



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

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

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

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 mesotelioma peritoneal maligno 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 715/2022 e o Relatório de Recomendação nº 719 – Fevereiro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca 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 mesotelioma peritoneal maligno.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito da citorredução e hipertermoquimioterapia em caso de mesotelioma peritoneal maligno, 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](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 mesotelioma peritoneal maligno.

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 PACIENTES COM MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO

1. INTRODUÇÃO

O mesotelioma peritoneal maligno (MPM) é um câncer raro com origem na superfície peritoneal da cavidade abdominal e de comportamento agressivo. A sobrevida dos pacientes, após o diagnóstico, é de poucos meses, caso não tenham a possibilidade de serem tratados com cirurgia de citorredução e hipertermoquimioterapia (HIPEC)^{1,2}.

O amianto anfíbio está implicado na carcinogênese do MPM em muitos casos. Outros possíveis fatores etiológicos incluem o vírus símio 40, exposição à radiação ionizante e erionita^{3,4}. A incidência de MPM varia em todo o mundo. As maiores taxas estimadas são observadas na Austrália, Bélgica e Grã-Bretanha, cujos valores anuais são de cerca de 30 casos por milhão. As taxas de incidência observadas nessas localidades parecem estar associadas à mineração do amianto e sua larga utilização em muitas indústrias até a década de 1980⁵.

Como o tempo de latência para o surgimento do MPM, após a exposição inicial ao amianto, pode variar entre 15 e 60 anos, é esperado que a incidência dessa neoplasia aumente nas próximas décadas. Também foi previsto que o uso crescente e pouco regulamentado de amianto nos países de baixa renda poderá implicar em aumento no número de mortes por MPM nesses países nos próximos anos⁵. No Brasil, um estudo demonstrou que a taxa de mortalidade por MPM, padronizada por idade, aumentou de 0,64 morte/milhão de habitantes, em 1980, para 1,18 morte/milhão de habitantes, em 2002⁶.

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)⁷ e do Relatório de Recomendação da Conitec nº 517/2020 (disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_HIPEC_Mesotelioma_FINAL_517_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)

C45.1 – Mesotelioma do peritônio

3. DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica do MPM é inespecífica. A faixa etária mais acometida é entre 40 e 65 anos⁸. Os principais sintomas e sinais são dor abdominal, aumento da circunferência abdominal, ascite, astenia e perda de peso. Os pacientes podem apresentar massa abdominal palpável ao exame físico. A doença tem predisposição a permanecer limitada na cavidade abdominal. No entanto, na fase tardia, pode se disseminar para os pulmões por extensão direta ao diafragma ou por meio de vasos linfáticos transdiafragmáticos. Comumente, a evolução da doença leva ao óbito em decorrência de complicações secundárias à sua

progressão intra-abdominal, por obstrução intestinal e caquexia⁹. O exame de imagem mais útil na avaliação do paciente com suspeita de MPM é a tomografia computadorizada, em que os achados mais frequentes são: ascite, espessamento peritoneal, bolo omental, tumores sólidos com invasão direta de órgãos intra-abdominais e acometimento diafragmático^{10,11}. A avaliação do mesentério do intestino delgado é fundamental para a análise pré-operatória e prediz a ressecabilidade cirúrgica¹².

Exames bioquímicos e marcadores tumorais são de pouco valor para estabelecer o diagnóstico de MPM. Elevações do CA-125, ácido hialurônico, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionário (CEA) e mesotelina são encontradas em alguns pacientes; no entanto, possuem baixa especificidade para o diagnóstico^{10,13} e não são preconizados neste Protocolo.

O diagnóstico diferencial do MPM é fundamentado no exame de imagem e inclui carcinomatose peritoneal, carcinoma seroso primário de peritônio, carcinoma de ovário, linfomatose e tuberculose peritoneal, inexistindo achado específico que defina o MPM. Todavia, alguns achados podem sugerir diagnósticos específicos:

- Metástase hepática com linfomegalia é mais frequente em carcinomatose peritoneal de tumores primários do trato gastrointestinal¹⁴;
- o achado de linfomegalia difusa sem acometimento omental nem peritoneal sugere o diagnóstico de linfomatose;
- tuberculose peritoneal geralmente se apresenta com espessamento peritoneal leve, linfomegalia mesentérica com necrose central, ascite e esplenomegalia; e
- em mulheres, o principal diagnóstico diferencial é o carcinoma seroso de peritônio¹⁵. Esta neoplasia é derivada do peritônio, mas não tem relação com as células mesoteliais. São tumores histológica, clínica e imunofenotipicamente distintos do MPM, porém similares ao carcinoma de ovário.

O diagnóstico de MPM deve ser considerado em qualquer indivíduo com evidência de processo maligno difuso no abdome, em achados clínicos e radiológicos, especialmente nos pacientes com história de exposição a asbestos, erionita e radiação ionizante. O diagnóstico pode ser estabelecido por exame citológico de material aspirado ou por exame histopatológico de material de biópsia. Embora o diagnóstico de MPM possa ser estabelecido por citologia¹⁶, a análise do líquido ascítico é frequentemente inconclusiva e tem pouca utilidade^{17,18}. A citologia não permite avaliar a invasão estromal peritoneal ou visceral para definir os critérios de malignidade¹⁹ e os subtipos histopatológicos do tumor.

O diagnóstico definitivo de MPM ocorre a partir da biópsia, que pode ser realizada por laparoscopia, laparotomia ou por agulha guiada por tomografia. A laparoscopia permite, além da biópsia, uma avaliação da extensão da doença na cavidade peritoneal e a possibilidade de citorredução¹². A análise histopatológica do tecido pela técnica de hematoxilina-eosina e imunohistoquímica geralmente permite o diagnóstico diferencial de MPM com outros tumores ou doenças não neoplásicas. O MPM tem risco elevado de recidiva pelas vias de acesso ao abdome, sejam elas por agulha guiada por tomografia, laparoscopia ou laparotomia. Sendo assim, os acessos prévios à cavidade abdominal necessitam ser ressecados em todo seu trajeto na oportunidade do tratamento cirúrgico definitivo do paciente⁷. Estudos imuno-histoquímicos são necessários para a confirmação diagnóstica. Os anticorpos positivos para MPM são citoqueratina 5/6, calretinina, tumor de Wilms-1, receptor de fator de crescimento epidérmico-EGFR, Ca 125, trombomodulina, mesotelina e vimentina. Reação negativa para CEA, Ber-EP4, LeuM1, B72.3, Bg8, TTF-1, PAX-8, Pax-2 e MOC-31 favorece o diagnóstico de MPM^{20,21}.

É importante observar que a superfície peritoneal é um sítio comum de disseminação metastática de outras neoplasias malignas primárias. Portanto, nos pacientes que apresentam acometimento peritoneal por neoplasia, outros sítios primários devem ser investigados. Em mulheres, a neoplasia maligna que mais comumente se dissemina para o peritônio é o tumor epitelial de ovário, enquanto os tumores colorretais são a principal causa de metástases peritoneais em homens. Outros tumores também podem apresentar disseminação peritoneal, como os cânceres de pâncreas e de estômago. Pelo exposto, os pacientes com evidência de neoplasias peritoneais devem sempre serem submetidos à endoscopia digestiva alta e baixa à investigação diagnóstica⁷.

3.1. Classificação histopatológica

Existem três subtipos mais frequentes de MPM: epitelióide, sarcomatóide e bifásico (misto). O subtipo epitelióide é o mais comum e cursa com melhor prognóstico²²⁻²⁴. É formado por células que lembram as células mesoteliais normais²⁵, e as figuras de mitose são incomuns. O tumor infiltra o tecido conectivo submesotelial, gordura ou músculo. Podem existir outras características, como estruturas de células em anel de sinete ou reação desmoplásica, que dificultam o diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma metastático, quando analisado apenas por histopatologia. O subtipo sarcomatóide é menos comum no peritônio, quando comparado à pleura, e é composto tipicamente por células fusiformes. Tecido ósseo, cartilaginoso ou muscular podem estar presentes no tumor²⁴. O tumor bifásico é definido por apresentar componentes histopatológicos do epitelióide e do sarcomatóide, em que cada componente contribui com mais de 10% da composição histológica tumoral global²⁵.

Existem, ainda, duas variantes raras de MPM: o mesotelioma papilar bem diferenciado (MPBD) e o mesotelioma multicístico (MPMC). O MPBD é uma variante do MPM, mais frequentemente encontrada no peritônio do que na pleura. Ocorre predominantemente em mulheres em idade reprodutiva e, na maioria das vezes, acomete a superfície peritoneal da pelve²⁶ e não está associado à exposição ao asbesto²⁷. O MPBD apresenta um amplo espectro de comportamento clínico, variando de formas indolentes à doença disseminada que resulta em morte. O diagnóstico diferencial entre MPM e MPBD é desafiador, considerando que o MPM pode exibir áreas que lembram o MPBD. A correlação clínica, radiológica e o exame anatomopatológico com análise imuno-histoquímica é fundamental para o esclarecimento diagnóstico, principalmente na certificação de ausência de invasão nos tecidos subjacentes à lesão²⁹. Em situações de dúvida diagnóstica, a perda de expressão do BAP1 na imuno-histoquímica, distingue o MPBD do MPM³⁰. O MPBD é considerado uma malignidade de baixo grau, com alta taxa de cura após a citorredução cirúrgica e HIPEC. O seguimento em longo prazo é necessário em razão do risco de recidiva e progressão para o MPM^{31,32}.

O MPMC é um tumor cístico incomum, mais frequentemente localizado na superfície peritoneal de mulheres jovens e de meia idade^{25,33,34}. Em apenas 17% dos casos, os homens são acometidos³⁵. A lesão está associada a procedimentos cirúrgicos prévios no abdome, endometriose e doença inflamatória pélvica^{36,37}. Inexistem relatos de exposição ao asbesto como fator de risco. Existe um extenso debate a respeito da origem destas lesões, e as controvérsias se traduzem na variedade de nomenclaturas utilizadas para descrever esta entidade nosológica, como mesotelioma multicístico, mesotelioma cístico, mesotelioma cístico benigno e cisto de inclusão peritoneal. Em razão da história prévia de cirurgias pélvicas, endometriose ou doença inflamatória pélvica, alguns o consideram uma proliferação mesotelial reativa. As queixas mais frequentes são dor abdominal e infertilidade^{38,39}.

Histopatologicamente, o tumor apresenta características *borderline*, sem atipia celular ou mitoses frequentes. No entanto, a metaplasia de células escamosas é descrita em algumas lesões⁴⁰. O diagnóstico diferencial patológico inclui lesões benignas e malignas que se apresentam como tumores císticos e multicísticos. Entre as lesões benignas estão o linfangioma cístico, endosalpingose, tumor adenomatóide cístico e cisto mesonéfrico. O mesotelioma maligno e os tumores serosos malignos do peritônio estão entre os principais diagnósticos diferenciais de malignidade³⁷. A análise por imuno-histoquímica evidencia baixa expressão de Ki-67 e de índice mitótico, sugerindo uma baixa atividade proliferativa. A aparência histopatológica é de uma lesão com comportamento biológico indolente, a despeito da alta taxa de recidiva (50%)³³. A morbidade está relacionada às recidivas frequentes³⁶. Ademais, existem relatos de transformação para MPM agressivo, sugerindo que se trata de uma neoplasia e não apenas de uma reação mesotelial^{25,34,35,41,42}. Assim como o mesotelioma papilar bem diferenciado, o seguimento em longo prazo é necessário em razão da recidiva local em até 50% dos casos entre 1 e 27 anos após o diagnóstico inicial⁴³.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CITORREDUÇÃO CIRÚRGICA E HIPERTERMOQUIMIOTERAPIA

Serão incluídos todos os pacientes com até 75 anos de idade e que apresentem uma 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 uma citorredução cirúrgica com índice de citorredução (IC) 0 ou 1, e a doença deve se apresentar com um dos seguintes tipos histopatológicos⁷:

- Mesotelioma peritoneal maligno subtipo epitelióide ou bifásico (misto);
- Mesotelioma peritoneal multicístico; ou
- Mesotelioma papilar bem diferenciado.

Nota: É obrigatória a apresentação de laudo histopatológico comprobatório do diagnóstico de mesotelioma peritoneal maligno.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações absolutas ao uso dos procedimentos ou medicamentos preconizados neste Protocolo. Além disso, serão excluídos os pacientes cujo mesotelioma seja do subtipo sarcomatoide ou acometa linfonodo cardiofrênico⁷.

6. CASOS ESPECIAIS

Para os pacientes portadores de MPM recidivado e que possuem bom estado geral, doença ressecável e critérios de bom prognóstico (jovem, subtipo epitelióide, intervalo livre de doença maior que 1 ano e baixo Índice de Câncer Peritoneal (ICP), pode ser considerado novo tratamento com cirurgia de citorredução e HIPEC.

7. TRATAMENTO

As diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento do MPM, publicadas pelo PSOGI (*Peritoneal Surface Oncology Group International*) e pela EURACAN (Rede europeia de referência de tumores sólidos raros em adultos), recomendam a cirurgia de citorredução e HIPEC para o tratamento do MPBD e para MPMC⁷.

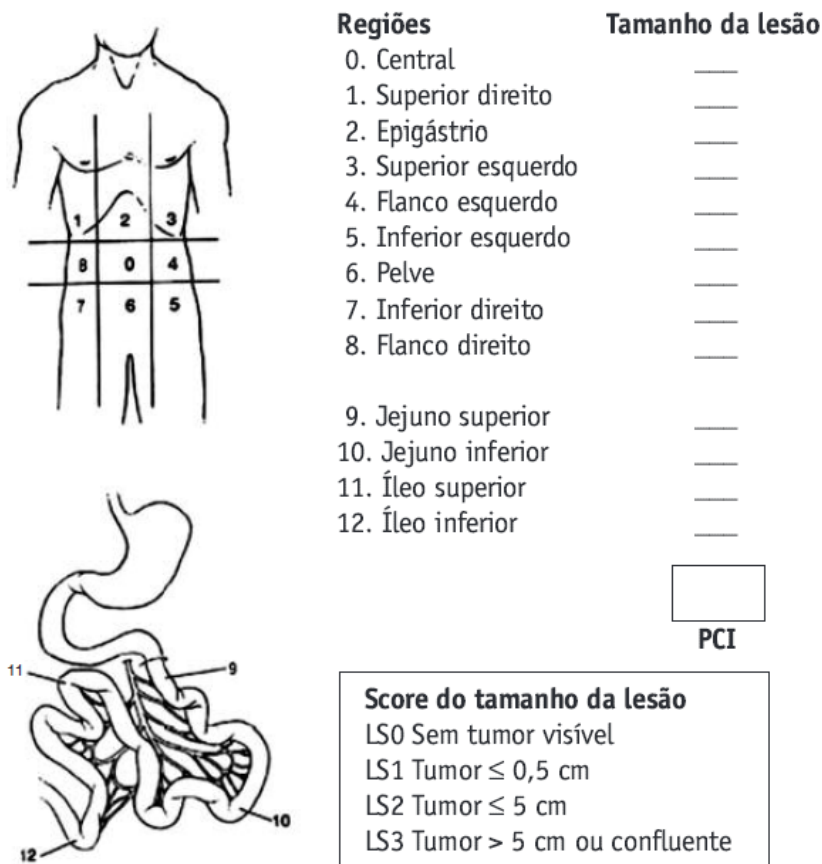
7.1. Conceitos de citorredução cirúrgica

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 usado 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 MPM 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, por apresentarem, a despeito de um baixo ICP, implantes em sítios anatômicos cruciais, impossíveis de serem ressecados, impedindo uma citorredução completa, como no hilo hepático e mesentério e amplo acometimento do intestino delgado. Portanto, o valor

de ICP para indicar ou não uma citorredução cirúrgica e HIPEC não é usado na tomada de decisão em caso de MPM. A sua importância está relacionada ao prognóstico⁷.

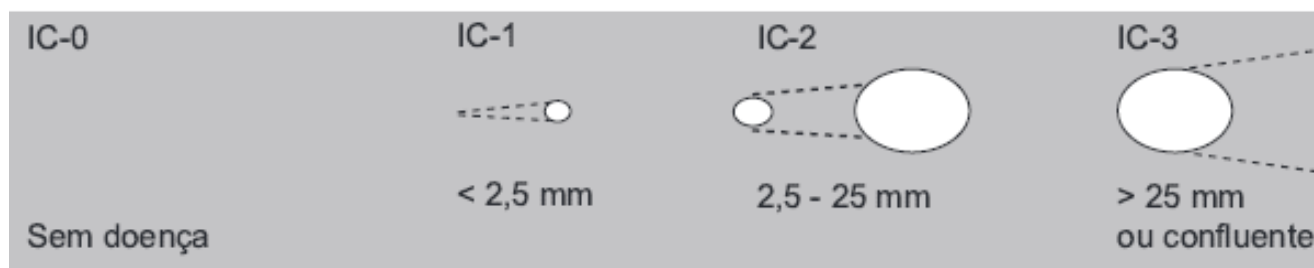
Figura 1 - Índice de Câncer Peritoneal (ICP)



PCI: Sigla em Inglês de ICP

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

Figura 2 - Sistema de classificação conforme o diâmetro máximo de mesotelioma residual na cavidade abdominal



7.2. Citorredução cirúrgica de mesotelioma peritoneal maligno

A citorredução cirúrgica é o único tratamento que oferece possibilidade de cura em pacientes com MPM. O objetivo da citorredução cirúrgica no tratamento do MPM é remover as lesões tumorais macroscópicas que acometem a cavidade abdominopélvica. Quanto menor o volume tumoral residual após a cirurgia citorredutora, melhor é o prognóstico dos pacientes, sendo que o objetivo é ressecar todas as lesões neoplásicas, deixando os pacientes sem doença macroscópica. O prognóstico dos pacientes com MPM depende de três variáveis: tipo histopatológico (variante epitelióide tem melhor prognóstico que tumores bifásicos ou sarcomatóide), presença de metástases linfonodais e a qualidade da citorredução cirúrgica. Destas, 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 MPM⁴⁴.

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 MPM, 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. O limite máximo de doença aceitável para a complementação com HIPEC é de tumores menores que 2,5 mm (IC 1).

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 (subfrênico esquerdo), com esplenectomia se o baço apresentar implantes em sua superfície;
4. ressecção do peritônio do hipocôndrio direito (subfrênico direito), espaço retro-hepático e superfície hepática;
5. ressecção do pequeno epíplon, colecistectomia e retrocavidade dos epíplons;
6. necessidade de retossigmoidectomia e, nas mulheres, histerectomia ou ooforectomia bilateral com ressecção do peritônio pélvico, dependendo do acometimento pela neoplasia; ou
7. antrectomia ou gastrectomia total, dependendo da presença de implantes neoplásicos.

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. A peritonectomia parietal total é uma conduta válida para obtenção de citorredução completa em pacientes com evidência de extenso acometimento peritoneal parietal em exames radiológicos pré-operatórios. Ainda, pela abordagem pré-peritoneal, a peritonectomia parietal total é uma conduta que, muitas vezes, viabiliza a obtenção de uma cirurgia citorredutora completa, por facilitar tecnicamente a ressecção das extensas áreas de implantes peritoneais e o acesso à cavidade abdominal⁴⁵.

O acometimento linfonodal é uma variável importante na definição do prognóstico dos pacientes com MPM. A recomendação é de proceder a linfadenectomias de cadeias linfonodais com suspeita de acometimento pelo mesotelioma. A suspeição de acometimento linfonodal é estabelecida de duas formas: por exames radiológicos pré-operatórios ou por identificação de linfonodos macroscopicamente suspeitos no intraoperatório⁷.

O laudo anatomopatológico deverá, necessariamente, fazer referência ao subtipo histopatológico, o índice Ki-67 e a avaliação linfonodal (quando pertinente). Outras informações importantes são: tumor do subtipo epitelióide, invasibilidade, índice mitótico, grau nuclear e tamanho nuclear⁷.

Em caso de mulher em idade reprodutiva, com MPMC ou MPBD, candidata à cirurgia de citorredução e HIPEC e, com intenção de preservar a fertilidade, pode-se preservar o útero e os ovários, alertando-se detalhadamente quanto aos riscos e possíveis implicações no prognóstico.

7.3. Hipertermoquimioterapia (HIPEC)

Os implantes peritoneais de MPM não respondem bem à quimioterapia sistêmica, em razão da baixa concentração dos quimioterápicos na cavidade peritoneal, quando administrados por essa via sistêmica, sendo a quimioterapia assim administrada insuficiente para tratar lesões residuais de MPM na superfície peritoneal, mesmo que microscópicas.

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 abdominal⁷. 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 neoplásicas⁷.

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 MPM. 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 contínua⁴⁵.

O esquema de quimioterápicos que se mostrou mais eficaz para o tratamento adjuvante de HIPEC em pacientes com MPM, de acordo com as diretrizes clínicas para 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)⁷, é a associação de cisplatina com doxorubicina, diluídos em solução de diálise peritoneal para a perfusão abdominal durante a HIPEC⁴⁶. A perfusão abdominal é realizada por 90 minutos com a solução aquecida entre 40°C e 43°C.

Para a definição da concentração da solução usada na perfusão abdominal, pode-se usar um cálculo da superfície corporal para o estabelecimento tanto do volume do líquido a ser usado na perfusão abdominal como para a concentração dos quimioterápicos. Usando esse parâmetro, calcula-se o volume da solução de perfusão abdominal, de 2 a 3 L/m². Por esse método, se utiliza a combinação de 50 mg/m² de cisplatina associada a 15 mg/m² de doxorubicina⁴⁷. A cisplatina, quando usada como único quimioterápico, tem 75 mg/m² como dose total. A superfície corporal pode ser obtida por meio de tábua desenhada de tal maneira que, quando o peso (em kilogramas) 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 fórmula⁴⁸:

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

Outro método usado para o cálculo da concentração do quimioterápico na cavidade abdominal considera apenas o volume usado na perfusão. Uma vez definido, no intraoperatório, o volume ideal para a perfusão da cavidade abdominal, calcula-se a concentração dos medicamentos em relação ao volume total da solução de perfusão. Usando esse parâmetro, utilizam-se 45 mg/L

de cisplatina associada a 15 mg/L de doxorubicina^{45,49}. O **Quadro 1** apresenta os métodos de cálculo dos esquemas quimioterápicos.

Quadro 1 – Métodos de cálculo dos esquemas quimioterápicos

Método de cálculo	Volume de perfusão	Quimioterápicos
		Cisplatina + Doxorubicina (combinadas)
Superfície Corporal	2 a 3 L/m ²	50 mg/m ² de cisplatina + 15 mg/m ² de doxorubicina
Concentração do quimioterápico	Definido no intraoperatório.	45 mg/L de cisplatina + 15 mg/L de doxorubicina

7.4. Insumos para a realização de cirurgia de citorredução 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 a 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 acometidos pela neoplasia.

8. 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.

9. 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 decrescente – 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 mesotelioma peritoneal maligno, 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>)⁵⁰, com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

Os procedimentos 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 mesotelioma peritoneal maligno.

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 mesotelioma peritoneal maligno 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.

10. REFERÊNCIAS

1. Price B, Ware A. Mesothelioma Trends in the United States: An Update Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):107-112. doi:10.1093/aje/kwh025
2. 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
3. Haining Yang, Joseph R. Testa and MC. Mesothelioma Epidemiology, Carcinogenesis and Pathogenesis. *Curr Treat Options Oncol.* 2008;9(2):147-157. doi:10.1007/s11864-008-0067-z.
4. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: Facts, Myths, and Hypotheses. *J Cell Physiol.*

2012;227(1):44-58. doi:10.1002/jcp.22724

5. Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health*. 2007;45(3):379-387. doi:10.2486/indhealth.45.379
6. Pedra, Francisco; Mattos IE. Mesothelioma Mortality Rate in Brazil, 1980 to 2010. *Rev Bras Cancerol* 2014;. 2014;60(3):199-206. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2014v60n3.464
7. Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(1):36-59. doi:10.1016/j.ejso.2020.02.011
8. H R Alexander, N Hanna JFP. Clinical results of cytoreduction and HIPEC for malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Treat Res*. 2007;134:343-355. doi:10.1007/978-0-387-48993-3_22.
9. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS, Flowerdew G, Skarin AT, Canellos GP. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med*. 1980;68(3):356-362. doi:10.1016/0002-9343(80)90103-5
10. Mahmut Kebapci, Eser Vardareli, Baki Adapinar MA. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol*. 2003;13(12):2620-2626. doi:10.1007/s00330-003-1851-6
11. P R Ros, T J Yuschok, J L Buck, K M Shekitka JVK. Peritoneal mesothelioma. Radiologic appearances correlated with histology. *Acta Radiol*. 1991;32(5):355-358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1910986/>
12. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(4):839-849. doi:10.1002/cncr.20836
13. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):500-508. doi:10.1245/s10434-006-9192-8
14. Park JY, Kim KW, Kwon HJ, et al. Peritoneal mesotheliomas: Clinicopathologic features, CT findings, and differential diagnosis. *Am J Roentgenol*. 2008;191(3):814-825. doi:10.2214/AJR.07.3628
15. Camilla E Comin, Calogero Saieva LM. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1139-1148. doi:10.1097/PAS.0b013e318033e7a8
16. Patel NP, Taylor CA, Levine EA, Trupiano JK, Geisinger KR. Cytomorphologic features of primary peritoneal mesothelioma in effusion, washing, and fine-needle aspiration biopsy specimens: Examination of 49 cases at one institution, including post-intraperitoneal hyperthermic chemotherapy findings. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(3):414-422. doi:10.1309/DV1JYBL8LLYYT4J5
17. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*. 1995;221(1):703-727. doi:10.1097/00000658-199501000-00004
18. de Pangher Manzini V, Recchia L, Cafferata M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: A multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol*. 2010;21(2):348-353. doi:10.1093/annonc/mdp307
19. Churg A, Colby T V., Cagle P, et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1183-1200. doi:10.1097/00000478-200009000-00001
20. Low RN, Barone RM. Combined diffusion-weighted and gadolinium-enhanced MRI can accurately predict the peritoneal cancer index preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1394-1401. doi:10.1245/s10434-012-2236-3
21. Alexander HR. Malignant peritoneal mesothelioma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. Published online 2021. <https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology->

risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?sectionName=Radiographic imaging&search=mesothelioma peritoneal&topicRef=82913&anchor=H11&source=see_link#H11)

22. Lee M, Alexander HR, Burke A. Diffuse mesothelioma of the peritoneum: A pathological study of 64 tumours treated with cytoreductive therapy. *Pathology*. 2013;45(5):464-473. doi:10.1097/PAT.0b013e3283631cce
23. Andrew L Feldman, Steven K Libutti, James F Pingpank, David L Bartlett, Tatiana H Beresnev, Sharon M Mavroukakis, Seth M Steinberg, David J Liewehr, David E Kleiner HRA. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4560-4567. doi:10.1200/JCO.2003.04.150.
24. Carlos A Cerruto, Erwin A Brun, David Chang PHS. Prognostic significance of histomorphologic parameters in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(11):1654-1661. doi:10.5858/2006-130-1654-PSOHPI
25. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(5):647-667. doi:10.5858/arpa.2012-0214-OA
26. Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. Primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28(2):583-607. doi:10.1148/rg.282075175
27. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):771-779. doi:10.1309/AJCPHSUJ15NEYMIP
28. Hoekman K, Tognon G, Risse EKJ, Bloemsmas CA, Vermorken JB. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A separate entity. *Eur J Cancer*. 1996;32(2):255-258. doi:10.1016/0959-8049(95)00574-9
29. Hoekstra A V., Riben MW, Frumovitz M, Liu J, Ramirez PT. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum: A pathological analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;98(1):161-167. doi:10.1016/j.ygyno.2005.03.031
30. Lee HE, Molina JR, Sukov WR, Roden AC, Yi ES. BAP1 loss is unusual in well-differentiated papillary mesothelioma and may predict development of malignant mesothelioma. *Hum Pathol*. 2018;79:168-176. doi:10.1016/j.humpath.2018.05.001
31. Andrew Churg, Timothy Allen, Alain C. Borczuk, Philip T. Cagle, Françoise Galateau-Sallé, Harry Hwang, Bruno Murer, Vundavalli V. Murthy, Nelson Ordonez, Henry D. Tazelaar MW. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:990-998. doi:10.1097/00000478-200110000-00012
32. Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, Silva EG. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: A clinicopathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(1):117-127. doi:10.1097/PAS.0b013e3182354a79
33. Y Katsube, K Mukai SGS. *Cystic Mesothelioma of the Peritoneum: A Report of Five Cases and Review of the Literature*. *Cancer* 50, 1615-1622 (1982). doi:10.1002/1097-0142(19821015)50:8<1615::aid-cnrcr2820500826>3.0.co;2-k.
34. Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, Fon LJ, Sugarbaker PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(1):80-87. doi:10.1053/ejso.2001.1152
35. S W Weiss FAT. Multicystic mesothelioma. An analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol*. 1988;12(10):737-746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3421410/>
36. Amy M Vallerie, Jodi P Lerner, Jason D Wright LVB. Peritoneal inclusion cysts: a review. *Obs Gynecol Surv*. 2009;64(5):321-334. doi:10.1097/OGX.0b013e31819f93d4

37. Safioleas MC, Constantinos K, Michael S, Konstantinos G, Constantinos S, Alkiviadis K. Benign multicystic peritoneal mesothelioma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006;12(35):5739-5742. doi:10.3748/wjg.v12.i35.5739
38. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: Outcomes and patho-biological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(11):1047-1053. doi:10.1016/j.ejso.2010.08.130
39. Nizri E, Baratti D, Guaglio M, et al. Multicystic mesothelioma: Operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(7):1100-1104. doi:10.1016/j.ejso.2018.03.004
40. Ross MJ, Welch WR, Scully RE. Multilocular peritoneal inclusion cysts (So-called cystic mesotheliomas). *Cancer.* 1989;64(6):1336-1346. doi:10.1002/1097-0142(19890915)64:6<1336::AID-CNCR2820640628>3.0.CO;2-X
41. Patricia M Baker, Philip B Clement RHY. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(5):724-737. doi:10.1309/2h0n-vrer-pp2l-jdua
42. D B DeStephano, J R Wesley, K P Heidelberger, R J Hutchinson, C E Blane AGC. Primitive Cystic Hepatic Neoplasm of Infancy with Mesothelial Differentiation: Report of a Case. *Pediatr Pathol.* 1985;4(3):291-302. doi:10.3109/15513818509026902
43. H Richard Alexander, Kenneth K Tanabe DMS. Malignant peritoneal mesothelioma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. Published 2020. https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?search=mesotelioma&source=search_result&selectedTitle=3~87&usage_type=default&display_rank=3
44. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6237-6242. doi:10.1200/JCO.2009.23.9640
45. 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.
46. Greenbaum A, Alexander HR. Peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(I):S120-S132. doi:10.21037/tlcr.2019.12.15
47. Mohamed F, Sugarbaker PH. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(5):375-386. doi:10.1007/s11864-002-0003-6
48. 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
49. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: Phase I study. *Cancer.* 2002;94(2):492-499. doi:10.1002/cncr.10176
50. 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>