



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 8, de 9 de MAIO de 2022.

Aprova o Protocolo de Uso da cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre a cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal no Brasil e diretrizes nacionais para o acompanhamento dos indivíduos submetidos a estes procedimentos;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 714/2022 e o Relatório de Recomendação nº 718 – Fevereiro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso - Cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito da citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados com a cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com indicação desses procedimentos em conformidade com o anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MAÍRA BATISTA BOTELHO

SANDRA DE CASTRO BARROS

ANEXO

PROTOCOLO DE USO DA CIRURGIA DE CITORREDUÇÃO E HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA EM CASO DE
PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

1. INTRODUÇÃO

O pseudomixoma peritoneal (PMP) é uma enfermidade caracterizada pela presença de mucina intra-abdominal decorrente de uma neoplasia epitelial mucinosa geralmente originada no apêndice cecal¹. O quadro clínico é variado, com sintomas inespecíficos, e pode estar associado, em casos avançados, a distensão abdominal^{2,3}. Tradicionalmente consideradas como neoplasias “benignas”, é fato que existe um amplo espectro dessa doença, variando de um comportamento com crescimento lento até tumores agressivos e metastáticos.

Nas mulheres, o pseudomixoma pode ser causado por comprometimento ovariano secundário por disseminação peritoneal. A teoria 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 acometimento ovariano secundário³.

O PMP é uma condição clínica rara, com incidência anual estimada em aproximadamente um caso por milhão de pessoas ou 2 casos por 10.000 laparotomias realizadas e atinge preponderantemente mulheres (2 a 3 vezes mais que homens)⁴. No Brasil, um estudo observacional avaliou retrospectivamente todos os pacientes que foram submetidos à 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, deles, 30 pacientes tinham PMP, o que demonstra se tratar de um tipo de câncer pouco comum⁵.

O quadro clínico, radiológico e patológico pode ser decorrente de qualquer tumor mucinoso intra-abdominal, sendo frequente em pacientes com tumor de ovário ou colorretal. O pseudomixoma decorrente de tumor não apendicular apresenta um comportamento agressivo, com pior prognóstico⁶.

Assim, 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 apresentação clássica do PMP resulte de tumores mucinosos de baixo grau de apêndice, os achados podem ser secundários a outros tumores como o adenocarcinoma verdadeiro de apêndice, neoplasias colorretais, tumores malignos primários de peritônio ou de ovário, assim como, de estômago, pâncreas, fígado, vesícula biliar e bexiga urinária^{2,7}.

A disseminação de implantes mucinosos na superfície peritoneal ocorre pelo chamado fenômeno de redistribuição^{2,3}. 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 a 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-hepático².

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 o cólon sigmoide e ascendente, estômago e flexura duodeno-jejunal no ligamento de Treitz, podem estar fortemente comprometidos. O baixo acometimento do intestino delgado e o seu mesentério permite, na maioria dos pacientes, a ressecção completa do tumor sem a necessidade de maiores ressecções do intestino delgado. O acometimento extenso

do intestino delgado pode ocorrer em estágios precoces nos tumores mais agressivos ou em fases avançadas de tumores de baixo grau. Procedimentos cirúrgicos abdominais prévios e extensos com o objetivo de ressecar o tumor influenciam no acometimento do intestino delgado por proliferação tumoral em sítios de aderências e cicatrização. O acometimento tumoral extenso na serosa do intestino delgado ou na sua junção com o mesentério pode ser um impedimento para a ressecção tumoral completa^{2, 3, 6}

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

A elaboração deste Protocolo teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma *PubMed/Medline*, além das diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento do MPM, publicada pelo PSOGI (*Peritoneal Surface Oncology Group International*) e pela EURACAN (Rede europeia de referência de tumores sólidos raros em adultos)⁸ e do Relatório de Recomendação da Conitec nº 518/2020 (disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_HIPEC_Pseudomixioma_FINAL_518_2020.pdf). O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas, constituído especificamente para esta finalidade em abril de 2021.

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

C78.6 - Pseudomixoma de peritônio

3. DIAGNÓSTICO

Como já mencionado, os sintomas e sinais 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 acometimento omental. Desnutrição, obstrução intestinal, e desconforto respiratório antecipam a terminalidade da doença. Esquivel e Sugarbaker⁹ apresentaram em 2000 as 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% e foram ascite, dor e outros sintomas inespecíficos em 17% dos casos. Em mulheres, o diagnóstico foi estabelecido na investigação de massa ovariana suspeita (39%)⁹.

A tomografia de tórax, abdome e pelve com contraste oral e venoso é o exame de escolha para a investigação^{10,11}. 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 a ressecção tumoral completa é o acometimento do intestino delgado e comprometimento do hilo hepático^{10,11}. Os métodos não invasivos de investigação têm limitação para identificar este acometimento, 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 PMP com grande massa omental e extensa ascite mucinosa.

Biópsia percutânea guiada por tomografia computadorizada ou ultrassonografia tem utilidade limitada, pois frequentemente a mucina apresenta-se acelular, mesmo nos casos de 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 (CA 19.9) e o antígeno carboidrato 125 (CA 125) podem auxiliar no diagnóstico; no entanto, os estudos que demonstram isso são séries de caso com tamanho amostral pequeno e curto seguimento¹²⁻¹⁶. O CEA é expresso em adenocarcinomas de origem gastrointestinal, principalmente nos cânceres colorretais. O CA 125 é um marcador usado em caso de câncer de ovário e o CA 19.9, de doenças que comprometem o peritônio e frequentemente se eleva em situações de irritação peritoneal^{7,8,17-19}. Taflampas e cols²⁰ publicaram um estudo com 519 pacientes submetidos à citorredução cirúrgica completa e hipertermoquimioterapia peritoneal (HIPEC) por tumores perfurados de apêndice. 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 tumoral, 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 podem ser utilizados como preditores prognósticos independentes de sobrevida e sua elevação representa um comportamento biológico da doença²⁰.

3.1. Classificação histopatológica

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 histologicamente como doença peritoneal, o que é algo incomum em oncologia¹. Existem várias classificações histopatológicas 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 PMP é decorrente de uma neoplasia maligna com diferentes potencialidades de agressividade⁶.

Um dos primeiros sistemas de classificação histopatológica internacionalmente reconhecidos para PMP foi relatado por Ronnett e cols. em 1995¹⁷, 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: adenomucinosose peritoneal disseminada (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 doença “benigna”, o que não é compatível com o comportamento do PMP, mesmo nos casos de baixa celularidade.

Bradley e cols., em 2006¹⁸, propuseram uma reclassificação¹⁹ que utiliza os mesmos critérios histopatológicos descritos por Ronnett e cols²¹. 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 adenomucinosose peritoneal disseminada e ao carcinoma mucinoso peritoneal indeterminado, proposto por Ronnett e cols¹⁷. 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 da Saúde publicou uma classificação que divide o PMP em baixo e alto grau²². Em 2016, o PSOGI publicou um consenso de classificação de PMP e neoplasia apendicular, com o objetivo de unificar a terminologia

das neoplasias primárias do apêndice e do PMP¹. De acordo com o consenso, as lesões neoplásicas, não carcinoides, 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 mucinosa 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 similar a divertículo), dissecação de mucina acelular na parede, crescimento epitelial ondulado ou plano, ruptura do apêndice, mucina ou células fora do apêndice;
- neoplasia mucinosa de apêndice de alto grau, para descrever neoplasia mucinosa com característica arquitetural de baixo grau, sem invasão, porém com atipia celular de alto grau;
- adenocarcinoma mucinoso bem, moderadamente ou pobremente diferenciado para neoplasias mucinosas com invasão, infiltrativas;
- 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; e
- adenocarcinoma bem, moderadamente ou pobremente diferenciado para descrever o adenocarcinoma não mucinoso tipo colorretal tradicional.

O consenso definiu o PMP como uma síndrome causada por uma neoplasia maligna em que lesões de baixo grau ou de alto grau podem se apresentar clinicamente como PMP. A classificação descreve o termo “mucina acelular” para expressar a presença de mucina sem células epiteliais; carcinoma mucinoso peritoneal de baixo grau ou adenomucinose peritoneal disseminada para o PMP com característica de baixo grau; carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau ou carcinomatose mucinosa peritoneal para PMP com características de alto grau; carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau com células em anel de sinete ou carcinomatose mucinosa peritoneal com células em anel de sinete para PMP com células em anel de sinete.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CITORREDUÇÃO CIRÚRGICA E HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA PERITONEAL (HIPEC)

Serão incluídos todos os pacientes com até 75 anos de idade e capacidade funcional de 0 ou 1, pela Escala de Performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Além disso, o paciente não deve ter doença fora da cavidade abdominal e deve ter a possibilidade de citorredução cirúrgica com Índice de Citorredução (IC) 0 ou 1, e a doença deve se apresentar como um dos seguintes subtipos histopatológicos de neoplasia epitelial⁸: neoplasia mucinosa de baixo grau, neoplasia mucinosa de alto grau ou adenocarcinoma mucinoso (com ou sem células em anel de sinete).

Nota: Para a autorização desses procedimentos, é obrigatória a apresentação de laudo histopatológico comprobatório do diagnóstico de pseudomixoma peritoneal.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA CITORREDUÇÃO CIRÚRGICA E HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA PERITONEAL (HIPEC)

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso dos procedimentos ou medicamentos preconizados neste Protocolo.

6. TRATAMENTO

Conforme se pode ver no Relatório de Recomendação da Conitec nº 518/2020 (disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_HIPEC_Pseudomixioma_FINAL_518_2020.pdf), a associação de citorredução cirúrgica e HIPEC é uma conduta mais eficaz do que a ressecção cirúrgica e quimioterapia sistêmica, “apesar da evidência científica ser restrita, baseada em resultados de estudos observacionais descritivos, com amostras pequenas”.

Essa associação terapêutica pode ter finalidade curativa, especialmente em caso de PMP, devido ao padrão característico de disseminação e ao caráter não invasivo dessa enfermidade.

6.1. Conceitos de citorredução cirúrgica

Para quantificar a distribuição da doença neoplásica na superfície peritoneal, a cavidade abdominal é dividida em treze regiões: 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. 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 ou PCI na sigla em Inglês) (**Figura 1**), pelo somatório dos escores de cada região. O escore de tamanho de lesão é classificado como LS (*lesion size score*) 0 quando não há lesão; LS 1, quando existem nódulos de até 0,5 cm; LS 2, quando existem nódulos entre 0,5 e 5,0 cm; e LS 3, quando existem 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 e HIPEC. No entanto, como em caso de 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. Por outro lado, 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 e HIPEC pode variar de acordo com o tumor primário, mas não é usado na em caso de PMP²³.

de morbidade e mortalidade do procedimento. 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 1, por a evolução da doença peritoneal ser lenta, uma segunda citorredução cirúrgica tem o objetivo de se alcançar uma citorredução completa (citorredução IC 0 ou 1). Conseguindo-se obter uma citorredução IC 0 ou IC 1, é aceitável indicar a HIPEC à ocasião dessa segunda intervenção cirúrgica⁸.

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 cirúrgica 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 PMP⁸.

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 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 epíplon;
3. ressecção do peritônio do hipocôndrio esquerdo (subfêrnico esquerdo), com potencial esplenectomia se o baço apresentar implantes em sua superfície;
4. ressecção do peritônio do hipocôndrio direito (subfêrnico direito), espaço retro-hepático e superfície hepática;
5. ressecção do pequeno epíplon, colecistectomia e retrocavidade dos epíplons, dependendo do acometimento neoplásico;
6. necessidade de potencial 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; ou
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 procedidas antes ou após a HIPEC.

Como recomendação de conduta, a orientação é de se proceder à 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 1.

6.3. Hipertermoquimioterapia peritoneal (HIPEC)

A associação de cirurgia citoredutora 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 citoredutora, quimioterapia regional e calor. A citorredução, por si só, tem papel relevante na ação dos quimioterápicos, por diminuir o volume de células neoplásicas na cavidade abdominal⁸. A hipertermia tem ação citotóxica e aumenta a permeabilidade das células neoplásicas aos quimioterápicos e a penetração da quimioterapia intraperitoneal nos tecidos, além de potencializar a citotoxicidade dos quimioterápicos nas células neoplásicas.

Terminada a cirurgia de citorredução, inicia-se a fase de perfusão abdominal com a solução quimioterápica 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 cirurgia citoredutora associada à HIPEC constitui a única modalidade de tratamento com intenção curativa em caso de 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 contínua²⁴.

Os esquemas quimioterápicos utilizados para a HIPEC adjuvante em caso de PMP 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 a perfusão abdominal. O medicamento é diluído em solução de diálise peritoneal para a perfusão abdominal durante a HIPEC²⁵. O soro glicosado a 5% não é recomendado como solução de perfusão peritoneal, em razão dos riscos de distúrbios hidroeletrólíticos e hiperglicemia de difícil controle associados ao uso desta solução glicosada hipotônica.

Para a definição da concentração da solução usada na perfusão abdominal, utiliza-se a superfície corporal para o estabelecimento da concentração dos quimioterápicos. O cálculo da superfície corporal pode ser obtido por meio de tábua desenhada de tal maneira que, quando o peso (em quilogramas) do indivíduo é fixado em uma linha e correspondido com a sua altura (em centímetros), em outra linha, automaticamente lê-se logo abaixo a respectiva superfície corporal. O cálculo realizado é feito com base na fórmula²⁶:

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

Os esquemas de quimioterapia intraperitoneal utilizados na HIPEC foram analisados, considerando o recente consenso do PSOGI e, ainda, observando os critérios de segurança, efetividade e disponibilidade dos medicamentos no Brasil, conforme a seguir⁸:

- Mitomicina: dose de 35 mg/m², com dose máxima total de 70 mg. A mitomicina é diluída em 3 litros de solução de diálise peritoneal, e a solução tem tempo de perfusão de 90 minutos. Nos 30 primeiros minutos da HIPEC, metade da dose total da mitomicina são administrados na solução de perfusão peritoneal. Nos 30 minutos subsequentes, 25% da dose são administrados, seguidos dos 25% restantes da dose, nos 30 minutos finais da perfusão abdominal^{8,27}.
- Oxaliplatina: dose de 200 mg/m², diluída em 3 litros de solução de diálise peritoneal, com tempo de perfusão de 120 minutos²⁸. O elevado peso molecular da oxaliplatina faz com que a sua absorção sistêmica seja reduzida, quando usada no peritônio²⁹. Esse aspecto, associado ao aumento do seu poder citotóxico quando em soluções aquecidas, faz com que seja um agente quimioterápico considerado para uso em HIPEC³⁰.

A instabilidade da oxaliplatina em soluções cloretadas fez com que alguns protocolos de HIPEC usassem solução glicosada a 5% para a perfusão abdominal, causando alterações eletrólíticas graves e hiperglicemia, associadas ao aumento de morbidade e mortalidade pós-operatória³¹.

Para avaliar se haveria perda da eficácia da oxaliplatina, foi conduzido um estudo em que foram simuladas perfusões abdominais semelhantes às usadas em HIPEC, em que o medicamento foi diluído em soluções distintas com o objetivo de avaliar a sua estabilidade e quais substâncias seriam formadas a partir da sua degradação³². 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 solução de ringer lactato. O resultado do estudo mostrou que, em solução aquecida de diálise peritoneal, após 120 minutos, 85,3% da oxaliplatina se mantiveram estáveis. 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 oxaliplatina³². Desta forma, pode-se afirmar que a oxaliplatina se mantém efetiva quando diluída em 3 litros de perfusão abdominal aquecida, durante 120 minutos.

6.4. Insumos para a realização de citorredução cirúrgica e HIPEC

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. Os materiais e equipamentos utilizados na realização da HIPEC precisam de certificação pelas agências regulatórias pertinentes (ANVISA e INMETRO).

Outros insumos, como grampeadores cirúrgicos e suas respectivas cargas, serão necessários a depender da ressecção de órgãos que estarão acometidos pela neoplasia.

7. MONITORAMENTO

Os serviços que tenham os pré-requisitos necessários e que se habilitem para a realização de cirurgia de citorredução e HIPEC pelo SUS terão de monitorar os 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.

Os resultados devem ser medidos em termos de permanência hospitalar, complicações, sobrevida global no período e óbitos.

8. 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.

No âmbito do SUS, os procedimentos de cirurgia de citorredução e HIPEC só podem ser registrados e faturados por hospital habilitado pelo Ministério da Saúde na alta complexidade em oncologia, como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) ou Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e suas respectivas subcategorias, excluindo-se os hospitais habilitados como UNACON Exclusiva de Hematologia ou como UNACON Exclusiva de Oncologia Pediátrica. Além da habilitação na alta complexidade em oncologia, o mesmo hospital também deve ser habilitado para tratamentos integrados sincrônicos em oncologia.

Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, tratamento e controle de eventos adversos, eles devem ter toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

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.

Os hospitais habilitados, no âmbito do SUS, para a realização de cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal, devem atender casos regulados pela Central Nacional de Regulação de Alta Complexidade (CNRAC), conforme indicados pelas respectivas Centrais Estaduais de Regulação de Alta Complexidade (CERAC).

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de transplantes (Grupo 05 e seus seis subgrupos) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>)³³, com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Os procedimentos radioterápicos da tabela do SUS aplicáveis a casos de cirurgia de citorredução e HIPEC são os seguintes:

04.16.04.029-2 – Peritonectomia em oncologia e

04.16.04.030-6 – Quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica.

A cirurgia de citorredução pode, na mesma internação hospitalar, seguir-se, ou não, da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, que é um procedimento especial.

Para a autorização desses procedimentos, é obrigatória a apresentação de laudo histopatológico comprobatório do diagnóstico de pseudomixoma peritoneal.

O procedimento 04.16.04.029-2 – Peritonectomia em oncologia guarda compatibilidades com materiais especiais e admite procedimentos sequenciais, todas discriminadas no SIGTAP.

Os hospitais habilitados, no âmbito do SUS, para a realização de cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de pseudomixoma peritoneal devem ter suas habilitações reavaliadas a cada 3 (três) anos com base no número de casos atendidos e dos resultados obtidos, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

9. 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:10.1097/0000658-199402000-00001
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. 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
5. 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
6. 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.
7. 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
8. 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
9. Esquivel J, Sugarbaker PH, Sugarbaker MPH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg.* 2000;87:1414-1418. www.bjs.co.uk
 10. 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.
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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.
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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.

23. Ademar Lopes & Adriano Carneiro. Cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIIPH) no tratamento da carcinomatose peritoneal. *Oncol*. 2011;6(1):26-34. <https://docplayer.com.br/5409855-Cirurgia-citorredutora-associada-a-quimioterapia-intraperitoneal-hipertermica-qtiph-no-tratamento-da-carcinomatose-peritoneal.html>
24. Paul H Sugarbaker, Marcelo Deraco, Kurt van der Speeten; tradução de Gustavo Andrezza Laporte, Claudio de Almeida Quadros JGMJ. *Cirurgia Citorredutora e Quimioterapia Perioperatória Para Tumores Da Superfície Peritoneal*. 2.ed. Lemar Editora; 2019.
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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>