde se obteve 336 referências para avaliação. Para a elaboração do protocolo foram utilizadas referências que tratavam especificamente das seções do documento como diagnóstico, critérios de inclusão, medicamentos e técnica dos procedimentos.

A estratégia de busca utilizada foi: ((Hipec[Title/Abstract] OR “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy” [Title/Abstract] OR Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion[Title/Abstract]) AND (pseudomyxioma [Title/Abstract]) AND (Cytoreductive surgery OR Cytoreduction [Title/Abstract]))



**Conitec**  
Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE  
SAÚDE  
136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

