

**FATORES PREDITIVOS DE COMPLICAÇÕES PÓS-
OPERATÓRIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS À
CIRURGIA CITORREDUTORA ASSOCIADA À
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL
HIPERTÉRMICA**

ALESSANDRO JOSÉ ALVES LIMA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

Co-Orientador: Dr. Samuel Aguiar Júnior

São Paulo

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Lima, Alessandro José Alves

Fatores preditivos de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica / Alessandro José Alves Lima – São Paulo, 2011.

125p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fabio de Oliveira Ferreira

Descritores: 1. COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS. 2. QUIMIOTERAPIA. 3. CIRURGIA CITORREDUTORA. 4. HIPERTERMIA. 5. ESCALA DE RISCO PRÉ-OPERATÓRIO (.

DEDICATÓRIA

À Roberta, pelo amor, carinho, paciência, incentivo e dedicação, incondicionais, durante todo o tempo em que estivemos juntos, para realização deste trabalho.

Ao meu filho Rafael, maior tesouro e esperança para minha vida.

Aos meus pais, José Lima e Zuleide, motivo de inspiração e incentivo para a vida e, por nunca medirem esforços para minha educação e formação.

Aos meus irmãos, Ana Lúcia, Luciano e Sandro, pela atenção, cuidado e companheirismo em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, participaram da elaboração deste estudo, expresso o meu mais profundo agradecimento

Ao Dr. Fábio Ferreira, por confiar no projeto desde o início, por sua amizade, dedicação e ajuda, imprescindíveis, além de todos os ensinamentos teóricos e práticos alcançados durante residência médica e pós-graduação

Ao Dr. Samuel Aguiar Jr. pela amizade, eficiência e apoio indispensáveis para a elaboração desta dissertação

Ao Prof. Dr. Ademar Lopes, pela permissão e importante contribuição para realização deste estudo

Aos Drs. Stênio Zequi e Álvaro Sanabria, membros da banca de qualificação e que colaboraram com importantes sugestões durante toda a execução do trabalho

À Dra. Érika Maria Monteiro, pelas sugestões, orientação e realização da análise estatística

A todos os cirurgiões do Departamento de Cirurgia Pélvica, pela contribuição e ajuda na realização deste trabalho

A grande e sempre presente amiga Renatha Paiva, por todo o seu carinho, companheirismo, presença e apoio incondicional

A todos os colegas do grupo de cirurgia geral do Hospital Santa Marcelina, pelo apoio e flexibilidade, essenciais para a realização deste trabalho

Aos amigos, Carlos Eduardo, Gustavo Fernandes, Marcelo Bruno e Leonardo Pineze, importantes nesta caminhada

Ao Srs. Cândido e Dias, Sra. Eliane e Srtas. Renata e Marcela, família que me “adotou” com muito carinho, amor, amizade e presença

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital A.C. Camargo, pela disponibilidade e sempre pronto atendimento às solicitações durante o período de coleta dos dados

A Sra. Ana Maria Kuninari e todos integrantes da pós-graduação pela compreensão e apoio sempre preciso nas horas mais difíceis, meu muitíssimo obrigado

A todos os funcionários da Biblioteca do Hospital A.C. Camargo, pela sua organização e disposição em ajudar

A Sra. Suely Francisco, Bibliotecária, pela ajuda na formatação deste trabalho

A todos os funcionários do Hospital A.C. Camargo, que me trataram com muito carinho e respeito durante a residência médica e pós-graduação

RESUMO

Lima AJA. **Fatores preditivos de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.** São Paulo; 2011. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introdução: A carcinomatose peritoneal (CP) é uma condição clínica comum decorrente de disseminação peritoneal de neoplasias malignas de origem gastrointestinal e ginecológica, tradicionalmente tratada com intenção paliativa. Nos últimos anos, no entanto, um seleto grupo de pacientes passou a ser tratado com intenção curativa através de cirurgia citorrredutora (CC) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIPH). Em função da extensão da operação necessária para obtenção de citorredução macroscópica completa, taxas variadas de morbidade e mortalidade foram relatadas em diferentes séries. Assim, a seleção de pacientes candidatos ao procedimento passou a ser um desafio. **Objetivo:** Identificar fatores preditivos de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à CC+QIPH capazes de auxiliar na seleção de pacientes candidatos ao procedimento. **Casuística e Métodos:** Foram analisados os dados de 136 procedimentos de CC+QIPH realizadas em 128 pacientes portadores de CP, no período de março de 2001 a dezembro de 2010, realizados pelo Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo. Dados clínicos, cirúrgicos e os escores obtidos através de escalas de avaliação de risco (ASA, ACE-27 e POSSUM), foram correlacionados com escores obtidos através de escalas de avaliação de morbidade e resultado pós-operatório (Bennett-Guerrero, NCI e McPeck). A mediana de idade foi de 49 anos (25 a 71 anos) em uma casuística composta por 99 mulheres (72,8%) e 37 homens (27,2%). A carcinomatose foi decorrente de tumores do apêndice cecal em 54 casos (39,7%), ovário em 43 (31,6%), colorretal em 22 (16,2%), mesotelioma peritoneal em 14 (10,3%) e outros em 3 (2,2%). Citorredução

completa (CC0) foi realizada em 93 (68,4%), CC1 em 30 (22,1%) e CC2 ou CC3 em 13 (9,5%). **Resultados:** As taxas de SG e o tempo de seguimento mediano foram, respectivamente, 79,6% e 102 meses para os portadores de CP de origem em tumores do apêndice; 78,6% e 74,8 meses para origem em mesoteliomas peritoneais; 73,9% e 55,9 meses para origem ovariana e 36,4% e 31,1 meses para origem colorretal. As taxas de morbidade (complicações graves pelo NCI – grau III, IV e V) e mortalidade pós-operatória (30 dias) foram, respectivamente, de 16,9% e 2,9%. Na classificação da Escala ASA, para os 136 procedimentos, em 16 situações os pacientes foram considerados ASA I (11,8%), em 113 ASA II (83,1%) e em 7 ASA III (5,1%). Na avaliação de co-morbidades pelo Índice ACE-27 (excluído o item neoplasia), 98 situações foram classificadas como “Nenhuma severidade” (72,1%), 34 (25,0%) como “Severidade leve” e 4 (2,9%) como “Severidade moderada”. Todos os pacientes foram classificados como ECOG 0 e 1 e apresentaram KPS > 80%. A duração da cirurgia (> 9 horas) e a classificação na Escala ASA (categoria ASA III), foram os principais fatores preditivos de complicações pós-operatórias na análise multivariada. A idade foi fator preditivo de complicações cardiovasculares e uma das variáveis responsáveis pelo maior tempo de permanência em UTI. O número de anastomoses realizadas por procedimento (2 ou 3) esteve associado à ocorrência de complicações infecciosas sistêmicas e da ferida operatória. **Conclusão:** A duração da cirurgia, a classificação na Escala ASA, a idade e o número de anastomoses foram os fatores mais frequentemente relacionados à ocorrência de complicações pós-operatórias graves após cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

SUMMARY

Lima AJA. **[Predictive factors for postoperative complications in patients undergoing cytoreductive surgery associated with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy]**. São Paulo; 2011. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente]

Introduction: Peritoneal carcinomatosis (PC) is a common clinical condition caused by peritoneal dissemination of malignancies of the gastrointestinal and gynecological origin, traditionally treated with palliative intent. In recent years, however, a select group of patients was treated with curative intent by cytoreductive surgery (CCS) associated with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC). Depending on the extent of operation required to obtain complete macroscopic cytoreduction, varying rates of morbidity and mortality were reported in different series. Thus, the selection of patients candidates for the procedure has become a challenge. So far, there are no well-defined selection criteria. **Objective:** To identify predictors of postoperative complications in patients undergoing CCS + HIPEC able to assist patients in selecting candidates for the procedure. **Methods:** We analyzed data from 136 procedures performed on CCS + HIPEC in 128 patients with PC, from March 2001 to December 2010, conducted by the Department of Pelvic Surgery, Hospital A.C. Camargo. Variables clinical, surgical, and the scores obtained by rating scales of risk (ASA, POSSUM and ACE-27), were correlated with scores obtained by rating scales of morbidity and postoperative results (Bennett-Guerrero, NCI and McPeck). The median age was 49 years (25 to 71 years) in a sample comprised 99 women (72.8%) and 37 men (27.2%). Carcinomatosis was caused by tumors of the appendix in 54 cases (39.7%), ovary in 43 (31.6%), colorectal in 22 (16.2%), peritoneal mesothelioma in 14 (10.3%) and others in three (2.2%). Complete cytoreduction (CC0) was performed in 93 (68.4%), CC1 30 (22.1%) and CC2 or CC3 in 13 (9.5%). **Results:** The rates of OS and the

median follow-up were respectively 79.6% and 102 months for patients with CP of origin in tumors of the appendix, 78.6% and 74.8 months for source of peritoneal mesotheliomas, 73.9% and 55.9 months for ovarian origin and 36.4% and 31.1 months for colorectal origin. The morbidity (serious complications NCI - Grade III, IV and V) and postoperative mortality (30 days) were respectively 16.9% and 2.9%. In the classification of the ASA scale, for 136 procedures in 16 cases the patients were considered ASA I (11.8%), 113 ASA II (83.1%) and 7 ASA III (5.1%). In the evaluation of co-morbidity index by ACE-27 (excluding item neoplasia), 98 cases were classified as "No severity" (72.1%), 34 (25.0%) as "mild severity" and 4 (2.9%) as "moderate severity". All patients were classified as ECOG 0 and 1 and had KPS > 80%. The duration of surgery (> 9 hours) and ASA classification Scale (ASA class III) were the main predictors of postoperative complications in multivariate analysis. Age was a predictor of cardiovascular complications and one of the variables responsible for longer ICU stay. The number of anastomoses performed per procedure (2 or 3) was associated with the occurrence of infectious complications systemic and wound.

Conclusion: The duration of surgery, ASA classification in scale, age and number of anastomoses were the factors most often related to the occurrence of severe postoperative complications after cytoreductive surgery associated with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Índice de Câncer Peritoneal (ICP).....	15
Figura 2	Sistema de perfusão intraperitoneal hipertérmica.....	32
Figura 3	Momento da realização da quimioterapia intraperitoneal.....	32
Figura 4	Distribuição de idade.....	37
Figura 5	Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal e adenocarcinoma do apêndice.....	57
Figura 6	Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de mesotelioma peritoneal.....	58
Figura 7	Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de câncer colorretal.....	59
Figura 8	Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de câncer de ovário.....	60
Figura 9	Análise de sobrevida global em 5 anos para os 128 pacientes portadores de carcinomatose peritoneal.....	61
Figura 10	Probabilidade de complicações graves pela Escala POSSUM: Curva ROC.....	91
Figura 11	Probabilidade de complicações pulmonares (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: Curva ROC.....	92

Figura 12	Probabilidade de complicações infecciosas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: Curva ROC.....	93
Figura 13	Probabilidade de complicações hematológicas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: Curva ROC.....	94
Figura 14	Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência em UTI (Escala McPeck-UTI) pela Escala POSSUM: Curva ROC.....	95
Figura 15	Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência hospitalar (Escala McPeck-hospitalar) pela Escala POSSUM: Curva ROC.....	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Determinação do Índice de Câncer Peritoneal (ICP).....	15
Quadro 2	Classificação do Índice de Citorredução (ICC).....	16
Quadro 3	Classificação da citorredução segundo o padrão de ressecção.....	17
Quadro 4	Classificação ASA.....	40
Quadro 5	<i>Performance Status</i> de Karnofsky.....	41
Quadro 6	ECOG <i>Performance Status</i>	42
Quadro 7	ACE – 27(AdultCo-morbidityEvaluation 27).....	43
Quadro 8	Sistema POSSUM.....	46
Quadro 9	PostoperativeMorbiditySurvey – Bennett-Guerrero.....	48
Quadro 10	NCI – Common Toxicity Criteria.....	49
Quadro 11	Pontuação de McPeck para o resultado da cirurgia.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados clínicos de 128 pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasia.....	38
Tabela 2	Dados cirúrgicos e de permanência hospitalar e em UTI, dos 136 procedimentos de CC e QIPH.....	52
Tabela 3	Dados das escalas ASA e ACE-27, dos 136 procedimentos de CC e QIPH.....	63
Tabela 4	Dados das escalas POSSUM e Bennett-Guerrero, dos 136 procedimentos de CC e QIPH.....	64
Tabela 5	Dados sobre gravidade das complicações pós-operatórias avaliadas pelas Escala de McPeck e Escala de Toxicidade do NCI.....	66
Tabela 6	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.....	68
Tabela 7	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.....	69
Tabela 8	Análise da associação entre a pontuação pela Escala de McPeck e à ocorrência de complicações medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.....	69

Tabela 9	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pulmonares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	71
Tabela 10	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pulmonares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	72
Tabela 11	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações infecciosas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	73
Tabela 12	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações infecciosas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	74
Tabela 13	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações hematológicas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	75
Tabela 14	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações hematológicas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	76
Tabela 15	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações cardiovasculares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	77

Tabela 16	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações cardiovasculares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	78
Tabela 17	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações da ferida operatória medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	79
Tabela 18	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações da ferida operatória medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	80
Tabela 19	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações renais medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	81
Tabela 20	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações renais medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	82
Tabela 21	Escala de McPeck-UTI segundo a média de permanência em UTI.....	83
Tabela 22	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas ao tempo de permanência em UTI avaliada pela Escala de McPeck-UTI.....	84

Tabela 23	Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas ao tempo de permanência em UTI avaliada pela Escala de McPeek-UTI.....	85
Tabela 24	Escala de McPeek-hospitalar segundo a média de permanência hospitalar.....	85
Tabela 25	Análise (univariada) de variáveis independentes associadas ao tempo de permanência hospitalar avaliado pela Escala de McPeek-hospitalar.....	87
Tabela 26	Análise (multivariada) de variáveis independentes, com complicações, associadas ao tempo de permanência hospitalar avaliado pela Escala de McPeek-hospitalar.....	89
Tabela 27	Análise (multivariada) de variáveis independentes, sem complicações, associadas ao tempo de permanência hospitalar avaliado pela Escala de McPeek-hospitalar.....	90
Tabela 28	Probabilidade de complicações graves (NCI) pela Escala POSSUM: curva ROC.....	91
Tabela 29	Probabilidade de complicações pulmonares (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: curva ROC.....	92
Tabela 30	Probabilidade de complicações infecciosas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: curva ROC.....	93
Tabela 31	Probabilidade de complicações hematológicas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: curva ROC.....	94
Tabela 32	Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência em UTI (Escala McPeek-UTI) pela Escala POSSUM: curva ROC.....	95

Tabela 33	Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência hospitalar (Escala McPeck-hospitalar) pela Escala POSSUM: curva ROC.....	96
------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation – 27
ASA	American Society of Anesthesiologists
CC	Cirurgia citorrredutora
CP	Carcinomatose peritoneal
CTC	Common Toxicity Criteria
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ICC	Índice de citorredução
ICP	Índice de carcinomatose peritoneal
KPS	Status performance de Karnofsky
NCI	National Cancer Institute
PMS	Postoperative Morbidity Survey
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity
QT	Quimioterapia
QIPH	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
QIPP	Quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce
ROC	Receiver Operator Characteristic
UTI	Unidade de terapia intensiva
VLP	Vídeo-laparoscopia

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Justificativa	1
1.2	Carcinomatose peritoneal: magnitude do problema	5
1.3	Evolução do tratamento da carcinomatose peritoneal	9
1.4	Mensuração da disseminação peritoneal das neoplasias e classificação do padrão de citorredução	14
1.5	Aspectos técnicos da cirurgia citorrredutora no tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias	17
1.6	Aspectos técnicos da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias	19
1.7	Morbidade e mortalidade peri-operatória em cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.....	23
2	OBJETIVO	28
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1	Critérios de inclusão	29
3.2	Critérios de exclusão	30
3.3	Técnica de realização de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIPH) preconizada	30
3.4	Preparo dos pacientes para cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica e cuidados peri-operatórios preconizados	33
3.5	Critérios de avaliação das variáveis estudadas.....	34
3.5.1	Extensão da disseminação peritoneal	35
3.5.2	Padrão de citorredução	35
3.6	Caracterização da amostra segundo variáveis demográficas e clínicas	36
3.7	Metodologia utilizada para avaliação de fatores preditivos de risco de complicações pós-operatórias	39

3.7.1	Escalas utilizadas para avaliação da condição clínica	40
3.7.2	Escalas utilizadas para avaliação do risco de complicações peri-operatórias.....	45
3.7.3	Escalas de avaliação da gravidade das complicações peri-operatórias	48
3.8	Caracterização da amostra segundo os aspectos do procedimento cirúrgico	50
3.9	Critérios utilizados para a análise de complicações pós-operatórias, morbidade e mortalidade	53
3.10	Critérios adotados na elaboração da análise estatística	54
4	RESULTADOS.....	56
4.1	Resultados da análise de sobrevida	56
4.2	Resultados da análise de complicações pós-operatórias	62
4.2.1	Classificação nas escalas de avaliação da condição clínica	62
4.2.2	Classificação nas escalas de avaliação do risco de complicações pós-operatórias.....	63
4.2.3	Classificação nas escalas de avaliação da gravidade de complicações pós-operatórias.....	65
4.3	Resultado da análise dos fatores associados à ocorrência de complicações pós-operatórias	67
4.3.1	Variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de Toxicidade do NCI	67
4.3.2	Associação entre a pontuação pela Escala de McPeck e à ocorrência de complicações medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.....	69
4.3.3	Variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.....	70
4.3.4	Variáveis independentes associadas ao risco de complicações medidas pela Pontuação de McPeck-UTI	82
4.3.5	Variáveis independentes associadas ao risco de complicações medidas pela Pontuação de McPeck-hospitalar.....	85

4.4	Análise dos fatores preditivos de morbidade e mortalidade avaliados pelo modelo de regressão logística múltipla, comparando os índices ASA, POSSUM e ACE-27 através de curva ROC	90
5	DISCUSSÃO	97
6	CONCLUSÕES	112
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do CEP

Anexo 2 Ficha de Avaliação Pré-Anestésica

Anexo 3 Ficha de coleta de dados - cirurgia citorrredutora / QIPH

1 INTRODUÇÃO

1.1 JUSTIFICATIVA

A disseminação peritoneal por implantes é uma via comum de progressão de neoplasias malignas abdominais e pélvicas, tanto de origem gastrointestinal quanto ginecológica. A constatação de doença peritoneal pode ser verificada no momento do diagnóstico da lesão primária, porém, mais frequentemente, está associada à recorrência após tratamento cirúrgico radical (SUGARBAKER e CHANG 1999; ROVIELLO et al. 2006).

Estima-se que 20 a 30% dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico curativo desenvolverão recidiva locorregional, no entanto, existe um grupo de pacientes cuja recorrência ocorrerá na forma de disseminação peritoneal na ausência de metástases linfáticas ou hematogênicas (BEGOSSI et al. 2002).

Tradicionalmente, considera-se que carcinomatose peritoneal traduz uma condição clínica associada a prognóstico reservado, com curtas taxas de sobrevida mediana e progressão letal. O uso de quimioterapia sistêmica para o tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias é associado, na maioria das vezes, a resultados insatisfatórios quanto ao real benefício no aumento das taxas de sobrevida e a progressão da doença peritoneal ocorre, muitas vezes, na vigência de tratamento sistêmico (SHEN et al.

2003). Os sintomas são tratados com intenção paliativa, quando se observa piora progressiva da qualidade de vida, até a ocorrência do óbito.

A partir de 1987, SUGARBAKER et al., propuseram uma estratégia para abordagem da disseminação peritoneal das neoplasias, em pacientes selecionados, através da combinação de cirurgia citorrredutora, incluindo procedimentos de peritonectomia e quimioterapia intraperitoneal peri-operatória. Com a evolução do conhecimento sobre o tema, os resultados iniciais levaram a uma mudança de estratégia na abordagem da disseminação peritoneal das neoplasias, que passou a ser mais bem estudada.

A compreensão dos mecanismos de disseminação peritoneal das neoplasias e o melhor entendimento do comportamento biológico de tumores que cursam com disseminação peritoneal, aliado ao desenvolvimento técnico e padronização dos procedimentos de peritonectomia, levaram ao aumento das indicações de tratamento da disseminação peritoneal através da combinação de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal.

SUGARBAKER (1996) descreveu dois mecanismos de disseminação peritoneal das neoplasias pensando na possibilidade de abordagem cirúrgica: 1. Esfoliação de células neoplásicas como consequência direta da invasão tumoral e; 2. Passagem para a circulação venosa e linfática, com retenção na cavidade peritoneal. Outro mecanismo de disseminação peritoneal ocorre através de manipulação cirúrgica (STEWART IV et al. 2005).

A carcinomatose peritoneal ocorre, portanto, quando células neoplásicas descamam na superfície peritoneal, previamente à manipulação cirúrgica ou durante a mesma, alojando-se no fluído peritoneal (BEGOSSÍ et al. 2002; CHUA et al. 2009a). O líquido peritoneal é absorvido na superfície inferior do hemi-diafragma direito, através das lacunas linfáticas, e no grande e pequeno omento, através dos vasos linfáticos. Por isso, maior volume tumoral é encontrado nas regiões do grande e pequeno omento, espaço sub-hepático direito, espaço retro-hepático, no interior da pélvis, junto ao ligamento de Treitz e nas goteiras parieto-cólicas direita e esquerda (SUGARBAKER et al. 1987; SUGARBAKER e CHANG 1999). O peristaltismo ativo do intestino delgado previne, em fases iniciais do processo de disseminação, implantes tumorais em sua superfície. Ao contrário, estômago e cólon encontram-se geralmente mais acometidos, ainda que em menor proporção que as superfícies peritoneais quiescentes como cápsula de Glisson, a vesícula biliar e peritônio parietal (SUGARBAKER e CHANG 1999).

O padrão de disseminação neoplásica peritoneal, conhecido como fenômeno de redistribuição, permite entender porque alguns locais da cavidade peritoneal frequentemente apresentam maiores acúmulos de doença em detrimento de outras regiões mais preservadas. Esse conceito se torna particularmente relevante diante da estratégia atual de tratamento da carcinomatose peritoneal através de abordagem cirúrgica. É possível constatar que, para se conseguir a remoção completa da doença macroscópica peritoneal, procedimentos cirúrgicos de grande porte,

consequentemente associados a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, tornaram-se realidade.

Estudos realizados em centros de referência no tratamento da carcinomatose peritoneal com a estratégia de combinação de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal apresentam taxas de morbidade de 20 a 50% e mortalidade de 1 a 10% (SUGARBAKER et al. 2006). A variação observada reflete a dificuldade de seleção adequada dos pacientes. São considerados fatores relacionados aos índices de morbidade e mortalidade aspectos relacionados à extensão de doença peritoneal, extensão da cirurgia, fatores relacionados à quimioterapia intraperitoneal e condição clínica do doente. Assim, dentre os critérios que auxiliam na seleção de pacientes candidatos ao procedimento, a condição clínica é, na maioria das vezes, avaliada de modo subjetivo, considerando-se para a indicação não apenas o *performance status*, mas a associação dos fatores relacionados à extensão de doença e ao tratamento.

Nesse sentido, faz-se necessária a investigação de fatores preditivos do risco de complicações pós-operatórias, capazes de auxiliar na seleção de pacientes candidatos ao procedimento de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, com consequente diminuição das taxas de morbidade e mortalidade. A literatura médica dos últimos anos demonstra um crescente uso de escalas padronizadas que auxiliam na caracterização clínica do doente cirúrgico com vistas à predição do risco de complicações peri-operatórias (FERRIER et al. 2005; QUIROGA 2007; HINES et al. 2009). Sendo a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia

intraperitoneal um procedimento de grande porte, associado a taxas de morbidade e mortalidade consideráveis, acreditamos que a aplicação de parâmetros mais objetivos capazes de pontuar o risco do procedimento, considerando-se aspectos clínicos e cirúrgicos, poderia contribuir para o julgamento da indicação e seleção de pacientes.

O Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo é um dos centros pioneiros no Brasil na realização de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal para o tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias. No período de março de 2001 a dezembro de 2010, 136 procedimentos de citorredução associados à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pela técnica fechada de perfusão foram realizados, sendo esta provavelmente uma das maiores casuísticas nacionais. Não encontramos na literatura consultada a utilização das escalas de predição de risco de complicações peri-operatórias para este tipo de procedimento, o que confere, a nosso ver, originalidade a um estudo que se propõe a avaliar os fatores preditores de risco de complicações pós-operatórias nessa série de pacientes tratados de maneira consecutiva, por uma única equipe, em uma única instituição.

1.2 CARCINOMATOSE PERITONEAL: MAGNITUDE DO PROBLEMA

A disseminação peritoneal por implantes é uma via comum de progressão de neoplasias malignas de origem gastrointestinal e ginecológica.

Tumores dos tratos gastrintestinal e ginecológico e tumores primários do peritônio são, mais frequentemente, os responsáveis pela origem do comprometimento peritoneal (SHEN et al. 2003). Em neoplasias gástricas e colorretais ressecáveis, a citologia peritoneal é positiva para células neoplásicas em 25% a 30 % das vezes (IZUKA et al. 1979). Alguns estudos consideram a possibilidade de disseminação peritoneal a partir da liberação de células neoplásicas em 50% a 60 % dos casos (TANIDA et al. 1982; HANSEN et al. 1995).

O pseudomixoma peritoneal é um tumor primário do apêndice originado a partir de um adenoma ou um de cistoadenocarcinoma grau I. É caracterizado pelo fenômeno de redistribuição, onde grandes volumes tumorais podem ser encontrados em determinados sítios anatômicos na cavidade peritoneal, enquanto outras regiões são poupadas. Outros tumores do apêndice não devem ser confundidos com o adenoma ou cistoadenocarcinoma grau I, pois apresentam curso evolutivo e prognóstico diferentes. Dentre esses, devem ser diferenciados os adenocarcinomas mucinosos com células em anel de sinete, os tumores carcinóides, os adenocarcinóides e o adenocarcinoma tipo colônico. Todos podem causar disseminação peritoneal, no entanto, diferem do pseudomixoma peritoneal por serem lesões invasivas. As células do pseudomixoma não apresentam moléculas de adesão em sua superfície, razão pela qual sua disseminação peritoneal é superficial, com baixo potencial de invasão tecidual. O tumor evolui com produção de muco, esfoliação de células tumorais e redistribuição destas pela cavidade peritoneal (LOPES et al. 2004).

O mesotelioma peritoneal é um tumor raro, primário do peritônio, mais comum em homens com média de idade de 58 anos, com 20% dos mesoteliomas maligno originando-se no peritônio (BLACKHAM et al. 2010). Vários subtipos histológicos foram identificados: multicístico, epitelióide, epitelial, bifásico e sarcomatóide (SUGARBAKER et al. 2003). A doença, freqüentemente, está confinada a cavidade peritoneal e a causa de óbito está relacionada à progressão de doença intracavitária (PARK et al. 1999). Tradicionalmente, terapias paliativas como cirurgia, quimioterapia sistêmica ou radioterapia de corpo inteiro oferecem pouco, ou nenhum, benefício de sobrevida (BLACKHAM et al. 2010). O prognóstico para esses pacientes é desfavorável, com sobrevida global mediana de 12 meses nas melhores séries, para pacientes submetidos a tratamento cirúrgico e quimioterapia sistêmica (DERACO et al. 2006).

Quanto à carcinomatose de origem colorretal, frente aos diferentes padrões de apresentação inicial e de recidiva dos tumores colorretais, devemos considerar as seguintes possibilidades: lesão confinada ao cólon ou reto, tumores com extensão a órgãos e/ou estruturas adjacentes, metástases para órgãos parenquimatosos, carcinomatose peritoneal, recidiva local e disseminação sistêmica. Diferentes combinações destas condições perfazem as situações mais frequentes. Assim, a carcinomatose peritoneal pode ser sincrônica ou metacrônica, associada ou não a outros locais de disseminação da doença e representa uma forma comum de recidiva, constituindo a segunda causa de óbito nos pacientes com câncer

colorretal, superada pelos óbitos decorrentes de metástases hepáticas (FERREIRA et al. 2005).

Cerca de 10 a 15% dos pacientes portadores de câncer de cólon apresentam envolvimento peritoneal ao diagnóstico. Dentre os submetidos a ressecções curativas, aproximadamente 50% desenvolvem recidiva peritoneal. Em 10 a 35% das vezes, admite-se que a recidiva é limitada ao peritônio (DAWSON et al. 1983; RUSSELL et al. 1984; MINSKY et al. 1988a e b; BRODSKY e COHEN 1991; KNORR et al. 2004). Na análise retrospectiva de 3019 pacientes com câncer colorretal, JAYNE et al. (2002), encontraram 349 pacientes com carcinomatose (13%), sendo 214 com doença sincrônica e 135 metacrônica. No grupo de doença sincrônica, 125 (58%) não apresentaram metástases sistêmicas e 80 (37%), tinham doença localizada.

Tradicionalmente, pacientes com extensa carcinomatose peritoneal de origem ovariana eram tratados como fase terminal da doença, com cirurgias paliativas ou quimioterapia sistêmica indicados. A carcinomatose de origem ginecológica é diagnosticada sincronicamente na maioria das pacientes (PISO et al. 2004; ROVIELLO et al. 2010; DERACO et al. 2011; PARSON et al. 2011). O câncer ovariano de origem epitelial origina-se na serosa do órgão em íntimo contato com a cavidade peritoneal. O crescimento tumoral resulta em esfoliação de células tumorais dentro do fluído peritoneal, circulando livremente pela cavidade, implantando na pélvis, recessos subdiafragmáticos, entre outros locais (CHUA et al. 2009a). O tratamento padrão baseia-se na cirurgia citorrredutora seguida de quimioterapia. A

sobrevida mediana livre de doença varia entre 18 e 28 meses (PARSON et al. 2011), com média de 24 meses para o grupo que realizou quimioterapia adjuvante e 17 meses para pacientes com câncer de ovário avançado ao diagnóstico, estágio clínico III e IV (CHUA et al. 2010). Em 2008, o Instituto Nacional do Câncer (NCI) dos Estados Unidos da América, passou a considerar a cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal como alternativa para o tratamento do câncer de ovário EC III (TRIMBLE e CHRISTIAN 2008).

1.3 EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA CARCINOMATOSE PERITONEAL

No estudo prospectivo multicêntrico EVOCAPE 1370 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem não ginecológica foram acompanhados desde o diagnóstico até o óbito. As taxas de sobrevida global média e mediana foram, respectivamente, de 6,0 e 3,1 meses (SADEGHI et al. 2000). Outros estudos confirmam as curtas taxas de sobrevida mediana observada na mesma condição (SHEN et al. 2003; CHUA et al. 2009b).

SUGARBAKER et al. (1987) descreveram o tratamento de 14 pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal, através de cirurgia citorrredutora associando-se procedimentos de peritonectomia. Sete pacientes complementaram a abordagem cirúrgica através de quimioterapia intraperitoneal pós-operatória e quimioterapia sistêmica, obtendo resultados favoráveis para uma doença previamente considerada de evolução fatal.

Esse subgrupo de pacientes foi submetido à nova laparotomia estadiadora (“second look”), constatando-se ausência de doença em dois e doença mínima, passível de ressecção completa, em outros quatro. Apenas um paciente apresentou recidiva com doença grosseira. Esses resultados iniciais levaram a uma mudança de estratégia na abordagem da disseminação peritoneal das neoplasias, que passou a ser mais bem estudada.

Em virtude do baixo potencial de invasão e metastatização, a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica oferece bons resultados no tratamento do pseudomixoma peritoneal, com taxas de sobrevida de 5 anos superiores a 75% em diferentes casuísticas (SUGARBAKER 2001; DERACO et al. 2004; YAN et al. 2007; CIOPPA et al. 2008; CHUA et al. 2009a).

O mesotelioma peritoneal maligno é uma doença localmente agressiva com sobrevida mediana de aproximadamente 9 meses quando se institui tratamento sistêmico (LOGGIE et al. 2001). Em virtude da sua tendência a permanecer confinado à cavidade peritoneal, a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal trouxe benefícios para o controle da doença. Nos casos de mesotelioma peritoneal maligno, esta nova opção terapêutica alcança taxas de sobrevida mediana de 40 a 90 meses e sobrevida em 05 anos de 30 a 60% (LOGGIE et al. 2001; FELDMAN et al. 2003). SUGARBAKER et al. (2003), relataram taxas de sobrevida mediana de 67 meses em 68 pacientes tratados no *Washington Cancer Center* com esta modalidade terapêutica. O *National Institute of*

Health nos EUA apresentou sobrevida mediana de 92 meses para 49 pacientes. Algumas variantes histológicas do mesotelioma peritoneal não têm caráter invasivo e são de prognóstico favorável.

Os resultados do tratamento da carcinomatose peritoneal de origem colorretal com quimioterapia sistêmica mostram claramente a ineficácia do método. Em função dos maus resultados do tratamento exclusivo com quimioterapia sistêmica, a cirurgia citorrredutora associada a diferentes extensões de peritonectomia e combinada à quimioterapia intraperitoneal no período peri-operatório se difundiu nos últimos anos (SUGARBAKER 1995; SUGARBAKER 2003a; GLEHEN et al. 2003a e b; SHEN et al. 2003; ELIAS e POCARD 2003). Vários estudos relataram o uso da estratégia combinada para tratamento da carcinomatose de origem colorretal, com taxas de sobrevida de 3 anos da ordem de 23% a 39% (SUGARBAKER e JABLONSKY 1995; PESTIEAU e SUGARBAKER 2000; WITKAMP et al. 2001a; CULIFFORD et al. 2001; ELIAS et al. 2001; ZOETMULDER et al. 2002; PILATI et al. 2003; CAVALIERE et al. 2003). VERWAAL et al. em 2003, publicaram um estudo randomizado comparando cirurgia citorrredutora e QIPH (grupo experimental) *versus* cirurgia paliativa e quimioterapia sistêmica (grupo convencional) em pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal. Em seguimento mediano de 21,6 meses, a sobrevida mediana foi 12,6 meses no grupo de tratamento convencional *versus* 22,3 meses no grupo experimental (log-rank; $p=0,032$). As taxas de sobrevida mediana também foram significativamente superiores no grupo submetido à citorredução macroscopicamente completa (R_0 ou R_1), quando comparadas

às taxas de sobrevida nos grupos de citorredução limitada (R_{2a} e R_{2b}) ($p < 0,0001$). Apesar de se tratar de estudo randomizado, admite-se que os pacientes receberam diferentes procedimentos cirúrgicos em cada grupo, isto é, comparou-se cirurgia citoredutora extensa associada à QIPH, com cirurgia paliativa associada à quimioterapia sistêmica, dando margem à dúvida se o benefício alcançado no primeiro grupo ocorreu em função da QIPH ou da citorredução mais eficiente, ou de ambas.

Num estudo retrospectivo multicêntrico, GLEHEN et al. (2004), reuniram a experiência mundial de 28 instituições em diferentes países. A evolução de 506 pacientes portadores de carcinomatose peritoneal de origem colorretal submetidos à cirurgia citoredutora e quimioterapia intraperitoneal peri-operatória (QIPH e/ou quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce) foi analisada. Os dados demonstraram um real benefício da citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal intra-operatória seguida de quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce. Em seguimento mediano de 53 meses, a sobrevida mediana global foi de 19,2 meses. O grupo de citorredução completa apresentou sobrevida mediana de 32,4 meses *versus* 8,4 meses no grupo de citorredução incompleta ($p < 0,001$). As taxas de sobrevida em 3 e 5 anos foram respectivamente de 39% e 19%. Para os pacientes submetidos à citorredução completa, a taxa de sobrevida em 5 anos foi de 31%. SHEN et al. (2004), avaliaram retrospectivamente os resultados da cirurgia citoredutora associada à QIPH com Mitomicina C pela técnica fechada de perfusão em 77 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal. A ressecção completa

macroscópica (R_0 ou R_1) foi conseguida em 48% das vezes. As taxas de sobrevida global em 1, 3 e 5 anos foram respectivamente 56%, 25% e 17%. A taxa de sobrevida global em 5 anos para os pacientes submetidos à ressecção macroscópica completa (R_0 ou R_1) foi de 34%, com mediana de sobrevida de 28 meses.

O prognóstico de pacientes com carcinomatose peritoneal de origem ovariana tem melhorado após a introdução da cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. PISO et al. (2004), descreveram 19 pacientes submetido a esse tipo de tratamento, com sobrevida global e livre de doença de 33 e 18 meses respectivamente, com taxa de sobrevida em 5 anos de 15%. Porém, quando a citorredução foi completa (CC0), a sobrevida global encontrada foi de 44 meses, contra 25 meses nos casos de citorredução incompleta. RUFIAN et al. (2006), descreveram 33 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem ovariana tratadas com cirurgia citorrredutora e QIPH, relatando uma sobrevida mediana de 48 meses, e 66 meses quando a realização da citorredução foi completa (CC0). BEREDER et al. (2009), descreveram 246 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem ovariana submetida à cirurgia citorrredutora e QIPH, com taxa de mortalidade de 0,4% e, sobrevida global e livre de doença de 49 e 13 meses respectivamente. Da mesma forma que mostraram outros trabalhos na literatura, quando a citorredução foi considerada completa (CC0) a sobrevida global foi de 56 meses, taxas de sobrevida em 3 e 5 anos de 60 e 35% respectivamente. ROVIELLO et al. (2010), descreveram 53 pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora e

QIPH com câncer de ovário, com taxas de morbidade e mortalidade de 23 e 0% respectivamente. A probabilidade de sobrevida em 5 anos foi de 71% para os pacientes submetidos à citorredução completa (CC0), 44% para citorredução CC1 e 9% para os pacientes submetidos a ressecções CC2 ou CC3.

No cenário de utilização de esquemas de quimioterapia sistêmica mais atual, as taxas de sobrevida de pacientes portadores de carcinomatose peritoneal melhoraram, porém evidências apontam para a superioridade das estratégias que associam a utilização de quimioterapia intraperitoneal associada a procedimentos de citorredução cirúrgica (ELIAS et al. 2009). Assim, a estratégia de tratamento da carcinomatose peritoneal, através da associação de citorredução e quimioterapia intraperitoneal, constituem uma modalidade de tratamento atual, havendo necessidade de aprimoramento de critérios de seleção de pacientes candidatos ao procedimento.

1.4 MENSURAÇÃO DA DISSEMINAÇÃO PERITONEAL DAS NEOPLASIAS E CLASSIFICAÇÃO DO PADRÃO DE CITORREDUÇÃO

Com a finalidade avaliar a extensão da disseminação peritoneal e uniformizar as informações, foi estabelecido o índice de câncer peritoneal (ICP) (JACQUET et al. 1996; SUGARBAKER 2003b). Para a determinação do ICP, os nódulos peritoneais são classificados segundo seu tamanho e recebem valores numérico de 0 a 3 (Quadro 1).

Quadro 1 - Determinação do Índice de Câncer Peritoneal (ICP).

Tamanho das Lesões (TL)	Conceito
TL ₀ - valor 0	Nenhum depósito de tumor visualizado
TL ₁ - valor 1	Nódulos < 0,5cm
TL ₂ - valor 2	Nódulos entre 0,5cm e 5,0cm
TL ₃ - valor 3	Nódulos > 5cm

OBS: Se houver confluência de nódulos tumorais, a lesão é classificada como TL₃; o número de nódulos não é levado em conta, apenas o tamanho.

De maneira a acessar a distribuição da doença nas superfícies peritoneais, a cavidade peritoneal é dividida em 13 regiões. A soma dos índices de tamanho das lesões nas 13 regiões resulta no ICP (Figura 1).

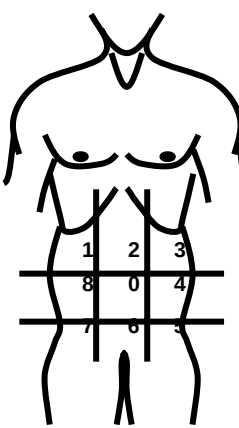
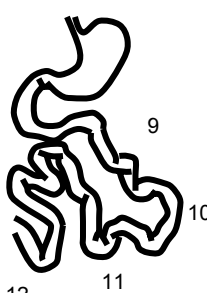
	Tamanho da lesão (TL)	Regiões	TL
 	TL ₀ sem tumor	0 Central	_____
	TL ₁ Nódulos até 0,5cm	1 Hipocôndrio D	_____
	TL ₂ Nódulos até 5cm	2 Epigástrico	_____
	TL ₃ Nódulos > 5cm ou confluentes	3 Hipocôndrio E	_____
		4 Flanco E	_____
		5 Fossa ilíaca E	_____
		6 Pelve	_____
		7 Fossa ilíaca D	_____
		8 Flanco D	_____
		9 Jejun proximal	_____
		10 Jejun distal	_____
	11 Íleo proximal	_____	
	12 Íleo distal	_____	
ICP			

Figura 1 - Índice de Câncer Peritoneal (ICP). Tamanho da lesão (TL0 a TL3) combinado com a localização das lesões (13 regiões) para quantificar a extensão de doença por um escore numérico (ICP-0 a ICP-39).

Outras formas de classificar a extensão da carcinomatose peritoneal foram propostas (GLEHEN e GILLY 2003), no entanto o IDP tem sido mais utilizado.

Outra variável utilizada na avaliação da disseminação peritoneal é o índice de citorredução (ICC). O ICC é válido para neoplasias invasivas e não invasivas, representando o principal fator prognóstico em ambas as situações. A classificação do ICC para tumores gastrointestinais encontra-se resumida no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação do Índice de Citorredução (ICC).

ICC	Conceito
CC ₀	Ausência de doença macroscópica após a citorredução
CC ₁	Doença residual < 2,5mm
CC ₂	Nódulos residuais entre 2,5mm e 25mm
CC ₃	Nódulos residuais > 25mm ou confluentes, em qualquer localização

Em disseminações peritoneais advindas de neoplasias não invasivas (pseudomixoma peritoneal, mesotelioma peritoneal não invasivo) a citorredução é considerada ótima com a aquisição de CC₀ ou CC₁. Para a carcinomatose peritoneal originária de tumores invasivos, como é o caso do câncer colorretal, apenas a citorredução CC₀ é considerada ótima.

Os mesmos parâmetros têm sido registrados com outra terminologia, segundo o padrão de ressecção (Quadro 3).

Quadro 3 - Classificação da citorredução segundo o padrão de ressecção.

Ressecção	Conceito
R ₀	Ressecção macroscópica completa <u>e</u> citológico negativo <u>ou</u> margens microscópicas livres
R ₁	Ressecção macroscópica completa <u>e</u> citológico positivo <u>ou</u> margens microscópicas comprometidas
R _{2a}	Tumor residual mínimo; nódulos < 0,5 cm
R _{2b}	Tumor residual; nódulos > 0,5 cm e ≤ 2 cm
R _{2c}	Doença residual extensa; nódulos > 2 cm

1.5 ASPECTOS TÉCNICOS DA CIRURGIA CITORREDUTORA NO TRATAMENTO DA DISSEMINAÇÃO PERITONEAL DAS NEOPLASIAS

A citorredução consiste na remoção de implantes peritoneais, incluindo a realização de peritoniectomias setoriais ou totais, e a ressecção de órgãos e/ou estruturas macroscopicamente comprometidas, quando necessário (SUGARBAKER 1995). Órgãos e/ou estruturas deverão fazer parte da ressecção, desde que não sejam vitais e que sua remoção permita a citorredução completa.

A cirurgia citorredutora é composta por procedimentos de peritoniectomia e ressecções viscerais, que podem incluir os seguintes passos: omentectomia do grande e pequeno omento, peritoniectomia diafragmática direita, peritoniectomia diafragmática esquerda, colecistectomia, esplenectomia, peritoniectomia pélvica, retossigmoidectomia, histerectomia, salpingooforectomia, exenteração

pélvica, ressecção gástrica, ressecção de cólon, ressecção de delgado, apendicectomia, entre outros (SUGARBAKER 1995).

Tecnicamente, a ressecção do peritônio a bisturi elétrico de ponta esférica facilita o procedimento. Nos casos onde a disseminação peritoneal macroscópica é localizada, a cirurgia citorrredutora deve restringir-se apenas a estas áreas, já que o objetivo é conseguir citorredução CC₀ ou ressecção R₀ ou R₁.

Os principais fatores a serem considerados na seleção dos pacientes são: características anatomopatológicas do tumor primário; antecedentes cirúrgicos; re-estadiamento; extensão da disseminação peritoneal; julgamento da possibilidade de citorredução máxima; condição clínica e falta de alternativas terapêuticas de eficácia comprovada, dentre outros. Em princípio, a constatação de disseminação extraperitoneal representa uma contra-indicação relativa para a cirurgia citorrredutora extensa associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Pacientes com estágio inicial avançado, caracterizados pela presença de metástases linfonodais ou sistêmicas, e pacientes com carcinomatose peritoneal difusa, com impossibilidade de ressecção R₀ ou R₁, perfazem um grupo de mau prognóstico.

1.6 ASPECTOS TÉCNICOS DA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA NO TRATAMENTO DA DISSEMINAÇÃO PERITONEAL DAS NEOPLASIAS

A quimioterapia intraperitoneal é uma modalidade de tratamento da carcinomatose peritoneal, capaz de fornecer alta concentração de droga, com efeitos sistêmicos limitados. Duas formas de quimioterapia intraperitoneal são mais frequentemente utilizadas: a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce (QIPP) e a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intra-operatória (QIPH). Com a QIPP, há a desvantagem da exposição inadequada da droga à superfície peritoneal. Isto ocorre em função da formação de aderências, responsáveis pela distribuição errática da droga nas diferentes regiões abdominais. Com a QIPH a distribuição da droga é mais homogênea. Algumas vantagens específicas da QIPH são: evitar a hipotermia induzida pela quimioterapia intraperitoneal convencional, aumentar o contato do quimioterápico com a superfície peritoneal pela dinâmica de perfusão, permitir a remoção de células tumorais flutuantes, e aumentar o desprendimento de células aderidas à superfície como consequência da passagem do fluido, além do efeito tóxico direto do calor e da potencialização do efeito dos agentes quimioterápicos. Os efeitos anti-neoplásicos da quimioterapia são potencializados pelo calor em virtude do aumento da permeabilidade celular, da alteração do transporte ativo de drogas e da alteração do metabolismo. A hipertermia reduz a pressão de

fluxo no interstício tumoral e aumenta a liberação de macromoléculas dos agentes químicos nas células neoplásicas.

Após citorredução macroscópica completa, uma opção é o uso da QIPH no intra-operatório. Em algumas situações preconiza-se a continuação do tratamento pela infusão intraperitoneal sem hipertermia no pós-operatório precoce (QIPP), no entanto, não há padronização bem definida dos esquemas de drogas, com variações decorrentes de preferências individuais, toxicidade esperada e etiologia da carcinomatose, considerando-se o órgão sede do tumor primário. Uma das drogas mais utilizadas é a Mitomicina C. A utilização de Mitomicina C na irrigação peritoneal resulta numa exposição da droga à superfície peritoneal 20 vezes maior que em outras localizações corpóreas (FERNANDEZ-TRIGO et al. 1996; WITKAMP et al. 1998 2001b). Acredita-se que este grau de vantagens farmacocinéticas resulta em condições ótimas responsáveis pela morte de células neoplásicas. O aquecimento da Mitomicina C a temperaturas superiores a 39° C aumenta ainda mais o potencial citotóxico da droga (CAVALIERE et al. 1967). Assim, a quimioterapia intraperitoneal promove alta concentração da droga citotóxica na cavidade peritoneal com o objetivo de atingir a doença residual microscópica, minimizando os efeitos adversos sistêmicos do quimioterápico. A hipertermia tem um efeito sinérgico com o quimioterápico, aumentando a sua absorção na superfície peritoneal e consequentemente oferecendo maior ação citotóxica (STEPHENS et al. 1999; SHEN et al. 2003; CHUA et al. 2009a).

Diferentes técnicas para administração do quimioterápico intraperitoneal foram descritas, sendo as modalidades “aberta” e “fechada” as duas formas mais utilizadas no intra-operatório (GLEHEN et al. 2004). Independente da técnica escolhida, variações nas rotinas de utilização incluem diferenças em alguns aspectos principais: temperatura de perfusão, droga e dose do quimioterápico, volume total a ser infundido e duração da etapa de perfusão peritoneal.

Na técnica aberta, terminada a etapa de citorredução, o sistema de perfusão peritoneal é instalado. Os termômetros são fixados na pele e então, através de uma sutura contínua, as bordas da incisão são presas ao afastador de Thompson. Uma cobertura plástica é incorporada na sutura. Faz-se uma abertura no plástico, afim de que o cirurgião acesse a cavidade abdominal e pélvica. Durante os 90 minutos de perfusão, as estruturas são uniformemente expostas ao calor e à quimioterapia. Esta técnica permite que se faça uma manipulação contínua impedindo a formação de aderências entre as vísceras. Um rolete propulsor impulsiona a solução de quimioterapia pelo cateter de infusão e a retira através dos drenos de sucção. Um trocador de calor acoplado ao sistema mantém o fluído entre 44° e 46° C, de modo que o meio intraperitoneal fique entre 42° e 43° C. Utiliza-se um aspirador com filtro de carvão ativado para retirar o ar sob a cobertura plástica, evitando-se a contaminação do ambiente com aerossóis contendo agentes quimioterápicos. Ao término da perfusão intra-operatória, procede-se a irrigação da cavidade com soro fisiológico e então se procede à realização das anastomoses (SUGARBAKER 1995; SUGARBAKER 2003b).

Na técnica fechada, à semelhança da técnica aberta (“Coliseu”), a etapa de perfusão inicia-se após o término da citorredução. De maneira análoga, são posicionados através da incisão um cateter de infusão e 3 drenos de sucção, sendo 1 na cavidade pélvica e os outros dois respectivamente nos espaços subfrênicos direito e esquerdo. São colocados 3 termômetros (1. Cavidade pélvica; 2. Mesogástrio; 3. Região subdiafragmática), além do termômetro esofágico. A cavidade peritoneal é temporariamente fechada através de sutura contínua da pele com fio de nylon e inicia-se a perfusão com solução de quimioterapia. O equipamento de perfusão é semelhante ao descrito para a técnica aberta. Na técnica fechada também não há a necessidade de um sistema especial de aspiração, pois não ocorre o desprendimento de aerossóis no circuito fechado. A perfusão é mantida por 90 minutos com a temperatura intraperitoneal entre 41° e 42° C. Ao final da etapa de perfusão, após a aspiração do fluido, procede-se a abertura da cavidade peritoneal, lavagem com soro fisiológico e, após, são confeccionadas as anastomoses (LOPES et al. 2004).

A técnica “aberta” tem a vantagem de uma melhor dispersão do quimioterápico intra-abdominal, mas a desvantagem de expor a equipe da sala cirúrgica à toxicidade das drogas. Na técnica “fechada” não existe essa exposição (BENOIT et al. 2008).

1.7 MORBIDADE E MORTALIDADE PERI-OPERATÓRIA EM CIRURGIA CITORREDUTORA ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

Em função das taxas de morbidade e mortalidade, o procedimento tem indicação restrita aos pacientes com condições clínicas favoráveis. São considerados fatores relacionados aos índices de morbidade e mortalidade em cirurgia citorredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica: *status performance*, extensão da carcinomatose peritoneal (PCI), duração da cirurgia, número de procedimentos de peritonectomia, número de anastomoses, extensão da citorredução e aspectos relacionados ao uso de quimioterapia intraperitoneal (FERREIRA et al. 2005).

As complicações podem ser relacionadas à cirurgia, à quimioterapia ou à hipertermia. Dentre as complicações mais graves, destacam-se as perfurações intestinais e as fístulas anastomóticas. Outras complicações incluem íleo prolongado, atonia gástrica, fístula biliar, pancreatite, sangramento pós-operatório, insuficiência renal, deiscência de ferida, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e pneumotórax.

Vários estudos realizados por centros de referência no tratamento da carcinomatose peritoneal apresentam taxas de morbidade entre 20 e 50%, com mortalidade de 1 a 10% (SUGARBAKER et al. 1987; SUGARBAKER 1995; JACQUET et al. 1996; STEPHENS et al. 1999; ELIAS et al. 2001; GLEHEN et al. 2003c; PILATI et al. 2003; SHEN et al. 2004; KUSAMURA et al. 2006; SUGARBAKER et al. 2006).

Com o objetivo de minimizar as complicações, são fundamentais os cuidados no pré, trans e pós-operatório. De maneira geral, quanto maior a extensão da citorredução, maior a possibilidade de distúrbios hidro-eletrolíticos, hipoalbuminemia e distúrbios de coagulação. Os pacientes devem ser conduzidos à sala de operação, com preparo intestinal prévio e devidamente hidratados, com acesso venoso central. O posicionamento adequado, com equipamentos de proteção (colchão de silicone, proteção de escaras sacrais, meias elásticas, botas pneumáticas, proteção dos braços para evitar a hiper-extensão) são de grande valia na prevenção de complicações (LOPES et al. 2004). Durante a perfusão, o anestesiológista deve ter preocupação constante com parâmetros hemodinâmicos, controle metabólico, e distúrbios de coagulação (ESQUIVEL et al. 2000). Estes cuidados devem ser estendidos ao período pós-operatório, acrescidos de analgesia adequada, suporte nutricional parenteral (quando se prevê tempo de jejum prolongado), e profilaxia de trombose venosa profunda. Deve-se utilizar profilaxia antibiótica, que deverá tornar-se terapêutica mediante qualquer suspeita de contaminação intra-operatória.

VERWAAL et al. (2004), publicaram a análise de morbidade e mortalidade em 102 pacientes portadores de carcinomatose de origem colorretal submetidos à citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Toxicidade Grau 3, 4 ou 5 foi observada em 65%. Oito pacientes (7,8%) faleceram em decorrência do tratamento. Complicações cirúrgicas ocorreram em 35% dos pacientes. A incidência de fístula foi de 17,6%. O risco de complicações foi maior nas seguintes condições:

carcinomatoses associadas à recidiva de câncer colorretal, comprometimento de mais de 5 regiões abdominais e citorredução incompleta. Os pacientes cuja perda sangüínea excedeu 6 litros e aqueles com 3 ou mais anastomoses também apresentaram taxas de complicações pós-operatórias mais elevadas.

STEPHENS et al., em 1999, avaliaram as taxas de morbidade e mortalidade em 200 procedimentos realizados em 183 pacientes com carcinomatose peritoneal (predominantemente de tumores do apêndice; 150 pacientes) submetidos à citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pela técnica de fechada de perfusão e relataram 27% de complicações maiores (toxicidade grau 3 ou 4) e 1,5% de mortalidade. A frequência de complicações foi associada à extensão do procedimento cirúrgico (duração da cirurgia, número de procedimentos de peritonectomia e ressecções e número de suturas) e não com as variáveis associadas à QIPH.

GLEHEN et al. (2003c), apresentaram os resultados do tratamento de 216 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem diversa (ovário, cólon e estômago, dentre outros menos frequentes) submetidos à cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pela técnica fechada de perfusão peritoneal. As taxas de mortalidade e morbidade foram respectivamente de 3,2% e 24,5%, resultados animadores para demonstrar que o procedimento pode ser realizado com segurança em pacientes selecionados.

Dentre as principais complicações sistêmicas relacionadas aos quimioterápicos estão à insuficiência renal e a depressão medular, respectivamente relacionadas ao uso intraperitoneal de Cisplatina e Mitomicina C. SHIDO et al. (2000), sugerem que a lesão peritoneal não é causada pela hipertermia, mas sim pela perfusão com soluções salinas contendo quimioterápicos.

Na série de VERWAAL et al., publicada em 2003, a taxa de mortalidade no grupo de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica foi de 8%. A maior parte das complicações foi relacionada a fístulas intestinais. Toxicidades grau 3 e 4 atribuídas à Mitomicina C ocorreram respectivamente em 14% e 5%, com o nadir entre 10 e 12 dias. As demais complicações foram atribuídas à extensão da cirurgia ou à associação de cirurgia e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, provavelmente como consequência da extensão de doença. A mediana de transfusão de sangue foi de 4 litros, tanto mais elevada quanto maior a extensão da ressecção, caracteristicamente associada à realização de gastrectomia, esplenectomia, ressecção da cauda do pâncreas, epiplectomia, ressecções múltiplas de intestino delgado, ressecção da região íleo-cecal, retossigmoidectomia e histerectomia e peritoniectomias setoriais. Segundo os autores, o consumo de fatores de coagulação, apesar da reposição de plasma fresco, provavelmente contribui para a perda sangüínea.

Na análise retrospectiva multi-institucional de 506 pacientes portadores de carcinomatose colorretal submetidos a procedimentos de

citorredução e quimioterapia intraperitoneal, GLEHEN et al. (2004), relataram taxas de morbidade e mortalidade respectivamente de 22,9% e 3,7%, com 8,3% de fístula digestiva.

Na série de SHEN et al. (2004), analisando pacientes submetidos à cirurgia citoredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica por carcinomatose de origem colorretal, as taxas de morbidade e mortalidade peri-operatórias foram respectivamente de 30% e 12%. A toxicidade hematológica ocorreu em 19% dos pacientes, relacionada ao uso de Mitomicina C. Os óbitos ocorreram como consequência de perfuração intestinal (n=2), supressão medular (n=2), insuficiência respiratória (n=4) e fístula anastomótica (n=1).

Entre os desafios atuais relacionados ao tratamento da carcinomatose peritoneal, a seleção de pacientes candidatos ao procedimento de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica é um dos mais controversos. Nesse sentido, faz-se necessária a investigação de fatores preditivos do risco de complicações pós-operatórias, capazes de auxiliar na seleção de pacientes, com consequente diminuição das taxas de morbidade e mortalidade.

2 OBJETIVO

Identificar fatores preditivos de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, indicada para o tratamento da disseminação peritoneal de neoplasias.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Um total de 136 procedimentos de cirurgia citorrredutora (CC) associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIPH) foram realizados em 128 pacientes consecutivos portadores de disseminação peritoneal neoplásica, no período de março de 2001 a dezembro de 2010.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Realização do procedimento no Hospital A.C. Camargo, por 1 dos 8 cirurgiões do Departamento de Cirurgia Pélvica envolvidos com o tratamento cirúrgico da disseminação peritoneal das neoplasias, atuantes no período: Ademar Lopes, Benedito Rossi, Wilson Nakagawa, Fábio Ferreira, Samuel Aguiar Jr, Gustavo Guimarães, Alexander Bressan e Adriano Carneiro;
- Comprovação anatomopatológica de acometimento peritoneal;
- Foram selecionados pacientes com disseminação peritoneal com as seguintes etiologias: pseudomixoma peritoneal, mesotelioma peritoneal e adenocarcinoma;
- Realização de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no mesmo ato operatório.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Histologia diferente das acima mencionadas. Foram excluídos da amostra inicial de 131 pacientes, 3 portadores de sarcomatose peritoneal tratados com citorredução e quimioterapia intraperitoneal;
- Risco cirúrgico ASA IV (Doença sistêmica incapacitante) pela classificação da *American Society of Anesthesiologists*.

3.3 TÉCNICA DE REALIZAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (QIPH) PRECONIZADA

Em todos os pacientes, a QIPH foi realizada pela técnica fechada de perfusão, segundo a padronização do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo. Nos casos iniciais, eram posicionados através da parede abdominal um cateter de infusão 22FR e 3 cateteres de drenagem 19FR, sendo 1 na cavidade pélvica e dois respectivamente nos espaços subfrênicos direito e esquerdo. Nas vias de drenagem, utilizamos drenos tubulares multiperfurados (Jackson-Pratt) ou multicanaletados (Blake), os quais permanecem instalados ao término do ato operatório. Com o passar do tempo, passamos a utilizar um cateter de infusão quadrifurcado e utilizar os drenos do Kit de perfusão peritoneal nas vias de drenagem que, por serem de maior calibre e mais resistentes ao calor, otimizaram o equilíbrio de temperatura em menor tempo. Passamos a colocar o sistema de infusão e drenagem através da incisão, evitando orifícios adicionais na parede

abdominal, com o objetivo de poupar a parede abdominal e diminuir o risco de implantes neoplásicos nas áreas de cicatrizes. Essas modificações técnicas realizadas ao longo dos anos permitiram otimizar o procedimento de perfusão, no entanto, não houve alteração dos níveis de temperatura ou da duração da etapa de perfusão peritoneal. São colocados dois ou 3 termômetros intra-peritoneais, sendo um na cavidade pélvica, um no andar superior do abdome, e um junto à via de infusão, além do termômetro esofágico. A cavidade peritoneal é temporariamente fechada através de sutura contínua da pele com fio de nylon 2.0. Inicia-se a perfusão com solução de quimioterapia, previamente estabelecida segundo a origem da disseminação peritoneal. O equipamento de perfusão (Braile Biomédica) consta de um rolete propulsor que impulsiona a solução de quimioterapia pelo cateter de infusão e a retira através dos drenos de sucção, retornando o fluido para um reservatório. Um trocador de calor acoplado ao sistema mantém o fluido entre 44° e 46° C, de modo que a perfusão seja mantida por 90 minutos com a temperatura intraperitoneal entre 41° e 42° C. Ao término da perfusão intra-operatória, procede-se a irrigação da cavidade com soro fisiológico e então são realizadas as anastomoses. Em algumas situações da experiência inicial, um cateter de Tenckhoff foi colocado para dar continuidade à quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce (QIPP). Quando se procede a etapa de peritonectomia subdiafragmática, preconizou-se a drenagem pleural ipsi-lateral. As Figuras 2 e 3 ilustram o descrito acima.

 Sistema de
Perfusão
Intraperitoneal
Hipertérmica
Contínua



Braille Biomédica

DCP - A.C. Camargo - FAP



Figura 2 - Sistema de perfusão intraperitoneal hipertérmica. Utilizado em 136 procedimentos de CC Associado à QIPH, pelo Departamento de Cirurgia Pélvica, Hospital A.C. Camargo.



Figura 3 - Momento da realização da quimioterapia intraperitoneal.

3.4 PREPARO DOS PACIENTES PARA CIRURGIA CITORREDUTORA ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA E CUIDADOS PERI-OPERATÓRIOS PRECONIZADOS

Todos os pacientes foram previamente avaliados, de maneira eletiva, pelo Serviço de Anestesiologia do Hospital A.C. Camargo, com preenchimento da ficha padronizada de avaliação pré-anestésica (Anexo 2). Esta ficha, arquivada em prontuário, permitiu a aquisição de informações quanto ao uso de medicações, co-morbidades, exames laboratoriais e avaliação da classificação ASA (Classificação do risco anestésico, segundo a Sociedade Americana de Anestesiologistas) de maneira sistematizada.

Na data programada, os pacientes foram conduzidos à sala de operação com preparo intestinal prévio (preparo anterógrado com manitol a 20% e/ou preparo retrógrado com enterocisma de solução glicerinada a 12%), devidamente hidratados, com exames laboratoriais de controle disponíveis. Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral com intubação orotraqueal, com utilização de recursos de monitorização cardiológica, respiratória e hemodinâmicos necessários para condução de procedimentos cirúrgicos de grande porte, disponíveis no Hospital A.C. Camargo. Em todos os pacientes adquiriu-se acesso venoso central e pressão arterial média invasiva. Cuidados de posicionamento adequado, com equipamentos de proteção foram tomados. A sonda vesical de demora foi rotineiramente introduzida após a colocação dos campos estéreis.

Durante o procedimento, foram controlados os parâmetros hemodinâmicos, metabólicos, hematológicos, além do controle contínuo de temperatura através de termômetro esofágico.

Ao final da intervenção, todos os pacientes foram encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva, de maneira sistematizada. Cuidados clínicos foram estendidos ao período pós-operatório, acrescidos de analgesia adequada, suporte nutricional parenteral (quando previsto tempo de jejum prolongado) e profilaxia de trombose venosa profunda. Utilizou-se profilaxia antibiótica, por 24 a 48hs, com Cefoxitina 1g endovenoso a cada 6 horas, porém, mediante constatação de contaminação intra-operatória, foi utilizada antibioticoterapia com Ceftriaxona 1g endovenoso a cada 12 horas e Metronidazol 400mg endovenoso a cada 8 horas. Mediante suspeita de infecção instalada, a antibioticoterapia foi trocada empiricamente ou dirigida por resultado de culturas.

3.5 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

Os dados relativos ao procedimento de citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica foram armazenados prospectivamente de acordo com protocolo padronizado, iniciado em março de 2001 (Anexo 3). A partir da análise retrospectiva de prontuários armazenados no Serviço de Arquivo Médico (SAME), foram coletados os dados relativos à co-morbidades, exames laboratoriais, complicações e seguimento.

3.5.1 Extensão da disseminação peritoneal

Com a finalidade avaliar a extensão da disseminação peritoneal, utilizamos o cálculo do índice de câncer peritoneal (ICP), segundo padronização da literatura, onde a soma dos índices de tamanho das lesões em 13 regiões da cavidade peritoneal resulta no ICP, conforme apresentado no item 1.4 (mensuração da disseminação peritoneal das neoplasias), páginas 15 e 16 do capítulo de introdução.

3.5.2 Padrão de citorredução

Com a finalidade de avaliar o padrão de citorredução cirúrgica, foram utilizados o índice de citorredução (ICC) e o padrão de ressecção (R). A citorredução foi caracterizada segundo a remoção dos implantes peritoneais, incluindo a realização de peritonectomias setoriais ou totais, e a ressecção de órgãos e/ou estruturas macroscopicamente comprometidas, quando necessário para a aquisição de citorredução completa. Nas disseminações peritoneais advindas de pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal, a citorredução foi considerada ótima com a aquisição de CC₀ ou CC₁. Para a carcinomatose peritoneal originária de outras neoplasias, apenas a citorredução CC₀ foi considerada ótima, sendo estes os critérios para prosseguir com a etapa de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica após a fase de citorredução. A utilização de quimioterapia intraperitoneal nos pacientes com citorreduções CC₂ e CC₃ foi definida a critério do cirurgião com finalidade paliativa e representam situações de exceção.

Nos casos onde a disseminação peritoneal macroscópica era localizada, a cirurgia citorrredutora restringiu-se apenas a estas áreas, já que o objetivo era conseguir ressecção R_0 ou R_1 , exceto nos casos de tumores primários do peritônio. Foram realizados procedimentos de peritonectomia conforme necessário, como descrito no item 1.4 (mensuração da disseminação peritoneal das neoplasias), página 17 do capítulo de introdução.

3.6 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

A amostra foi composta por 99 pacientes do sexo feminino (72,8%) e 37 (27,2%) do sexo masculino. A idade média foi de 48,42 anos, com mediana de 49 anos (variação de 25 a 71 anos). Na Figura 4 observa-se a distribuição por idade.

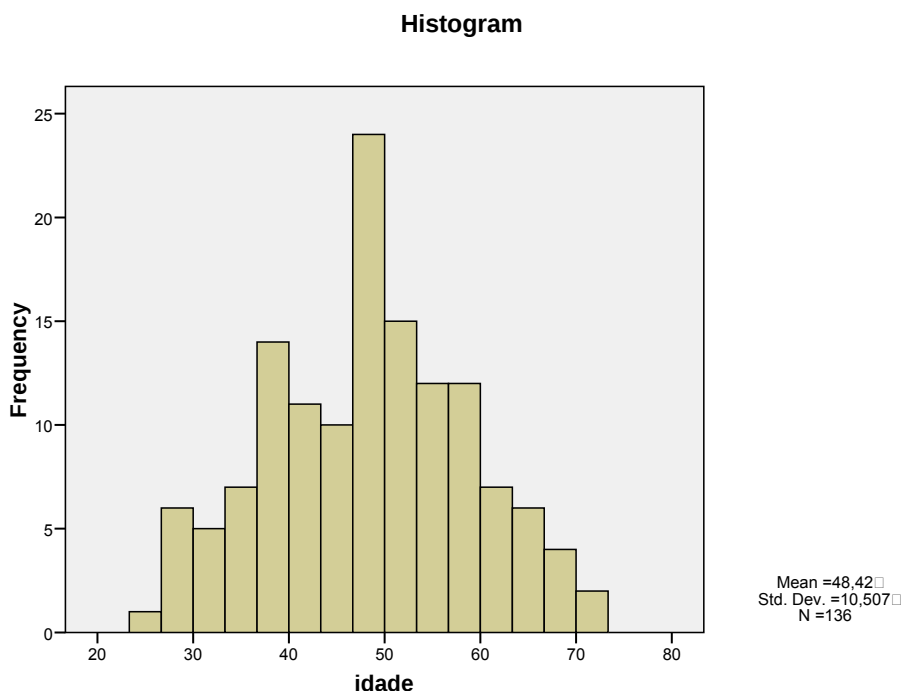


Figura 4 - Distribuição de idade.

Quanto à origem do tumor primário e histologia, 54 pacientes (39,7%) eram portadores de carcinomatose de origem em tumores primários do apêndice (43 adenocarcinomas e 11 pseudomixomas peritoneais), 43 (31,6%) em tumores primários do ovário (carcinomas), 22 (16,2%) em primários colorretais (adenocarcinomas) e 14 (10,3%) eram primários do peritônio (mesoteliomas). Mais 3 casos foram incluídos pela histologia de adenocarcinoma (duas neoplasias primárias de útero e uma neoplasia primária gástrica).

Quanto à realização de tratamentos prévios, 79 (58,1%) pacientes receberam quimioterapia sistêmica em tratamentos anteriores à intervenção de CC + QIPH, 62 (45,6%) eram operados com ressecção do sítio primário, 35 (25,7%) foram previamente submetidos a ressecções múltiplas, 35

(25,7%) realizaram vídeo-laparoscopia ou laparotomia com biópsia (sem procedimentos de ressecção) e apenas 4 (2,9%) não haviam se submetido a qualquer tipo de intervenção cirúrgica. Os dados clínicos encontram-se expressos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados clínicos de 128 pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasia.

Variável		N (%)
Idade	Mediana	49anos (25-71)
	Média	48,42anos
Gênero	Masculino	37 (27,2)
	Feminino	99 (72,8)
Sítio primário e histologia	Apêndice	
	- Pseudomixoma	11 (8,1)
	- Adenocarcinoma	43 (31,6)
	Peritônio	
	- Mesotelioma	14 (10,3)
	Colorretal	
	- Adenocarcinoma	22 (16,2)
	Ovário	
	- Adenocarcinoma	43 (31,6)
	Outros	
	- Adenocarcinoma	03 (2,2)
Tratamento prévio		
	- QT	
	Sim	79 (58,1)
	Não	57 (41,9)
- Manipulação cirúrgica	Não	04 (2,9)
	VLP/Laparotomia	35 (25,7)
	Ressecção primário	62 (45,6)
	Ressecções múltiplas	35 (25,7)
	Total	Casos/procedimentos
		136 (100%)

VLP: Vídeo-laparoscopia

Os esquemas de quimioterapia intraperitoneal foram escolhidos segundo a etiologia do tumor primário, sendo utilizados nas seguintes frequências: 1. Mitomicina C - dose $18\text{mg}/\text{m}^2$ no início da perfusão e $8\text{mg}/\text{m}^2$ aos 30 e 60 minutos após o início da perfusão (55,9%); 2. Mitomicina C - dose $10\text{mg}/\text{m}^2$ associada à Cisplatina - dose $50\text{mg}/\text{m}^2$ (28,7%); 3. Doxorrubicina – $15\text{mg}/\text{m}^2$ associada à Cisplatina – dose $50\text{mg}/\text{m}^2$ (13,2%); 4. Cisplatina - dose $50\text{mg}/\text{m}^2$ (1,5%); 5. Outros (0,7%). Foi considerada redução da dose em 33% de Mitomicina C, em pacientes previamente submetidos à quimioterapia intensa, função renal limítrofe ou idade acima de 60 anos. Também considerado redução de dose de Cisplatina a pacientes com exposição prolongada a Cisplatina ou Carboplatina.

3.7 METODOLOGIA UTILIZADA PARA AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITIVOS DE RISCO DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

A partir da revisão da literatura, elegemos escalas e índices a partir das quais foi possível a confecção de escores de classificação da condição clínica, do risco atribuído a variáveis cirúrgicas e da gravidade das complicações.

3.7.1 Escalas utilizadas para avaliação da condição clínica

A - Escala de Avaliação de Risco Anestésico da “American Society of Anesthesiologists” (ASA)

A escala de avaliação do risco cirúrgico, proposta em 1963 pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA), avalia a condição clínica do paciente. Para análise das complicações pós-operatórias, agrupamos os pacientes em dois grupos: 1 – ASA I e II; 2 – ASA III. Pacientes ASA IV foram considerados como critério de exclusão para realização do procedimento (Quadro 4).

Quadro 4 - Classificação ASA.

ASA I	Pacientes Saudáveis
ASA II	Doença sistêmica leve ou moderada
ASA III	Doença sistêmica grave limitando as atividades
ASA IV	Doença sistêmica incapacitante
ASA V	Paciente moribundo

B - de Karnofsky (KPS)

O *Performance Status* de Karnofsky (KPS), descrita em 1949 por KARNOFSKY e BURCHENAL, considera a capacidade de atividades do paciente relacionando com os sinais e sintomas que podem levar a incapacitação (Quadro 5).

Quadro 5 - *Performance Status* de Karnofsky.

100%	Normal, sem queixas, sem sinais de doença
90%	Capaz de atividade normal, poucos sinais ou sintomas de doença
80%	Atividade normal com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas
70%	Capaz de cuidar de si próprio, incapaz de atividade normal ou trabalho
60%	Necessidade de alguma ajuda, capaz de cuidar da maioria das necessidades próprias
50%	Frequentemente necessita de ajuda, necessita de atenção médica frequente
40%	Incapaz, necessita de cuidado especial e ajuda
30%	Gravemente incapaz, admissão hospitalar indicada mas sem risco de morte
20%	Muito doente, necessidade de admissão imediata e medidas de suporte ou tratamento
10%	Moribundo, rápida progressão para doença fatal
0%	Morte

Fonte: KARNOFSKY e BURCHENAL (1949).

C - Escala funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

OKEN et al. (1982), descreveram uma escala funcional, ECOG, também considerando a capacidade de atividades do paciente relacionando com os sinais e sintomas que podem levar a incapacitação (Quadro 6).

Quadro 6 - ECOG Performance Status*.

Grau	ECOG
0	Totalmente ativo, capaz de levar adiante todo o desempenho de pré-doença sem restrição
1	Restritos em atividade física extenuante, porém capazes de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária, por exemplo, o trabalho de casa e escritório
2	Ambulatorial e capaz de todos os autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho. Cerca de mais de 50% das horas de vigília
3	Capaz de autocuidado apenas limitado, confinado à cama ou cadeira mais de 50% das horas de vigília
4	Completamente desativado. Não pode exercer qualquer autocuidado. Totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Morto

Fonte: OKEN et al. (1982)

D - Índice ACE-27

Adult Co-morbidity Evaluation 27 (ACE-27) é um índice com 27 itens para avaliar co-morbidades em pacientes com câncer. A partir da avaliação dos sistemas é obtida uma pontuação geral: 1 – co-morbidade com comprometimento leve; 2 – co-morbidade com comprometimento moderado; 3 – co-morbidade com comprometimento severo, PICCIRILLO et al. (2004) (Quadro 7).

Quadro 7 - ACE - 27 (Adult Co-morbidity Evaluation 27).

Sistema Neurológico			
Grau 3 – Severo	Grau 2 – Moderado	Grau 1 – Leve	Observação
<i>Paralisia</i>			
☐ Paraplegia ou hemiplegia com necessidade de suporte às AVD	☐ Paraplegia ou hemiplegia que necessita de cadeira de rodas, com manutenção de algumas AVD	☐ Paraplegia ou hemiplegia, deambula com manutenção do auto-cuidado	
<i>Neuromuscular</i>			
☐ Esclerose múltipla, Parkinson, Miastenia Gravis, ou outras dças neuromusculares que necessitam suporte às AVDs	☐ Esclerose múltipla, Parkinson, Miastenia Gravis, ou outras dças neuromusculares, com limitações em algumas AVDs	☐ Esclerose múltipla, Parkinson, Miastenia Gravis, ou outras dças neuromusculares, com manutenção de todas as AVDs	
<i>Doença Mental</i>			
☐ Tentativa de Suicídio ☐ Esquizofrenia ativa	☐ Depressão maior ou distúrbio bipolar não controlado ☐ Esquizofrenia controlada com medicamentos	☐ Depressão maior ou distúrbio bipolar controlado	
Sistema Reumatológico			
<i>Doença Reumatológica</i>			
☐ Doença de tecido conectivo com falência de órgãos (renal, cardíaco, SNC)	☐ Doença de tecido conectivo com uso de esteróides ou imunossupressores	☐ Doença de tecido conectivo com uso de AINHs ou sem tto	
Sistema Imunológico			
<i>AIDS (não deve ser considerada comorbidade para sarcoma de Kaposi ou LNH)</i>			
☐ AIDS fulminante	☐ HIV+ com manifestação e CD4+<200/μL	☐ HIV+ assintomática ☐ HIV+ sem manifestação e CD4+>200/μL	

Cont/ Quadro 7

Neoplasia			
<i>Tumor sólido, incluindo melanoma (excluir CBC, CEC cutâneo, Carcinoma in-situ, Neoplasia intraepitelial)</i>			
☐ Câncer não controlado ☐ Câncer diagnosticado recentemente e ainda sem tratamento ☐ Tumor sólido metastático	☐ Qualquer tumor sólido sem metástases, diagnosticado e tratado < 5 anos	☐ Qualquer tumor sólido sem metástases, diagnosticado e tratado > 5 anos	
<i>Leucemia e Mieloma</i>			
☐ Recaída ☐ Doença não controlada	☐ Primeira remissão ou diagnóstico < 1 ano ☐ Terapia supressiva crônica	☐ Leucemia ou mieloma com primeira remissão > 1 ano	
<i>Linfoma</i>			
☐ Recaída	☐ Primeira remissão ou diagnóstico < 1 ano ☐ Terapia supressiva crônica	☐ Linfoma com primeira remissão > 1 ano	
Abuso de Substância			
Grau 3 – Severo	Grau 2 – Moderado	Grau 1 – Leve	Observação
<i>Álcool</i>			
☐ Delirium tremens	☐ Abuso de álcool com complicações sociais, comportamentais e/ou clínicas	☐ História de alcoolismo sem atividade atual	
<i>Drogas ilícitas</i>			
☐ Síndrome de abstinência aguda	☐ Abuso de substâncias com complicações sociais, comportamentais e/ou clínicas	☐ História de abuso de substância sem atividade atual	
Peso Corporal			
<i>Obesidade</i>			
Sem comorbidade relevante neste grau	☐ Obesidade mórbida (IMC ≥38)	Sem comorbidade relevante neste grau	
Pontuação Geral de Comorbidade			

Para classificação da amostra em relação à escala ACE-27, excluímos a categoria neoplasia, uma vez que todos os casos de carcinomatose peritoneal seriam classificados como câncer não controlado, tumor sólido metastático ou câncer diagnosticado recentemente, ainda sem tratamento, classificando todos os casos como grau 3, co-morbidade com comprometimento severo. Por isso, consideramos como escala ACE-27 modificada. Para análise das complicações, agrupamos a escala ACE-27 em dois subgrupos, um sem co-morbidade e grau 1 (co-morbidade leve) e outro com co-morbidade moderada (grau 2) e co-morbidade severa ou grau 3.

3.7.2 Escalas utilizadas para avaliação do risco de complicações peri-operatórias

A - Escala POSSUM

A escala *Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM) foi descrita, originalmente, em 1991 por COPELAND et al., que desenvolveram um sistema de pontuação simples e objetivo para avaliação do risco de morbidade e mortalidade em cirurgia geral, com doze parâmetros fisiológicos e seis variáveis operatórias, chamado de POSSUM (Quadro 8).

Quadro 8 - Sistema POSSUM.

	Pontuação			
Variáveis	1	2	4	8
<i>Escala Fisiológica</i>				
Idade em anos	≤ 60	61-70	≥71	NA
Sinais cardíacos	Normal	Uso de drogas ou esteróides	Edema; warfarina	Aumento da pressão venosa jugular
Mudanças Cardíacas ao Raio-X	Normal	NA	Cardiomegalia limítrofe	Cardiomegalia
Sinais Respiratórios	Normal	Dispneia aos grandes esforços	Dispneia aos médios esforços	Dispneia em repouso
Mudanças Respiratórias ao Raio-X	Normal	DPOC leve	DPOC moderada	Qualquer outra mudança
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110-130	131-170 100-109	≥171 90-99	≤89
Pulso (batimentos/min)	50-80	81-100 40-49	101-120	≥121 ≥39
Pontuação Glasgow	15	12-14	9-11	≤8
Uréia (mmol/l)	<7,5	7,6-10	10,1-15	≥15
Sódio (mEq/l)	≥136	131-135	126-130	≤125
Potássio (mEq/l)	3,5-5	3,2-3,4 5,1-5,3	2,9-3,1 5,4-5,9	≤2,8 ≥6,0
Hemoglobina (g/dl)	13-16	11,5-12,9 16,1-17	10-11,4 17,1-18	≤9,9 ≥18,1
Leucócitos x 10 ¹² /l	4-10	10,1-20 3,1-3,9	≥ 20,1 ≤3	NA
ECG	Normal	NA	Fibrilação atrial (60-90)	Qualquer outra mudança
<i>Escala Cirúrgica</i>				
Porte cirúrgico	Menor	Intermediária	Grande	Complexa
Número de procedimentos cirúrgicos nos últimos 30 dias	1	NA	2	>2
Perda sanguínea na cirurgia (ml)	<100	101-500	501-999	>1000
Contaminação peritoneal	Nenhuma	Serosa	Pus	Conteúdo fecal livre, pus ou sangue
Câncer	Não	Tumor primário	Invasão linfonodal	Metástases
Tipo de procedimento	Eletivo		Emergência em <24h	Emergência em <2h

Fonte: COPELAND et al. (1991).

B - Escala Postoperative Morbidity Survey (PMS) – Bennett-Guerrero

BENNETT-GUERRERO et al. (1999), desenvolveram uma escala para avaliar o risco de complicações pós-operatória, em cirurgias eletivas e com hospitalização prolongada, chamada PMS (Quadro 9). Esta escala possui nove itens a serem avaliados. Para análise das complicações pós-operatórias, consideramos cada aparelho ou sistemas isoladamente (pulmonar, infeccioso, renal, gastrintestinal, cardiovascular, neurológico, hematológico, complicações de ferida e dor). O subgrupo dor foi excluído da análise de complicações devido ao fato de que todos os pacientes receberam opióides endovenosos ou regional no pós-operatório. Por isso, consideramos como PMS modificada (Quadro 9).

Quadro 9 - Postoperative Morbidity Survey – Bennett-Guerrero.

Tipo de Morbidade	
1. Pulmonar	<i>Requer suplemento de oxigênio ou outro suporte ventilatório (ventilação mecânica ou CPAP)</i>
2. Infeciosa	Uso atual de antibióticos ou temperatura de 38 graus nas últimas 24 horas
3. Renal	Presença de oligúria (500mL/d), aumento sérico de creatinina (>30% do valor pré-operatório) ou presença de SVD por uma razão não cirúrgica
4. Gastrointestinal	Incapacidade de tolerar dieta enteral (via oral ou SNE) por qualquer razão, incluindo náuseas, vômitos e distensão abdominal
5. Cardiovascular	Testes diagnósticos ou terapia dentro das últimas 24 horas: isquemia ou infarto do miocárdio, hipotensão (necessidade de drogas vasoativas ou reposição volêmica >200ml/h, arritmias atrial ou ventricular ou edema pulmonar cardiogênico
6. Neurológica	Presença de déficit focal, coma, confusão ou delirium
7. Sítio cirúrgico	Deiscência de ferida requerendo exploração cirúrgica e infecção de ferida operatória (saída de pus), com ou sem identificação do agente etiológico
8. Hematológica	Necessidade de transfusão nas últimas 24 horas: concentrado de hemáceas, plaquetas, plasma fresco congelado ou crioprecipitados
9. Dor	Dor na ferida operatória que necessite de opióides parenteral ou regional para o controle

3.7.3 Escalas de avaliação da gravidade das complicações peri-operatórias

A - “Common Toxicity Criteria” (National Cancer Institute – NCI)

A escala de complicações do NCI – *Common Toxicity Criteria*, classifica a morbidade de acordo com o aumento da gravidade: Grau I – auto-limitada; Grau II – requer tratamento medicamentoso; Grau III – requer intervenção invasiva, por exemplo, drenagem percutânea guiada por exame

de imagem; Grau IV – requer re-operações ou necessidade de UTI; Grau V - óbito (Quadro 10).

Quadro 10 - NCI – *Common Toxicity Criteria*.

1.	Complicações (NCI – CTC) – quando presente assinalar grupo e especificar toxicidade e grau – seguir tabela NCI CTC		
	Grupo	Toxicidade	Grau
	☐ Alergia/imunologia		
	☐ Audição		
	☐ Sangue/Medula óssea		
	☐ Cardiovascular – arritmia		
	☐ Cardiovascular – geral		
	☐ Coagulação		
	☐ Sintomas constitucionais		
	☐ Dermatológico		
	☐ Endócrino		
	☐ Gastrointestinal		
	☐ Hemorragia/Sangramento		
	☐ Hepatobiliar/Pâncreas		
	☐ Infecção		
	☐ Linfático		
	☐ Metabólico/Laboratorial		
	☐ Musculoesquelético		
	☐ Neurologia		
	☐ Ocular		
	☐ Dor		
	☐ Pulmonar		
	☐ Renal/genitourinário		
	☐ Cirurgia/lesão intraoperatória		
	☐ Vascular		

Fonte: Modificado de Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria. DCTD, NCI, DHHS. March (1998).

B - Pontuação de McPeck

A pontuação de McPeck determina o resultado pós-operatório caracterizando mortalidade, utilização de unidade de terapia intensiva e a duração da hospitalização. Aos valores atribuídos não são cumulativos, e a

pontuação é dada pela ocorrência mais grave. Para análise das complicações pós-operatórias dividimos em dois grupos: 1 – tempo de unidade de terapia intensiva; 2 – tempo de hospitalização, uma vez que todos os pacientes necessitaram de unidade de terapia intensiva pós-operatória, por se tratar de procedimento de alta complexidade (Quadro 11).

Quadro 11 - Pontuação de McPeck para o resultado da cirurgia.

Resultado	Pontuação	Observação
Óbito		
☐ Na sala operatória	1	
☐ Nos primeiros 30 dias após a cirurgia	2	
Paciente que recebeu alta:		O período de hospitalização na unidade de terapia intensiva e no hospital será calculado pela média de cada procedimento
☐ Necessitou de recuperação prolongada na unidade de terapia intensiva	4	
☐ Necessitou de recuperação na unidade de terapia intensiva	5	
☐ Período de hospitalização maior que sete dias além do padrão para o procedimento	7 8	
☐ Período de hospitalização menor que sete dias além do padrão para o procedimento	9	
☐ Período de hospitalização padrão para o procedimento		

Fonte: BAUHOFFER et al. (2006)

3.8 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO OS ASPECTOS DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O índice de câncer peritoneal (ICP) variou de 0 a 39, com média de 11,57 e mediana de 10. Quanto ao padrão de citorredução, conseguiu-se

citorredução CC0 em 93 procedimentos (68,4%), CC1 em 30 (22,1%), CC2 em 9 (6,6%) e CC3 em 4 (2,9%).

Em 62 procedimentos (45,6%) foram necessárias ressecções de víscera oca, em 63 (46,3%) realizou-se algum tipo de anastomose. O número de procedimentos de ressecção variou de 0 (zero) a 13, com média de 6,1.

Quanto à duração do procedimento (citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica), a média foi de 9,69 horas e a mediana de 9 horas (5,4 a 20,5 horas). Quanto à transfusão de hemoderivados, o número de unidades de concentrado de hemácias repostas durante o procedimento variou de 0 (zero) a 12, com média de 1,68 e mediana de 1,0 unidade. A reposição de plasma fresco congelado variou entre 0 (zero) e 9 unidades, com média de 0,94 e mediana de zero unidade. A reposição de cristalóides variou de 5 a 30 litros, com média de 11,76 e mediana de 11,0 litros.

O tempo de hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI) foi de 1 a 52 dias, com média de 3,47 e mediana de 2,0 dias. O tempo de hospitalização variou entre 5 e 85 dias, com média de 14,99 e mediana de 11 dias. A tabela 2 ilustra os dados cirúrgicos e de permanência hospitalar e em UTI, dos 136 procedimentos de CC e QIPH realizados.

Tabela 2 - Dados relativos aos 136 procedimentos de citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Variáveis cirúrgicas		Número(s)	(%)
PCI	Variação	0-39	-
	Média	11,5	-
	Mediana	10,0	-
ICC	CC0	93	68,4
	CC1	30	22,1
	CC2	09	6,6
	CC3	04	2,9
Tempo cirúrgico	Variação	4,5-20h	-
	Média	9,69h	-
	Mediana	9,0h	-
Número de procedimentos/cir.	Variação	0-13	-
	Média	6,10	-
	Mediana	6,0	-
Número de vísceras ressecadas	Variação	0-7	-
	Média	2,1	-
	Mediana	2,0	-
Ressecção víscera oca	Sim	62	45,6
	não	74	54,4
Anastomose intra-operatória	Nenhuma	73	53,7
	01	44	32,4
	02	16	11,8
	03	03	2,2
Concentrado hemácias	Variação	0-12U	-
	Média	1,68U	-
	Mediana	1,0U	-
Plasma fresco congelado	Variação	0-9U	-
	Média	0,94U	-
	Mediana	0,00U	-
Cristalóide	Variação	5-30l	-
	Média	11,7l	-
	Mediana	11,0l	-
Tempo de internação em UTI	Variação	1-52 dias	-
	Média	3,47 dias	-
	Mediana	2,0 dias	-
Tempo de hospitalização	Variação	5-85 dias	-
	Média	14,9 dias	-
	Mediana	11,0 dias	-
TOTAL	(casos)	136	100

3.9 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA A ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS, MORBIDADE E MORTALIDADE

Para análise das complicações, foram criados dois grupos: 1. ausência de complicação / complicações leves (grau 0 ou NCI: graus I e II); 2. Complicações graves (NCI: graus III, IV e V).

Dados clínicos, demográficos, laboratoriais (contidos nas escalas POSSUM e ACE-27 modificada), variáveis clínico-cirúrgicas (tratamento oncológico prévio, sítio do tumor primário, número de procedimentos de peritonectomias, ressecção de órgãos e anastomoses, índice de câncer peritoneal (ICP), índice de citorredução (ICC), duração do procedimento cirúrgico, ocorrência de complicações intra-operatórias, transfusão de sangue e hemoderivados, reposição volêmica intra-operatória) foram utilizados como variáveis independentes para definição de fatores capazes de predizer o risco de complicações pós-operatórias.

A morbidade pós-operatória foi definida como eventos adversos que ocorreram nos primeiros trinta dias após o procedimento cirúrgico. Utilizamos as escalas de classificação de morbidade pós-operatória *Postoperative Morbidity Survey* (PMS) por BENNETT-GUERRERO et al. (1999) e a escala de complicações *Common Toxicity Criteria* do NCI para definição dos eventos adversos.

A avaliação do resultado pós-operatório incluiu tempo de hospitalização (tempo em dias entre a cirurgia e a alta), utilização de terapia intensiva (UTI) e mortalidade.

A mortalidade operatória foi definida como a ocorrência de óbito durante o período de internação ou até 30 dias após o procedimento cirúrgico e foi avaliada pela Escala de McPeck. Mortalidade e morbidade pós-operatórias foram consideradas variáveis dependentes a serem analisadas.

Foram atualizados os dados do seguimento pós-operatório para avaliação das taxas de sobrevida mediana e sobrevida global, com finalidade de caracterização da amostra quanto à eficácia terapêutica. As taxas de sobrevida foram calculadas a partir da data da cirurgia até a data do último retorno no momento de coleta dos dados (última atualização: 15 de junho de 2011).

3.10 CRITÉRIOS ADOTADOS NA ELABORAÇÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram apresentados como média, mediana e porcentagem. A distribuição de frequência foi utilizada para caracterizar as variáveis categóricas e as medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (variação e desvio padrão) para as numéricas.

A avaliação das escalas ASA, POSSUM e ACE-27, na determinação da morbidade e resultado do tratamento foi calculada pela *Receiver Operator Characteristic* (ROC).

A análise univariada (teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas ou teste t para variáveis contínuas) foi utilizada para verificar a associação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes (morbidade pós-operatória – Bennett-Guerrero e NCI, e o score de McPeck), selecionando as variáveis para o modelo de regressão logística múltipla. Para a seleção das variáveis para a análise multivariada foi considerado valor de $p < 0,20$.

Os fatores preditivos de morbidade e mortalidade foram avaliados pelo modelo de regressão logística múltipla, comparando os índices ASA, POSSUM e ACE-27 através da curva ROC.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar as probabilidades de sobrevida e o teste de Log Rank aplicado para comparação entre as curvas. Significância estatística foi atribuída para valores de $p < 0.05$. A análise foi feita utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 17.0 (Chicago, IL).

4 RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DA ANÁLISE DE SOBREVIDA

Cento e trinta e seis (136) procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica foram realizados em 128 pacientes. Oito pacientes foram submetidos a um segundo procedimento para tratamento de recorrência peritoneal, diagnosticada na fase de seguimento, após a primeira intervenção.

Ao final da atualização dos dados, observamos os seguintes achados relativos à situação dos pacientes: vivos sem doença (n=73/128, 57%; 78 procedimentos); vivos com doença (n=14/128, 10,9%; 15 procedimentos); morte por câncer (n=35/128, 27,3%; 37 procedimentos); morte por outra causa (4/128; 3,1%); perdidos de vista (n=2/128; 1,5%).

A taxa de sobrevida câncer específica atuarial de 5 anos para os 128 pacientes foi de 72,6% e a taxa de sobrevida global atuarial de 5 anos de 67,9%, com 30,4% de óbitos (39 pacientes), com mediana de seguimento de 95,4 meses.

Segundo a etiologia do tumor primário, as taxas de sobrevida câncer específica e sobrevida global de 5 anos para os 54 portadores de pseudomixoma peritoneal e adenocarcinoma do apêndice (analisados em conjunto) foram iguais em 79,6% (43/54 procedimentos). O seguimento médio e mediano foi de 94,4 e 102,0 meses respectivamente (Figura 5).

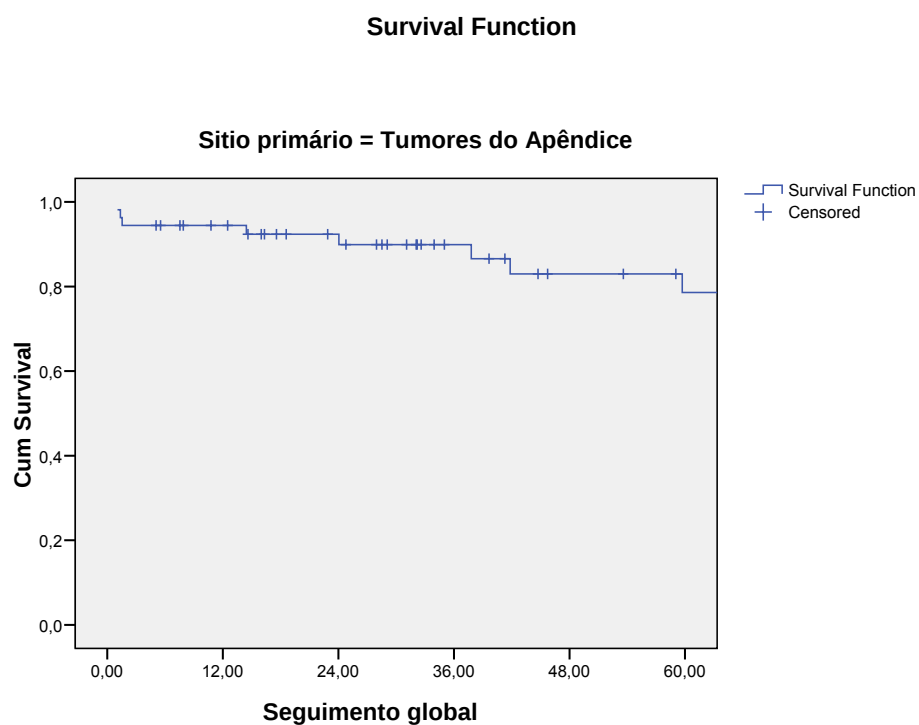


Figura 5 - Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal e adenocarcinoma do apêndice.

Para os 14 portadores de mesotelioma peritoneal, as taxas de sobrevida câncer específica e sobrevida global em 5 anos foram 78,6 e 78,6% respectivamente (11/14 procedimentos), com seguimento médio de 74,8 meses (Figura 6).

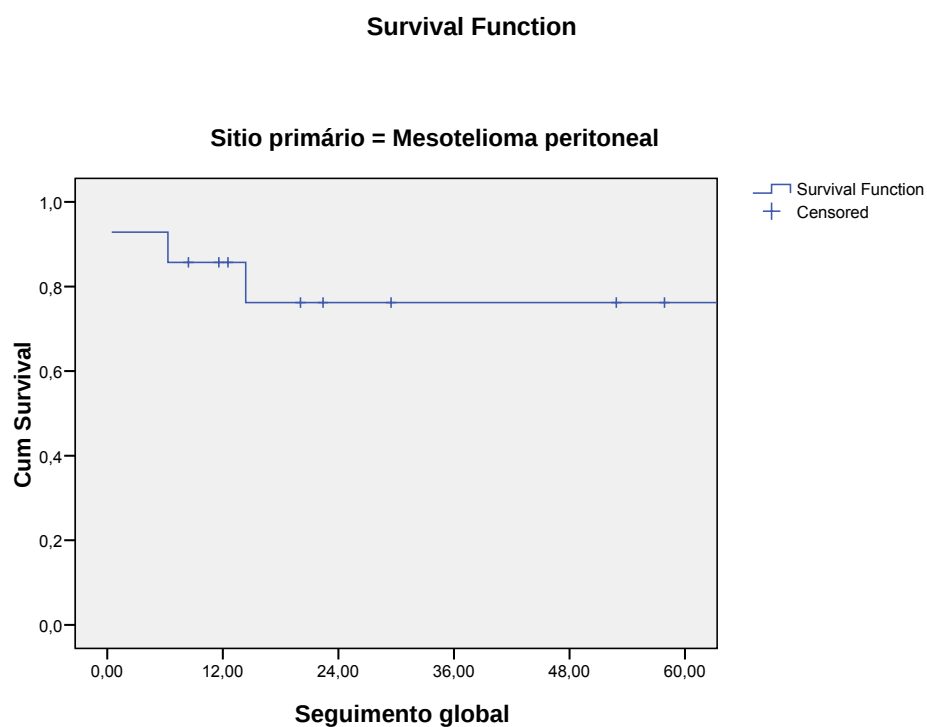


Figura 6 - Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de mesotelioma peritoneal.

Quando a etiologia do tumor primário foi colorretal as taxas de sobrevida câncer específica e sobrevida global de 5 anos foram 50,0 (11/22 procedimentos) e 36,4% (14/22 procedimentos) respectivamente. O tempo de seguimento mediano foi de 31,1 meses (Figura 7).

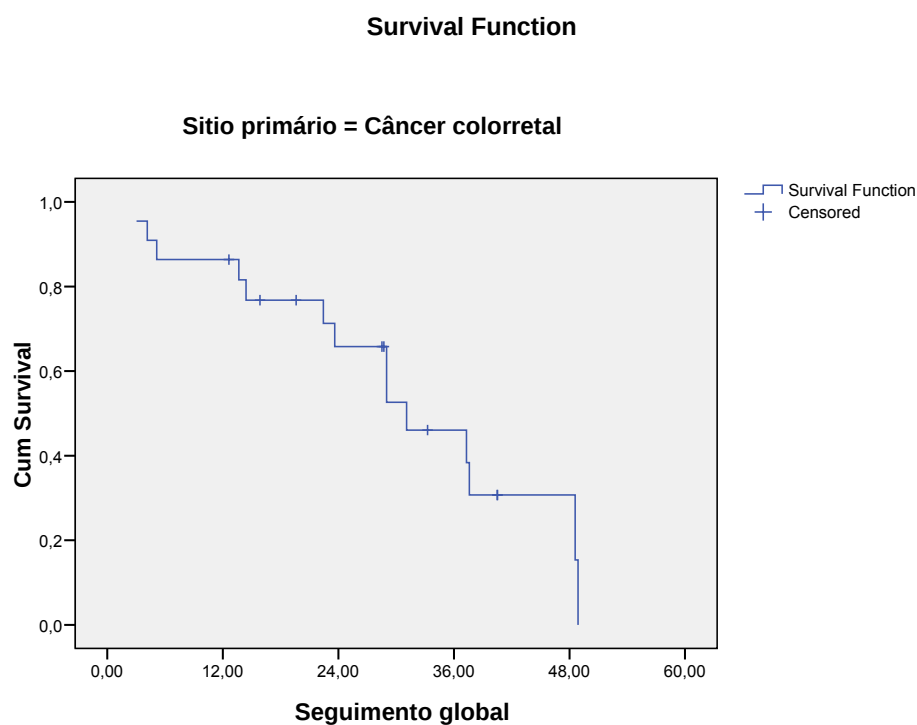


Figura 7 - Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de câncer colorretal.

Para os 43 portadores de disseminação peritoneal de origem ovariana, as taxas de sobrevida câncer específica e sobrevida global de 5 anos foram de 76,7 e 74,4% (33/44 e 32/44 procedimentos respectivamente). O tempo de seguimento mediano foi de 55,9 meses (Figura 8).

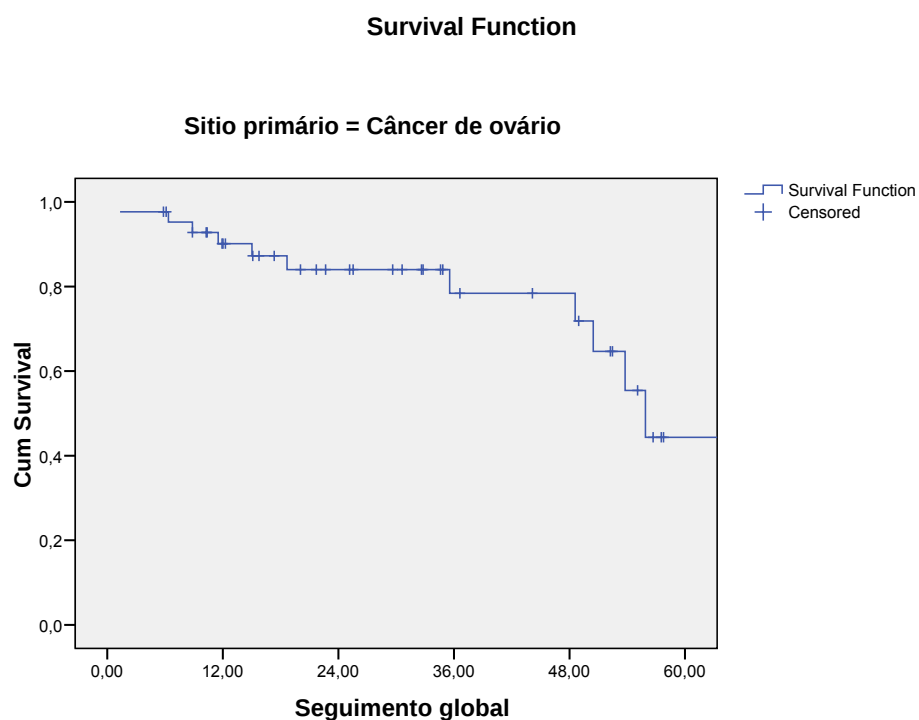


Figura 8 - Análise de sobrevida global em 5 anos para os pacientes portadores de câncer de ovário.

Não foram avaliados quanto à sobrevida os portadores de tumores primários de úraco e estômago.

A Figura 9 mostra a sobrevida global em comparação aos sítios primários.

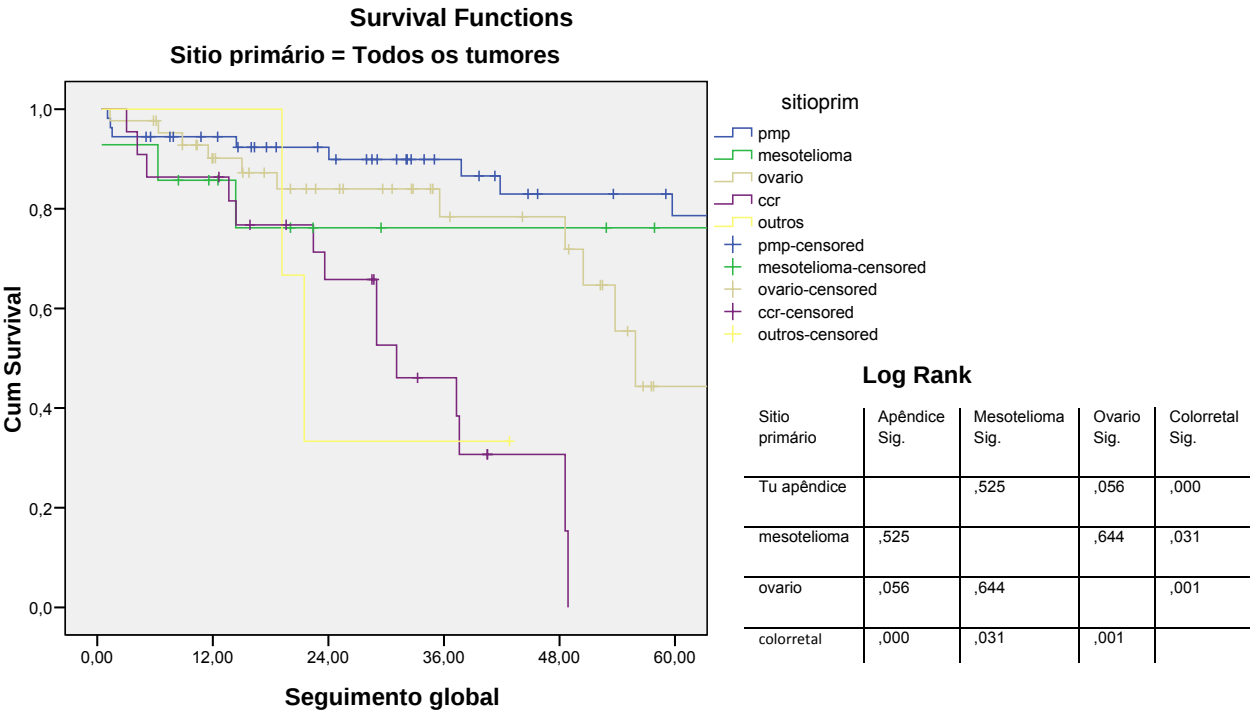


Figura 9 - Análise de sobrevida global em 5 anos para os 128 pacientes portadores de carcinomatose peritoneal.

Dos 128 pacientes, 59 cursaram com recorrência (incluindo os casos de citorredução CC2 e CC3). O sítio mais comum da recorrência foi à cavidade peritoneal (48 pacientes, 35%). Recidiva extra-peritoneal exclusiva ocorreu em 5 pacientes (3,6%). Outros 5 (3,6%) cursaram com recorrência peritoneal e extra-peritoneal. Quanto ao tratamento após o diagnóstico de recorrência, 35 pacientes receberam quimioterapia endovenosa, 8 foram submetidos a novo procedimento de citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, 8 realizaram cirurgia paliativa e 4 pacientes receberam tratamento de suporte.

4.2 RESULTADOS DA ANÁLISE DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Não se observou qualquer tipo de complicação pós-operatória em 33,8% dos procedimentos. Em 49,2% ocorreram complicações leves (graus I e II) e em 16,9% ocorreram complicações graves (graus III, IV e V), analisando pela escala de toxicidade do NCI. A taxa de mortalidade peri-operatória até 30 dias foi de 2,9% (4 casos). Não houve óbito intra-operatório.

4.2.1 Classificação na escalas de avaliação da condição clínica

Na classificação da Escala ASA, para os 136 procedimentos, em 16 situações os pacientes foram considerados ASA I (11,8%), em 113 ASA II (83,1%) e em 7 ASA III (5,1%).

Na avaliação de co-morbidades pelo Índice ACE-27 modificada (excluído o item neoplasia, conforme descrito anteriormente na metodologia), 98 situações foram classificadas como “Nenhuma severidade” (72,1%), 34 (25,0%) como “Severidade leve” e 4 (2,9%) como “Severidade moderada”. Todos os pacientes foram classificados como ECOG 0 e 1 e apresentaram KPS > 80%.

Tabela 3 - Dados das escalas ASA e ACE-27modificada, dos 136 procedimentos de CC e QIPH.

Variáveis (escalas)		Número(s)	(%)
ASA	ASA I	16	11,8
	ASA II	113	83,1
	ASA III	07	5,1
ACE-27	Grau 0	98	72,1
	Grau leve	34	25,0
	Grau moderado	04	2,9
TOTAL	(casos)	136	100

4.2.2 Classificação na escalas de avaliação do risco de complicações pós-operatórias

Quanto à pontuação na avaliação de risco de morbidade e mortalidade em cirurgia pela Escala POSSUM, foram encontrados os seguintes valores: “POSSUM-morbidade” (risco de morbidade expresso em %) – variação de 23,10 a 98,60 com média de 77,16 e mediana de 81,76; e “POSSUM-mortalidade” (risco de morte expresso em %) – variação de 0,9 a 52,4, com média de 10,89 e mediana de 9,24.

A Escala PMS foi dividida em nove tópicos para caracterização do tipo de complicação (pulmonar, infeccioso, renal, gastrintestinal, cardiovascular, neurológica, ferida operatória e hematológica e dor). A “sub-escala” dor foi excluída, uma vez que todos pacientes receberam analgesia com opióides.

Tabela 4 - Dados das escalas POSSUM e Bennett-Guerrero, dos 136 procedimentos de CC e QIPH.

<i>Variáveis</i>			<i>Números</i>	<i>(%)</i>
<i>(escalas)</i>				
POSSUM morbidade	Variação		-	23,1-98,6
	Média		-	77,1
	Mediana		-	81,7
POSSUM mortalidade	Variação		-	0,9-52,4
	Média		-	10,8
	Mediana		-	9,2
Bennett-Guerrero	Complicações			
	Pulmonar	Sim	15	11
		Não	121	89
	Infecciosa	Sim	31	22,8
		Não	105	77,2
	Renal	Sim	05	3,7
		Não	131	96,3
	Gastrintestinal	Sim	37	27,2
		Não	99	72,8
	Cardiovascular	Sim	12	8,8
		Não	124	91,2
	Neurológicas	Sim	01	0,7
		Não	135	99,3
	Hematológica	Sim	48	35,3
		Não	88	64,7
	Ferida operatória	Sim	09	6,6
		Não	127	93,4
TOTAL	(casos)	-	136	100

4.2.3 Classificação na escalas de avaliação da gravidade das complicações pós-operatórias

Na avaliação pela Escala de McPeck, relativa ao período de internação em UTI, 4 casos foram a óbito (2,9%), 31 casos (22,8%) tiveram permanência superior à média (3,4 dias) e em 101 casos (74,3%), o tempo de permanência foi inferior ou igual a 3 dias (74,3%). Com relação ao tempo de hospitalização, em 71,3% das internações o período de internação foi inferior à média de 14 dias.

Na avaliação pela Escala de Toxicidade do NCI, em 12 situações pós-operatórias (8,8%) os pacientes desenvolveram complicações Grau I, em 55 (40,4%) Grau II, em 11 (8,1%) Grau III, em 8 (5,9%) Grau IV e em 4 (2,9%) Grau V (óbito).

Tabela 5 - Dados sobre gravidade das complicações pós-operatórias avaliadas pelas Escala de McPeck e Escala de Toxicidade do NCI.

Variáveis e escalas		Números	(%)
UTI	Variação	1-52dias	-
	Média	3,4	-
	Mediana	2,0	-
Hospitalização	Variação	5-85dias	-
	Média	14,9	-
	Mediana	11,0	-
Óbito (<30 dias)	Sim	4	2,9
	Não	132	97,1
McPeck UTI	Óbito	04	2,9
	>=4 dias	31	22,8
	<=3 dias	101	74,3
McPeck hospitalar	>=21 dias	22	16,2
	15-20 dias	17	12,5
	<=14 dias	97	71,3
Complicações NCI	Grau 0	46	33,8
	Grau I	12	8,8
	Grau II	55	40,4
	Grau III	11	8,1
	Grau IV	8	5,9
	Grau V	4	2,9
TOTAL	(casos)	136	100

4.3 RESULTADO DA ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Para esta análise, confrontamos as variáveis independentes com as complicações avaliadas pelas Escalas de Toxicidade do NCI, Escala de gravidade de complicações pós-operatórias de McPeck e Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero (modificada).

4.3.1 Variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de Toxicidade do NCI

Na análise univariada (teste Qui-Quadrado para variáveis categóricas ou teste t para variáveis contínuas), as seguintes variáveis estiveram associadas à ocorrência de complicações graves pela Escala de Toxicidade do NCI: classificação ASA III na Escala ASA ($p<0,001$), “Severidade moderada” no Índice ACE-27modificada ($p<0,001$), pontuação na Escala “POSSUM-morbidade” ($p=0,031$), volume de cristalóide repostado no intra-operatório ($p=0,001$), duração da cirurgia ($p<0,001$) e valor do Índice de Câncer Peritoneal ($p=0,006$).

Tabela 6 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.

Variáveis		Complicações		P
		Grau 0-2	Grau 3-5	
Idade	Média	47,7	51,6	0,106
Sexo	Masculino	29(78,4%)	8(21,6%)	0,370
	Feminino	84(84,8%)	15(15,2%)	-
Neoplasia primária	Apêndice/MST	55(80,9%)	13(19,1%)	0,420
	CCR/outros	23(92,%)	2(8,0%)	-
	Ovário	35(81,4%)	8(18,6%)	-
Número de vísceras ressecadas	Casos	113	23	0,090
	Média	1,99	2,65	-
Vísceras ressecadas	<3	78(87,6%)	11(12,4%)	0,051
	=ou>3	35(74,5%)	12(25,5%)	-
Anastomose	Não	64(87,7%)	9(12,3%)	0,125
	Sim	49(77,8%)	14(22,2%)	-
QT prévia	Sim	63(79,7%)	16(20,3%)	0,221
	Não	50(87,7%)	7(12,3%)	-
ICP	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,006
	Média	10,7	15,7	-
Albumina	-	104(81,9%)	23(18,2%)	0,326
	Média	4,05	4,17	-
TAP pré-operatório	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,641
	Média	94,9	94,2	-
Ressecção víscera oca	Não	65(87,8%)	9(12,2%)	0,106
	Sim	48(77,4%)	14(22,6%)	-
Tempo cirúrgico	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,001
	Média	9,2h	11,8h	-
Concentrado Hemácias	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,077
	Média	1,44U	2,83U	-
Cristalóide	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,001
	Média	11,2l	14,5l	-
Escala ASA	ASA I e II	110(85,3%)	19(14,7%)	0,004
	ASA III	3(42,9%)	4(57,1%)	-
Escala ACE-27	Grau 0 e I	113(85,6%)	19(14,4%)	0,001
	Grau II	0(0%)	4(100%)	-
POSSUMmorbidade	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,031
	Média	75,9%	83,4%	-
POSSUMmortalidade	-	113(83,1%)	23(16,9%)	0,054
	Média	13,9%	9,8%	-

O modelo de regressão logística múltipla apresentou coeficiente de determinação de 0,211 com $p < 0,001$. As variáveis que permaneceram no modelo foram “duração da cirurgia” e “classificação na Escala ASA”.

Tabela 7 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	P
Tempo cirúrgico		1,297	1,113-1,512	0,001
Escala ASA	ASA I e II	1		
	ASA III	7,723	1,401-42,586	0,019

4.3.2 Associação entre a pontuação pela Escala de McPeck e a ocorrência de complicações medidas pela Escala de Toxicidade do NCI

Na análise univariada pelo teste Qui-Quadrado, houve associação entre a ocorrência de complicações graves (graus III, IV e V) e a pontuação pelas Escala McPeck-hospitalar e McPeck-UTI.

Tabela 8 - Análise da associação entre a pontuação pela Escala de McPeck e à ocorrência de complicações medidas pela Escala de Toxicidade do NCI.

Variáveis		Complicações		p
		Grau 0 - 2	Grau 3 - 5	
McPeck UTI	Óbito	0(0%)	4(100%)	<0,001
	>=4 dias	23(74,2%)	8(25,8%)	
	<=3 dias	90(89,1%)	11(10,9%)	
McPeeK hospitalar	>=21 dias	9(40,9%)	13(59,1%)	<0,001
	15-20 dias	10(58,8%)	7(41,2%)	
	<=14 dias	94(96,9%)	3(3,1%)	

4.3.3 Variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pós-operatórias medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero

Analisaremos as complicações separadamente nas seguintes categorias: pulmonar, infecciosa, renal, gastrointestinal, cardiovascular, neurológica, ferida operatória e hematológica.

A - Risco de complicações pulmonares

Ocorreram complicações pulmonares no pós-operatório de 15 dos 136 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (11%). Na análise univariada, as seguintes variáveis foram associadas à ocorrência de complicações pulmonares: manipulação cirúrgica prévia ($p=0,007$), valor do Índice de Câncer Peritoneal ($p<0,001$), duração da cirurgia ($p<0,001$), reposição de concentrado de hemácias ($p=0,016$), volume de cristalóide repostado no intra-operatório ($p<0,001$), classificação pela escala ASA (agrupamento) ($p=0,006$), classificação pelo Índice ACE-27 modificada ($p=0,001$), classificação pela Escala "POSSUM-morbidade" ($p=0,004$), classificação pela Escala "POSSUM-mortalidade" ($p=0,018$), números de procedimentos de peritonectomia ($p=0,001$), número de vísceras ressecadas ($p=0,002$), ressecção de víscera oca ($p=0,022$), ressecção visceral (agrupamento) ($p=0,006$) e número de anastomoses (agrupamento) ($p=0,022$).

Tabela 9 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pulmonares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variáveis	Bennett-Guerrero	Complicação Pulmonar		P
		Não	Sim	
		121(88,9%)	15(11,1)	
Idade	Média	47,9	52,1	0,147
Sexo	Masculino	29(78,4%)	8(21,6%)	0,016
	Feminino	92(92,9%)	7(7,1%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	56(82,4%)	12(17,6%)	0,048
	CCR/outros	24(96,0%)	1(4,0%)	
	Ovário	41(95,3%)	2(4,7%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	1,94	3,40	0,002
Número de proced. peritonietomias	Média	5,79	8,60	0,001
Vísceras ressecadas	<3	84(94,4%)	5(5,6%)	0,006
	=ou>3	37(78,7%)	10(21,3%)	
Número de anastomose	2 e 3	14(73,7%)	5(26,3%)	0,022
	0 e 1	107(91,5%)	10(8,5%)	
QT prévia	Sim	71(89,9%)	8(10,1%)	0,692
	Não	50(87,7%)	7(12,5%)	
Manipulação prévia	Não	3(75%)	1(25%)	0,007
	VLP/laparotomia	26(74,3%)	9(25,7%)	
	Ressecção tumor primário	58(93,5%)	4(6,5%)	
	Ressecções múltiplas	34(97,1%)	1(2,9%)	
ICP	Média	10,5	19,6	0,001
Albumina	Média	4,10	3,87	0,106
TAP pré-operatório	Média	95,1	92,8	0,372
Ressecção víscera oca	Sim	51(82,3%)	11(17,7%)	0,022
	Não	70(94,6%)	4(5,4%)	
Tempo cirúrgico	Média	9,3h	13,2h	0,001
Concentrado Hemácias	Média	1,41U	3,8U	0,016
Cristalóide	Média	11,2l	16,1l	0,001
Escala ASA	ASA I e II	117(90,7%)	12(9,3%)	0,006
	ASA III	4(57,1%)	3(42,9%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	120(90,9%)	12(9,1%)	0,001
	Grau II	1(25,0%)	3(75,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	75,8%	87,8%	0,004
POSSUMmortalidade	Média	9,7%	20,7%	0,018

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,323 com $p < 0,001$. As variáveis que permaneceram no modelo foram “duração da cirurgia” e “classificação na Escala ASA”.

Tabela 10 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações pulmonares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Tempo cirúrgico		1,463	1,208-1,771	0,001
Escala ASA	ASA I e II	1		
	ASA III	7,901	1,196-52,183	0,032

B - Risco de complicações infecciosas

Ocorreram complicações infecciosas no pós-operatório de 31 dos 136 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (22,8%). Na análise univariada, as seguintes variáveis foram associadas à ocorrência de complicações infecciosas: valor do Índice de Câncer Peritoneal ($p=0,001$), duração da cirurgia ($p < 0,001$), volume de cristalóide repostado no intra-operatório ($p=0,005$), reposição de concentrado de hemácias ($p=0,032$), ressecção de víscera oca ($p=0,005$), números de procedimentos de peritonectomia (0,001), ressecção visceral ($p=0,001$), ressecção visceral (agrupamento) ($p=0,007$), número de anastomoses (agrupamento) ($p=0,001$), classificação pela Escala “POSSUM-morbidade” ($p < 0,001$) e classificação pela Escala “POSSUM-mortalidade” ($p=0,017$).

Tabela 11 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações infecciosas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variáveis	Bennett-Guerrero	Complicação infecciosa		P
		Não	Sim	
Número de casos		105(77,2%)	31(22,8%)	
Idade	Média	48,7	47,3	0,536
Sexo	Masculino	26(70,3%)	11(29,7%)	0,239
	Feminino	79(79,8%)	20(20,2%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	52(76,5%)	16(23,5%)	0,934
	CCR/outros	20(80,0%)	5(20,0%)	
	Ovário	33(76,7%)	10(23,3%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	1,85	2,07	0,001
Número de proced. peritonectomias	Média	5,50	8,16	0,001
Vísceras ressecadas	<3	75(84,3%)	14(15,7%)	0,007
	=ou>3	30(63,8%)	17(36,2%)	
Número de anastomose	2 e 3	9(47,4%)	10(52,6%)	0,001
	0 e 1	96(82,1%)	21(17,9%)	
QT prévia	Sim	60(75,9%)	19(24,1%)	0,681
	Não	45(78,9%)	12(21,1%)	
Manipulação prévia	Não	4(100%)	0(0%)	0,580
	VLP/laparotomia	27(77,1%)	8(22,9%)	
	Ressecção do tumor primário	49(79,9%)	13(21%)	
	Ressecções múltiplas	25(71,4%)	10(28,6%)	
ICP	Média	10,3	15,9	0,001
Albumina	Média	4,07	4,08	0,873
TAP pré-operatório	Média	94,6	95,5	0,541
Ressecção víscera oca	Sim	41(66,1%)	21(33,9%)	0,005
	Não	64(86,5%)	10(13,5%)	
Tempo cirúrgico	Média	9,2h	11,4h	0,001
Concentrado Hemácias	Média	1,3U	2,7U	0,032
Cristalóide	Média	11,2l	13,6l	0,005
Escala ASA	ASA I e II	100(77,5%)	29(22,5%)	0,708
	ASA III	5(71,4%)	2(28,6%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	103(78%)	29(22%)	0,188
	Grau II	2(50,0%)	2(50,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	74,9%	84,8%	0,001
POSSUMmortalidade	Média	9,6%	15,3%	0,017

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,172 com $p < 0,001$. As variáveis que permaneceram no modelo foram “duração da cirurgia” e “número de anastomoses”.

Tabela 12 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações infecciosas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Tempo cirúrgico		1,212	1,044-1,406	0,011
Número de anastomose	0 – 1 anastomose	1		
	2 – 3 anastomose	3,066	1,014-9,271	0,047

C - Risco de complicações hematológicas

Ocorreram complicações hematológicas no pós-operatório de 48 dos 136 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (35,3%). Na análise univariada, estiveram relacionadas à ocorrência de complicações hematológicas as seguintes variáveis: duração da cirurgia ($p < 0,001$), valor do Índice de Câncer Peritoneal ($p = 0,002$), volume de cristalóide repostado no intra-operatório ($p = 0,002$), ressecção visceral (agrupamento) ($p = 0,041$), número de anastomoses (agrupamento) ($p = 0,001$), números de procedimentos de peritonectomia ($p = 0,020$) e ressecção visceral ($p = 0,034$).

Tabela 13 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações hematológicas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variáveis	Bennett-Guerrero	Complicação hematológica		P
		Não	Sim	
Número de casos		88(64,7%)	48(35,3%)	
Idade	Média	48,3	48,5	0,920
Sexo	Masculino	24(64,9%)	13(35,1%)	0,981
	Feminino	64(64,6%)	35(35,4%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	44(64,7%)	24(35,3%)	0,910
	CCR/outros	17(68,0%)	8(32,0%)	
	Ovário	27(62,8%)	16(37,2%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	1,88	2,52	0,034
Número de proced. peritonietomias	Média	5,66	6,92	0,020
Vísceras ressecadas	<3	63(70,8%)	26(29,2%)	0,041
	=ou>3	25(53,2%)	22(46,8%)	
Número de anastomose	2 e 3	6(31,6%)	13(68,4%)	0,001
	0 e 1	82(70,1%)	35(29,9%)	
QT prévia	Sim	50(63,3%)	29(36,7%)	0,684
	Não	38(66,7%)	19(33,3%)	
Manipulação prévia	Não	4(100%)	0(0%)	0,417
	VLP/laparotomia	21(60,0%)	14(40,0%)	
	Ressecção tumor primário	39(62,9%)	23(37,1%)	
	Ressecções múltiplas	24(68,6%)	11(31,4%)	
ICP	Média	10,0	14,4	0,002
Albumina	Média	4,09	4,03	0,498
TAP pré-operatório	Média	95,1	94,2	0,476
Ressecção víscera oca	Sim	36(58,1%)	26(41,9%)	0,138
	Não	52(70,3%)	22(29,7%)	
Tempo cirúrgico	Média	8,9h	11,1h	0,001
Concentrado Hemácias	Média	1,5U	2,0U	0,171
Cristalóide	Média	10,9l	13,2l	0,002
Escala ASA	ASA I e II	84(65,1%)	45(34,9%)	0,667
	ASA III	4(57,1%)	3(42,9%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	87(65,9%)	45(34,1%)	0,092
	Grau II	1(25,0%)	3(75,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	75,7%	79,7%	0,142
POSSUMmortalidade	Média	10,7%	11,2%	0,744

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,160 com $p < 0,001$. A variável que permaneceu no modelo foi “duração da cirurgia”.

Tabela 14 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações hematológicas medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variável	OR	IC95%/Exp(B)	p
Tempo cirúrgico	1,307	1,134-1,506	0,001

D - Risco de complicações cardiovasculares

Ocorreram complicações cardiovasculares no pós-operatório de 12 dos 136 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (8,8%). Na análise univariada, as variáveis associadas à ocorrência de complicações cardiovasculares foram: idade ($p < 0,001$), classificação pelo Índice ACE-27 modificada ($p = 0,001$), classificação pela Escala ASA (agrupamento) ($p = 0,001$) e classificação pela Escala “POSSUM-mortalidade”.

Tabela 15 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações cardiovasculares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variáveis	Bennett-Guerrero	Complicação cardiovascular		P
		Não	Sim	
Número de casos		124(91,2%)	12(8,8%)	
Idade	Média	47,5	58,3	0,001
Sexo	Masculino	32(86,5%)	5(13,5%)	0,238
	Feminino	92(92,9%)	7(7,1%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	61(89,7%)	7(10,3%)	0,824
	CCR/outros	23(92,0%)	2(8,0%)	
	Ovário	40(93,0%)	3(7,0%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	2,11	2,00	0,828
Número de proced. peritonietomias	Média	6,10	6,17	0,940
Vísceras ressecadas	<3	81(91,0%)	8(9,0%)	0,926
	=ou>3	43(91,5%)	4(8,5%)	
Número de anastomose	2 e 3	16(84,2%)	3(15,8%)	0,248
	0 e 1	108(92,3%)	9(7,7%)	
QT prévia	Sim	72(91,1%)	7(8,9%)	0,986
	Não	52(91,2%)	5(8,8%)	
Manipulação prévia	Não	3(75,0%)	1(25,0%)	0,345
	VLP/laparotomia	34(97,1%)	1(2,9%)	
	Ressecção tumor primário	55(88,7%)	7(11,3%)	
	Ressecções múltiplas	32(91,4%)	3(8,6%)	
ICP	Média	11,5	12,3	0,729
Albumina	Média	4,06	4,19	0,406
TAP pré-operatório	Média	94,7	95,7	0,667
Ressecção víscera oca	Sim	55(88,7%)	7(11,3%)	0,353
	Não	69(93,2%)	5(6,8%)	
Tempo cirúrgico	Média	9,6h	10,2h	0,550
Concentrado Hemácias	Média	1,6U	24,U	0,243
Cristalóide	Média	11,5l	14,0l	0,056
Escala ASA	ASA I e II	120(93%)	9(7,0%)	0,001
	ASA III	4(57,1%)	3(42,9%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	123(93,2%)	9(6,8%)	0,001
	Grau II	1(25,0%)	3(75,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	76,8%	81,0%	0,360
POSSUMmortalidade	Média	10,4%	16,3%	0,026

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,279 com $p < 0,001$. As variáveis que permaneceram no modelo foram “idade” e classificação pelo Índice ACE-27 modificada (agrupado).

Tabela 16 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações cardiovasculares medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Idade		1,099	1,020-1,184	0,013
Escala ACE-27	Grau 0e1	1		
	Grau 2	19,817	1,284-305,740	0,032

E - Risco de complicações da ferida operatória

Ocorreram complicações cardiovasculares no pós-operatório de 9 dos 136 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (6,6%). Na análise univariada, estiveram relacionadas à ocorrência de complicações da ferida operatória as seguintes variáveis: duração da cirurgia ($p=0,039$), classificação pela Escala “POSSUM-morbidade” ($p=0,001$), classificação pela Escala “POSSUM-mortalidade” ($p=0,011$), volume de reposição de concentrado de hemácias ($p=0,010$), números de anastomoses (agrupamento) ($p=0,006$) e número de vísceras ressecadas (agrupamento) ($p=0,036$).

Tabela 17 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações da ferida operatória medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variáveis	Bennett-Guerrero	Complicação ferida operatória		P
		Não	Sim	
Número de casos		127(93,4%)	9(6,6%)	
Idade	Média	48,3	49,9	0,066
Sexo	Masculino	35(94,6%)	2(5,4%)	0,728
	Feminino	92(92,9%)	7(7,1%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	64(94,1%)	4(5,9%)	0,930
	CCR/outros	23(92,0%)	2(8,0%)	
	Ovário	40(93,0%)	3(7,0%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	2,03	3,11	0,666
Número de proced. peritonectomias	Média	5,98	7,78	0,086
Vísceras ressecadas	<3	86(96,6%)	3(3,4%)	0,036
	=ou>3	41(87,2%)	6(12,8%)	
Número de anastomose	2 e 3	15(78,9%)	4(21,1%)	0,006
	0 e 1	112(95,7%)	5(4,3%)	
QT prévia	Sim	75(94,9%)	4(5,1%)	0,391
	Não	52(91,2%)	5(8,8%)	
Manipulação prévia	Não	4(100%)	0(0%)	0,793
	VLP/laparotomia	32(91,4%)	3(8,6%)	
	Ressecção tumor primário	59(95,2%)	3(4,8%)	
	Ressecções múltiplas	32(91,4%)	3(8,6%)	
ICP	Média	11,4	14,4	0,266
Albumina	Média	4,09	3,74	0,222
TAP pré-operatório	Média	95,0	92,0	0,446
Ressecção víscera oca	Sim	56(90,3%)	6(9,7%)	0,189
	Não	71(95,9%)	3(4,1%)	
Tempo cirúrgico	Média	9,5h	11,6h	0,039
Concentrado Hemácias	Média	1,5U	3,6,U	0,010
Cristalóide	Média	11,6l	14,4l	0,055
Escala ASA	ASA I e II	121(93,8%)	8(6,1%)	0,402
	ASA III	6(85,7%)	1(14,3%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	124(93,9%)	8(6,1%)	0,133
	Grau II	3(75,0%)	1(25,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	76,4%	88,1%	0,001
POSSUMmortalidade	Média	10,4%	18,1%	0,011

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,101 com $p < 0,001$. A variável que permaneceu no modelo foi “número de anastomoses” (agrupamento).

Tabela 18 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações da ferida operatória medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Número de anastomoses	0 e 1	1		
	2 e 3	5,973	1,442-24,735	0,014

F - Risco de complicações gastrointestinais

Ocorreram complicações gastrointestinais no pós-operatório de 37 dos 136 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (27,2%). Não encontramos variáveis associadas à ocorrência de complicações gastrintestinais com significado estatístico.

G - Risco de complicação renais

Ocorreram complicações renais no pós-operatório de 5 dos 136 procedimentos de citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (3,7%). Na análise univariada, estiveram associadas à ocorrência de complicações renais as seguintes variáveis: classificação pela Escala ASA (agrupamento) ($p < 0,001$) e classificação pelo Índice ACE-27 modificada (agrupamento) ($p < 0,001$).

Tabela 19 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações renais medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variáveis	Bennett-Guerrero	Complicação renal		P
		Não	Sim	
Número de casos		131(96,3%)	5(3,7%)	
Idade	Média	48,3	51,8	0,558
Sexo	Masculino	36(97,3%)	1(2,7%)	0,713
	Feminino	95(96,0%)	4(4,0%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	66(97,1%)	2(2,9%)	0,325
	CCR/outros	25(100%)	0(0,0%)	
	Ovário	40(93,0%)	3(7,0%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	2,1	2,2	0,897
Número de proced. peritonectomias	Média	6,07	7,0	0,694
Vísceras ressecadas	<3	86(96,6%)	3(3,4%)	0,795
	=ou>3	45(95,7%)	2(4,3%)	
Número de anastomose	2 e 3	17(89,5%)	2(10,5%)	0,088
	0 e 1	114(97,4%)	3(2,6%)	
QT prévia	Sim	76(96,2%)	3(3,8%)	0,930
	Não	55(96,5%)	2(3,5%)	
Manipulação prévia	Não	4(100%)	0(0%)	0,866
	VLP/laparotomia	34(97,1%)	1(2,9%)	
	Ressecção tumor primário	59(95,2%)	3(4,8%)	
	Ressecções múltiplas	34(97,1%)	1(2,9%)	
ICP	Média	11,3	16,8	0,458
Albumina	Média	4,08	3,92	0,495
TAP pré-operatório	Média	95,1	98,6	0,288
Ressecção víscera oca	Sim	60(96,8%)	2(3,2%)	0,799
	Não	71(95,9%)	3(4,1%)	
Tempo cirúrgico	Média	9,6h	10,9h	0,595
Concentrado Hemácias	Média	1,6U	3,4U	0,476
Cristalóide	Média	11,6l	14,9l	0,474
Escala ASA	ASA I e II	126(97,7%)	3(2,3%)	0,001
	ASA III	5(71,4%)	2(28,6%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	129(97,7%)	3(2,3%)	0,001
	Grau II	2(50,0%)	2(50,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	77,2%	76,2%	0,883
POSSUMmortalidade	Média	10,6%	17,2%	0,482

Na análise multivariada, o modelo de regressão logística múltipla apresentou coeficiente de determinação de 0,159 com $p < 0,001$. A variável que permaneceu no modelo foi a “classificação pela Escala ASA (agrupamento).

Tabela 20 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas à ocorrência de complicações renais medidas pela Escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Escala ASA	ASA I e II	1		
	ASA III	16,800	2,274-124,136	0,006

H - Risco de complicação neurológica

Ocorreu complicação neurológica no pós-operatório de 1 dos 136 procedimentos de citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (0,7%). Não houve evento suficiente para a análise.

4.3.4 Variáveis independentes associadas ao risco de complicações medidas pela Pontuação de McPeck-UTI

Adequamos a escala de “McPeck-UTI” em dois grupos, excluindo os casos de óbitos (4), para possíveis avaliações na análise univariada e aplicação do modelo de regressão logística (Tabela 21).

Tabela 21 - Escala de McPeck-UTI segundo a média de permanência em UTI.

Variável		Casos	(%)
McPeck UTI	>4 dias	31	23,5
	=<3 dias	101	76,5
Total		132	100

OBS: excluídos os casos de óbito

Na análise univariada, estiveram relacionadas ao tempo de permanência em UTI pelos parâmetros da Escala de McPeck-UTI as seguintes variáveis: idade ($p=0,005$), duração da cirurgia ($p<0,001$), reposição de concentrado de hemácias ($p<0,001$), reposição volêmica de cristalóide no intra-operatório ($p<0,001$), classificação na Escala “POSSUM-morbidade” ($p=0,014$), classificação na Escala “POSSUM-mortalidade” ($p=0,007$), número de procedimentos de peritonectomia ($p=0,017$) e número de vísceras ressecadas (agrupamento) ($p=0,010$).

Tabela 22 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas ao tempo de permanência em UTI avaliada pela Escala de McPeck-UTI.

Variáveis		McPeck UTI		P
		>4dias	=<3dias	
Idade	Média	52,7anos	46,8anos	0,005
Sexo	Masculino	6(17,1%)	29(82,9%)	0,345
	Feminino	25(25,8%)	72(74,2%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	14(21,9%)	50(78,1%)	0,694
	CCR/outros	5(20,0%)	20(80,0%)	
	Ovário	12(27,9%)	31(76,5%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	2,65	1,85	0,021
Número de proced. peritonietomias	Média	7,06	5,62	0,017
Vísceras ressecadas	<3	15(16,9%)	74(83,1%)	0,010
	=ou>3	16(37,2%)	27(62,8%)	
Número de anastomose	2 e 3	18(30,5%)	41(69,5%)	0,087
	0 e 1	13(17,8%)	60(82,2%)	
QT prévia	Sim	22(28,2%)	56(71,8%)	0,124
	Não	9(16,7%)	45(83,3%)	
ICP	Média	12,7	10,7	0,208
Albumina	Média	3,92	4,11	0,070
TAP pré-operatório	Média	94,6	95,2	0,709
Ressecção víscera oca	Sim	18(31,0%)	40(69,0%)	0,070
	Não	13(17,6%)	61(82,4%)	
Tempo cirúrgico	Média	11,7h	8,8h	0,001
Concentrado Hemácias	Média	2,81U	1,15U	0,001
Cristalóide	Média	14,4l	10,6l	0,001
Escala ASA	ASA I e II	30(23,6%)	97(76,4%)	0,851
	ASA III	1(20,0%)	4(80,0%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	30(23,1%)	100(76,9%)	0,373
	Grau II	1(50,0%)	1(50,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	82,5%	74,9%	0,014
POSSUMmortalidade	Média	13,9%	9,8%	0,007

*4 óbitos exclusivos

O modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,328 com valor de $p < 0,001$. As variáveis que permaneceram no modelo foram “duração da cirurgia” e “idade”.

Tabela 23 - Análise (multivariada) de variáveis independentes associadas ao tempo de permanência em UTI avaliada pela Escala de McPeek-UTI.

Variável	OR	IC95%/Exp(B)	p
Tempo cirúrgico	1,490	1,234-1,800	0,001
Idade	1,065	1,015-1,117	0,011

4.3.5 Variáveis independentes associadas ao risco de complicações medidas pela Pontuação de McPeek-hospitalar

Nesta análise incluímos, junto às variáveis independentes, as escalas de avaliação de complicações pós-operatórias de Bennett-Guerrero e Escala de Toxicidade do NCI. Agrupamos a escala de McPeek-hospitalar em dois grupos para viabilizar a análise estatística e regressão logística múltipla, com base na média do período de hospitalização de 14 dias (Tabela 24).

Tabela 24 - Escala de McPeek-hospitalar segundo a média de permanência hospitalar.

Variável	Casos	(%)
McPeek hospitalar		
>14 dias	39	28,7
=<14 dias	97	71,3
Total	136	100

Na análise univariada, estiveram associadas ao tempo de permanência hospitalar pelos parâmetros da Escala de McPeek-hospitalar

as seguintes variáveis: valor do Índice de Câncer Peritoneal ($p<0,001$); número de vísceras ressecadas ($p=0,013$); ressecção visceral (agrupamento) ($p=0,028$); número de procedimentos de peritonectomia ($p=0,002$); número de anastomoses (agrupamento) ($p=0,003$); duração da cirurgia ($p<0,001$); reposição de concentrado de hemácias ($p=0,004$); classificação pelo Índice ACE-27 modificada (agrupamento) ($p=0,001$); classificação pela Escala ASA ($p=0,010$); volume de reposição de cristalóide no intra-operatório ($p=0,001$); classificação pela Escala “POSSUM-morbidade” ($p=0,001$); classificação pela Escala “POSSUM-mortalidade” ($p=0,002$); classificação pela Escala Bennett-Guerrero, sub-escalas complicação pulmonar ($p<0,001$), complicação infecciosa ($p<0,001$), complicação renal ($0,001$), complicação hematológica ($0,001$), complicação gastrointestinal ($p=0,022$), complicação de ferida operatória ($p=0,001$) e; complicações graves pelo Escala de Toxicidade do NCI ($p=0,001$).

Tabela 25 - Análise (univariada) de variáveis independentes associadas ao tempo de permanência hospitalar avaliado pela Escala de McPeek-hospitalar.

Variáveis		McPeek hospitalar		P
McPeek hospitalar		<14 dias	>14 dias	
Idade	Média	47,9anos	49,5anos	0,444
Sexo	Masculino	23(62,2%)	14(37,8%)	0,149
	Feminino	74(74,7%)	25(25,3%)	
Neoplasia primária	Apêndice/MST	48(70,6%)	20(29,4%)	0,838
	CCR/outros	17(68,0%)	8(32,0%)	
	Ovário	32(74,4%)	11(25,6%)	
Número de vísceras ressecadas	Média	1,85	2,74	0,013
Número de proced. peritonectomias	Média	5,51	7,59	0,002
Vísceras ressecadas	<3	69(77,5%)	20(22,5%)	0,028
	=ou>3	28(59,6%)	19(40,4%)	
Número de anastomose	2 e 3	37(52,7%)	26(41,3%)	0,003
	0 e 1	60(82,2%)	13(17,8%)	
QT prévia	Sim	54(68,4%)	25(31,6%)	0,367
	Não	43(75,4%)	14(24,6%)	
ICP	Média	10,0	15,4	0,001
Albumina	Média	4,10	3,99	0,289
TAP pré-operatório	Média	95,3	93,5	0,174
Ressecção víscera oca	Sim	36(58,1%)	26(41,9%)	0,002
	Não	61(82,46%)	13(17,6%)	
Tempo cirúrgico	Média	8,9h	11,6h	0,001
Concentrado Hemácias	Média	1,23U	2,79U	0,004
Cristalóide	Média	10,9l	13,7l	0,001
Escala ASA	ASA I e II	95(73,6%)	34(26,4%)	0,010
	ASA III	2(28,6%)	5(71,4%)	
Escala ACE-27	Grau 0 e I	97(73,5%)	35(26,5%)	0,001
	Grau II	0(0,0%)	4(100,0%)	
POSSUMmorbidade	Média	74,4%	84,1%	0,001
POSSUMmortalidade	Média	9,1%	15,4%	0,002
Benett-Guerrero	Complicações			
Pulmonar	Sim	4(26,7)	11(73,3%)	0,001
	Não	93(76,9)	28(23,3%)	
Infecciosa	Sim	7(22,6%)	24(77,4)	0,001
	Não	90(85,7%)	15(14,3%)	
Renal	Sim	0(0,0%)	5(100%)	0,001
	Não	97(74%)	34(26,0%)	

Cont/ Tabela 25

Gastrointestinal	Sim	21(56,8%)	16(43,2%)	0,022
	Não	76(76,8%)	23(23,2)	
Cardiovascular	Sim	6(50,0%)	6(50,0%)	0,087
	Não	91(73,4%)	33(26,6%)	
Neurológicas	Sim	0(0%)	1(100%)	0,113
	Não	97(71,9%)	38(28,1%)	
Hematológica	Sim	25(52,1%)	23(47,9%)	0,001
	Não	72(81,8%)	16(18,2%)	
Ferida operatória	Sim	2(22,2%)	7(77,8%)	0,001
		95(74,8%)	32(25,2)	
NCI	Complicações			0,001
	Grau 0-II	94(83,2%)	19(16,8%)	
	Grau III-V	3(13%)	20(87,0%)	

Nesta análise, incluímos as escalas de complicações de Benett-Guerrero e NCI. O modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,595, e foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$). As variáveis que permaneceram no modelo foram duração da cirurgia, classificação pela Escala de Benett-Guerrero subescalas complicações infecciosa, hematológica e gastrointestinal, e classificação pela Escala ASA (agrupamento).

Tabela 26 - Análise (multivariada) de variáveis independentes, com complicações, associadas ao tempo de permanência hospitalar avaliado pela Escala de McPeck-hospitalar.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Tempo cirúrgico		1,241	1,047-1,471	0,013
Escala ASA	ASA I e II	1		
	ASA III	22,157	2,523-194,613	0,015
B-G infectologia		27,460	7,811-96,550	0,001
B-G gastrintestinal		3,290	1,084-9,989	0,036
B-G hematologia		4,424	1,376-14,225	0,013

Em outra análise, excluimos as escalas de complicações pós-operatórias. O modelo de regressão logística múltipla apresentou um coeficiente de determinação de 0,270 com $p < 0,001$. As variáveis que permaneceram no modelo foram “duração da cirurgia” e “classificação na Escala ASA” (agrupamento).

Tabela 27 - Análise (multivariada) de variáveis independentes, sem complicações, associadas ao tempo de permanência hospitalar avaliado pela Escala de McPeck-hospitalar.

Variável		OR	IC95%/Exp(B)	p
Tempo cirúrgico		1,402	1,194-1,645	0,001
Escala ASA	ASA I e II	1		
	ASA III	7,582	1,180-48,731	0,033

4.4 ANÁLISE DOS FATORES PREDITIVOS DE MORBIDADE E MORTALIDADE AVALIADOS PELO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA, COMPARANDO OS ÍNDICES ASA, POSSUM E ACE-27 ATRAVÉS DE CURVA ROC

As Tabelas e Figuras demonstram a avaliação da probabilidade de complicações graves (Graus III, IV e V – NCI) em cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pela Escala ASA, Índice ACE-27 modificado e Escala POSSUM, através de comparações pelas Curvas ROC.

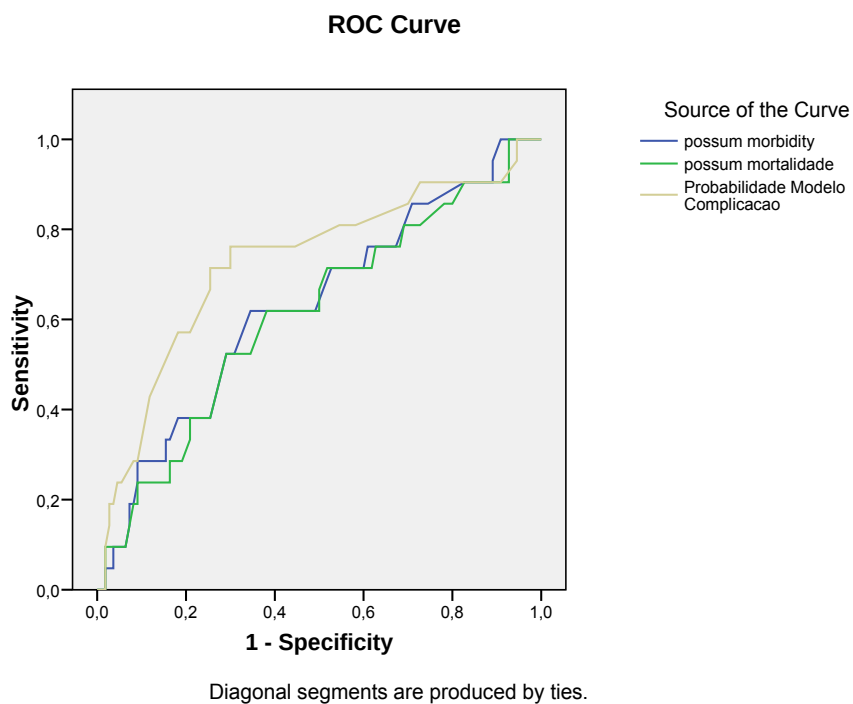


Figura 10 - Probabilidade de complicações graves pela Escala POSSUM: Curva ROC.

Tabela 28 - Probabilidade de complicações graves (NCI) pela Escala POSSUM: curva ROC.

Variáveis	Área	IC-95%	p
POSSUM morbidade	0,631	0,498-0,763	0,058
POSSUM mortalidade	0,613	0,478-0,748	0,102
Probabilidade complicação	0,729	0,598-0,859	0,001

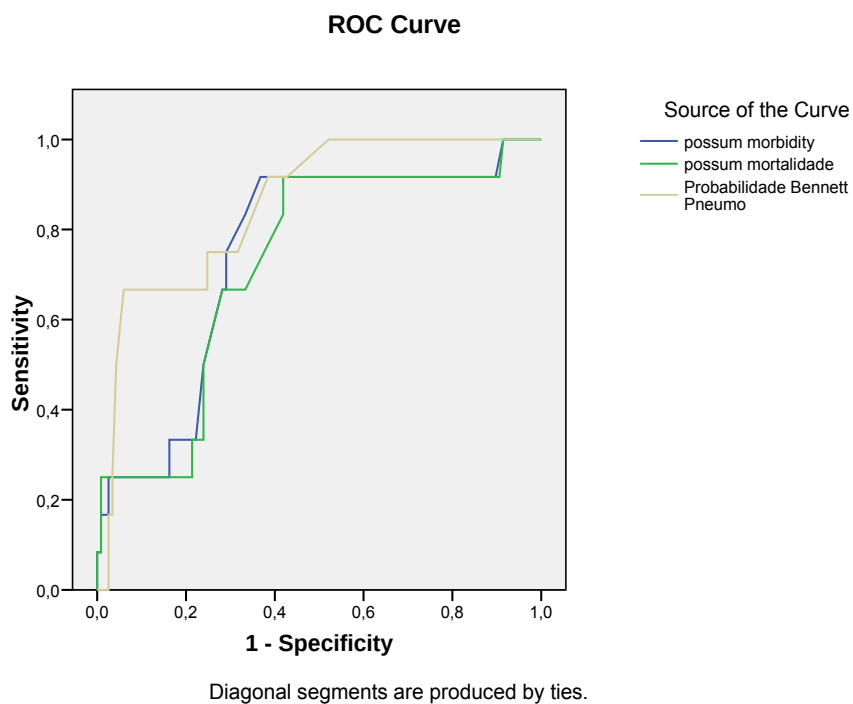


Figura 11 - Probabilidade de complicações pulmonares (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: Curva ROC.

Tabela 29 - Probabilidade de complicações pulmonares (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: curva ROC.

Variáveis	Área	IC-95%	p
POSSUM morbidade	0,747	0,607-0,886	0,005
POSSUM mortalidade	0,724	0,580-0,868	0,011
Probabilidade complicação	0,856	0,758-0,954	0,001

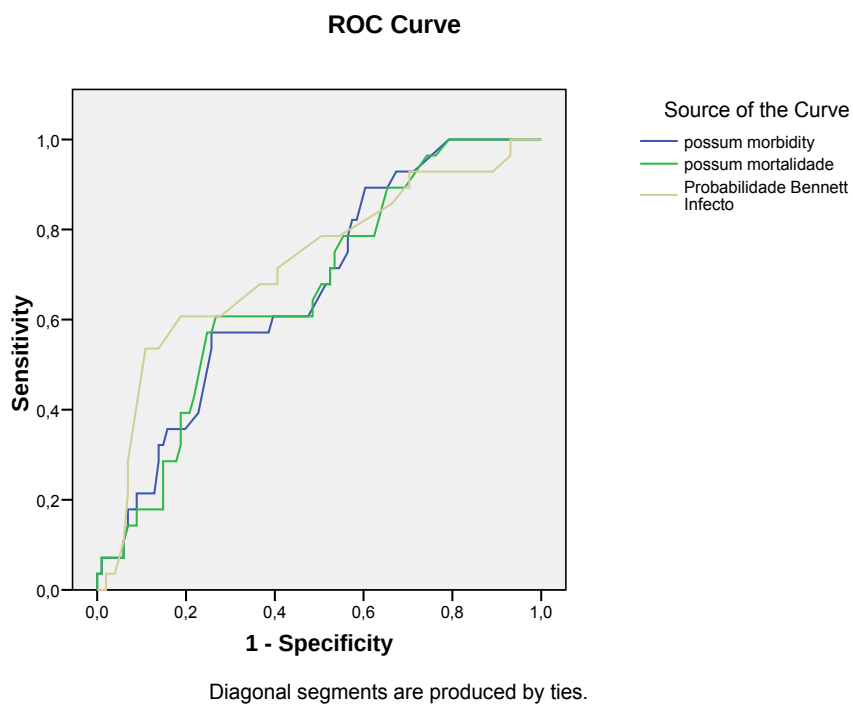


Figura 12 - Probabilidade de complicações infecciosas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: Curva ROC.

Tabela 30 - Probabilidade de complicações infecciosas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: curva ROC.

Variáveis	Área	IC-95%	p
POSSUM morbidade	0,670	0,565-0,775	0,006
POSSUM mortalidade	0,666	0,560-0,772	0,007
Probabilidade complicação	0,772	0,609-0,835	0,001

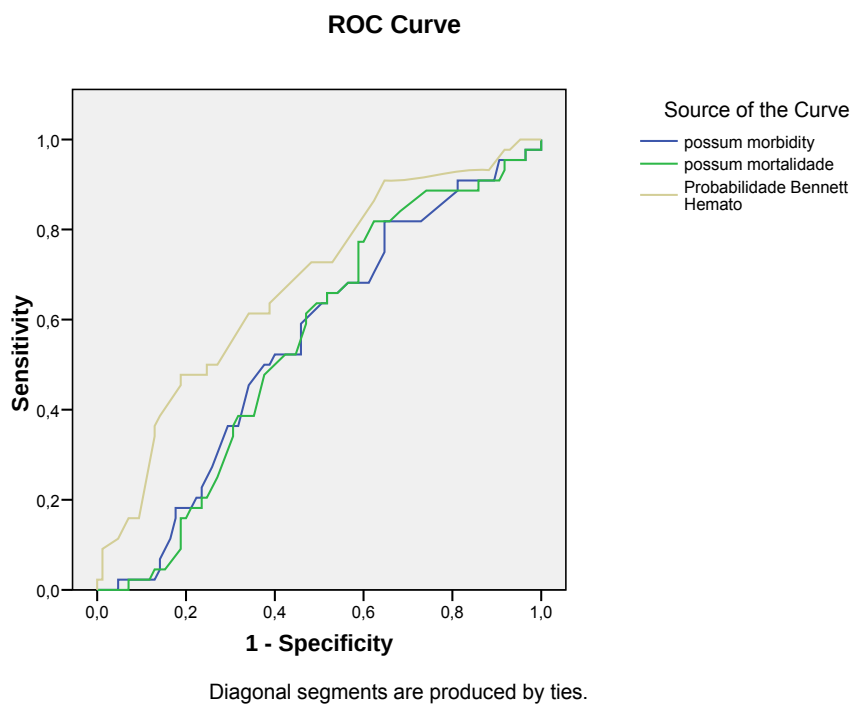


Figura 13 - Probabilidade de complicações hematológicas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: Curva ROC.

Tabela 31 - Probabilidade de complicações hematológicas (Escala Bennett-Guerrero) pela Escala POSSUM: curva ROC.

Variáveis	Área	IC-95%	p
POSSUM morbidade	0,551	0,449-0,653	0,344
POSSUM mortalidade	0,550	0,449-0,651	0,355
Probabilidade complicação	0,678	0,581-0,775	0,001

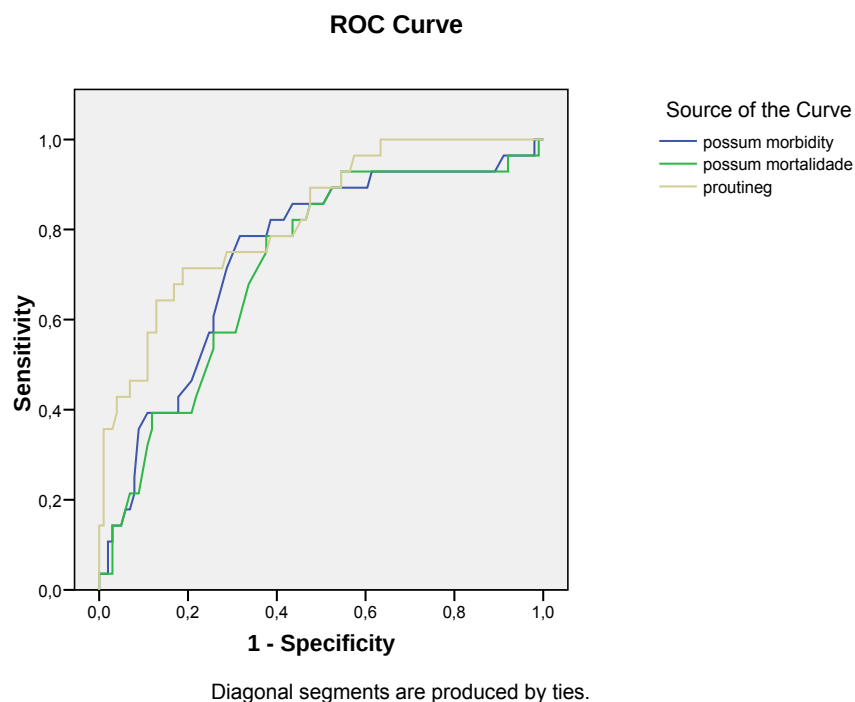


Figura 14 - Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência em UTI (Escala McPeck-UTI) pela Escala POSSUM: Curva ROC.

Tabela 32 - Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência em UTI (Escala McPeck-UTI) pela Escala POSSUM: curva ROC.

Variáveis	Área	IC-95%	p
POSSUM morbidade	0,744	0,640-0,847	0,001
POSSUM mortalidade	0,720	0,615-0,825	0,001
Probabilidade complicação	0,823	0,738-0,908	0,001

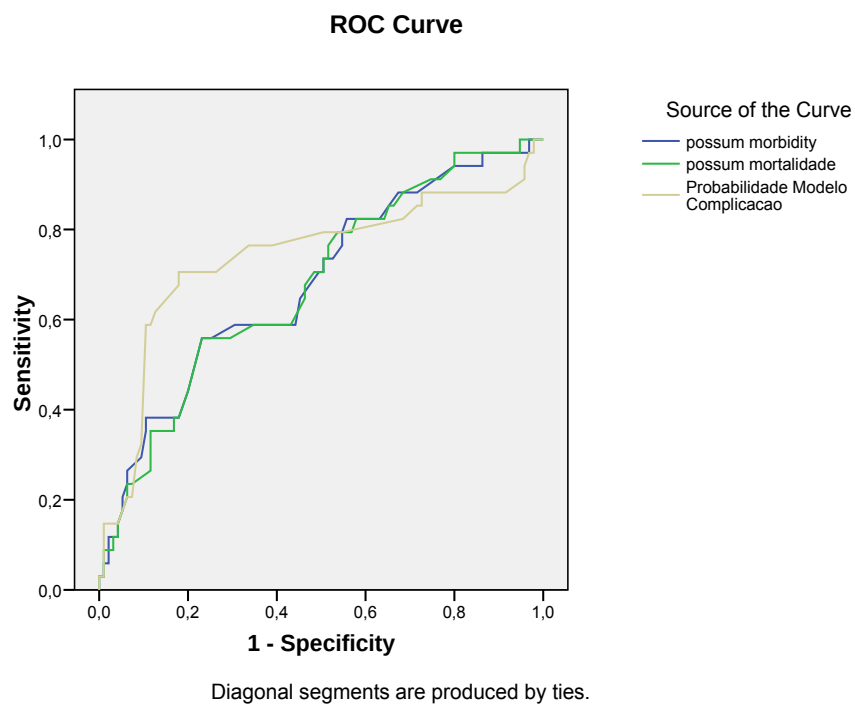


Figura 15 - Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência hospitalar (Escala McPeck-hospitalar) pela Escala POSSUM: Curva ROC.

Tabela 33 - Probabilidade de complicações avaliada pelo tempo de permanência hospitalar (Escala McPeck-hospitalar) pela Escala POSSUM: curva ROC.

Variáveis	Área	IC-95%	p
POSSUM morbidade	0,681	0,574-0,787	0,002
POSSUM mortalidade	0,678	0,573-0,782	0,002
Probabilidade complicação	0,738	0,625-0,851	0,001

5 DISCUSSÃO

Tradicionalmente, a carcinomatose peritoneal tem sido considerada uma condição de doença avançada, associada a curta expectativa de vida, onde a qualidade de vida se deteriora rapidamente, levando ao óbito em curto espaço de tempo. Nas duas últimas décadas, no entanto, um novo racional permitiu o entendimento de que, em determinados pacientes, a constatação de doença peritoneal não deve ser interpretada como manifestação sistêmica incurável, mas sim como disseminação regional, tratável com intenção curativa. Esse entendimento conduziu à idéia de que, em pacientes selecionados, a doença peritoneal pode ser abordada cirurgicamente e que, desde que se consiga a remoção macroscópica completa, poderá haver ganho de sobrevida e até expectativa de cura. É fácil compreender, no entanto, a prerrogativa de que a remoção cirúrgica isolada de implantes neoplásicos macroscopicamente identificáveis, não seria suficiente para alcançar o controle definitivo da doença em uma condição de disseminação peritoneal já instalada. Por essa razão, a utilização de quimioterapia regional, intraperitoneal, passou a fazer parte da estratégia de tratamento de pacientes selecionados, portadores de carcinomatose peritoneal, tendo por objetivo o tratamento da doença microscópica, não mensurável, porém certamente presente nesta condição.

A racionalidade para realização da quimioterapia intraperitoneal foi demonstrada por estudos de farmacocinética, mediante administração

intraperitoneal de droga em grandes volumes, com consequente aumento significativo de sua concentração na cavidade abdominal, em comparação à corrente sanguínea (SUGARBAKER 1996). Isso se deve ao fato de que a permeabilidade peritoneal é consideravelmente menor do que a do plasma. Este mecanismo de barreira “plasma-peritoneal” aumenta localmente a intensidade da dose terapêutica, promovendo maior concentração do quimioterápico, com contato direto sobre as células tumorais, intensificando o efeito antitumoral e minimizando a toxicidade sistêmica (FLESSNER 2005).

A hipertermia promove o aumento da permeabilidade celular, alteração do transporte ativo de drogas, reduzindo a pressão de fluxo no interstício tumoral e aumentando a liberação de macromoléculas dos agentes químicos nas células neoplásicas.

BEAUJARD et al. (2000), conduziram um estudo prospectivo não randomizado fase II, relatando resultados encorajadores para o tratamento da carcinomatose peritoneal de origem gastrointestinal, para lesões menores que 5mm. Em 1995, SUGARBAKER definitivamente codificou em termos de racionalidade e técnica cirúrgica, o procedimento de peritonectomia. Desde então, a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica tem sido amplamente desenvolvida e aplicada em centros médicos de referência por todo o mundo (ROVIELLO et al. 2011).

Dentre os aspectos controversos relacionados ao tema, a seleção de pacientes candidatos ao procedimento representa um dos pontos centrais de debate. Sob este prisma, além dos aspectos relacionados à doença, a

condição clínica do doente influencia de maneira decisiva a opção ou exclusão desta modalidade terapêutica, haja vista que, não raramente, é possível antever a necessidade de operações de grande porte em pacientes com prejuízo da condição clínica.

Neste sentido, diversas publicações demonstram índices variados de morbidade e mortalidade, no entanto, um número restrito de estudos analisa de modo sistemático quais fatores seriam capazes de predizer o risco de complicações de forma objetiva.

Por essa razão, a idéia maior do estudo foi a busca por instrumentos capazes de predizer o risco de complicações em pacientes portadores de disseminação peritoneal candidatos a cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, com o intuito de estabelecer critérios para utilização futura no auxílio da seleção de pacientes. Assim, analisamos os dados relativos a 136 procedimentos realizados em 128 pacientes, que corresponde ao número de situações nas quais se realizou cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica pelo Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo, desde o primeiro procedimento, realizado em março de 2001, até dezembro de 2010. Não foram incluídos nessa casuística pacientes submetidos à citorredução sem realização de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

Em nossa casuística, para os pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal e tumores mucinosos do apêndice, foi possível a realização de citorredução CC0 ou CC1 em 90,7% dos casos (49/54 procedimentos). Neste grupo, a taxa de sobrevida global foi de 79,6%, sendo de 87,5% para

os pacientes submetidos à citorredução CC0 ou CC1, com seguimento mediano de 102 meses. Estes dados são semelhantes aos relatados na literatura em diferentes estudos, onde as taxas de sobrevida global adotando-se esta estratégia de tratamento variaram de 52 a 97% (YAN et al. 2007). DERACO et al. 2004, descreveram 97% de taxa de sobrevida em 5 anos para 31 pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal submetidos a citorredução ótima (CC0 e CC1). STEWART et al. 2006, relataram para 110 pacientes portadores de neoplasia maligna originária no apêndice, uma sobrevida global em 5 anos de 53,4%. CIOPPA et al. 2008 publicaram para 24 pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal uma taxa de sobrevida global de 80% em 5 anos.

Dentre os pacientes portadores de mesotelioma peritoneal a citorredução CC0 e CC1 foi realizada em 92,8% dos casos (13/14 procedimentos). A taxa de sobrevida global para pacientes submetidos a citorredução CC0 (11 pacientes) foi de 81,8%. O seguimento médio foi 74,8 meses para os 14 procedimentos realizados. Esses achados também são semelhantes aos dados encontrados na literatura, onde a sobrevida mediana varia de 40 a 90 meses, com taxas de sobrevida global de 30 a 60% (LOGGIE et al. 2001; FELDMAN et al. 2003). O National Cancer Institute nos EUA apresentou sobrevida mediana de 92 meses para 49 pacientes tratados com cirurgia citorrredutora e QIPH. SUGARBAKER et al. (2003), publicaram taxas de sobrevida mediana de 67 meses em 68 pacientes tratados no Washington Cancer Center. YAN et al. (2006a), publicaram resultados de 62 pacientes portadores de mesotelioma peritoneal maligno tratados com

cirurgia com cirurgia citorrredutora e QIPH, com sobrevida global de 79 meses e taxa de sobrevida em 5 anos de 50%.

Quanto aos portadores de carcinomatose de origem colorretal 90,9% (20/22) dos pacientes foram submetidos à citorredução ótima (CC0), com seguimento mediano de 31,1 meses e sobrevida global de 40% para este grupo. VERWAAL et al. (2003), publicaram os resultados de um estudo randomizado em que o grupo “experimental” submetido a cirurgia citorrredutora e QIPH, apresentou sobrevida mediana de 22,3 meses em um seguimento mediano de 21,6 meses. GLEHEN et al. (2004), em um estudo multicêntrico com 506 pacientes com carcinomatose de origem colorretal submetidos a cirurgia citorrredutora e QIPH, relataram uma sobrevida global mediana de 19,2 meses, com taxas de sobrevida global em 3 e 5 anos de 39 e 19% respectivamente. SHEN et al. (2004), descreveram 77 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal submetidos a cirurgia citorrredutora e QIPH, encontrando taxas de sobrevida global em 5 anos de 34%, com mediana de sobrevida de 28 meses para os pacientes submetidos a ressecção macroscópica completa (R0 ou R1), e sobrevida global em 5 anos de 17% para todo o grupo do estudo. ELIAS et al. (2009), publicaram um estudo com 48 pacientes portadores de carcinomatose de origem colorretal, submetidos a cirurgia citorrredutora e QIPH e um grupo controle com 48 pacientes submetidos a quimioterapia paliativa, encontrando uma sobrevida mediana de 62,7 meses (sobrevida global em 5 anos de 51%) no grupo que recebeu citorredução com QIPH, contra 23,9 meses no grupo que recebeu tratamento quimioterápico paliativo. FRANKO et al. (2010), em um

trabalho prospectivo randomizado com pacientes (67 receberam cirurgia citorrredutora e QIPH, e 38 apenas quimioterapia sistêmica) com carcinomatose peritoneal de origem colorretal, relataram sobrevida mediana superior para o grupo que recebeu cirurgia citorrredutora e QIPH (34,7 versus 16,8 meses). Os dados encontrados em nosso estudo são semelhantes aos publicados na literatura.

Na condição de carcinomatose de origem ovariana, em nosso estudo, a realização de citorredução CC0 e CC1 foi obtida em 88,4% (38/43 procedimentos). A taxa de sobrevida global de 73,9% com seguimento mediano de 55,9 meses para este grupo. Esses dados são semelhantes aos encontrados na literatura. PISO et al. (2004), descreveram 19 pacientes com carcinomatose de origem ovariana submetidos a cirurgia citorrredutora e QIPH, com taxas de sobrevida global em 5 anos de 15%, seguimento mediano de 33 meses, porém quando foi obtido a citorredução completa, a sobrevida sobe para 44 meses. BEREDER et al. (2009), descreveram 246 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem ovariana submetidos a cirurgia citorrredutora e QIPH, com sobrevida global de 49 meses, mas quando a citorredução foi considerada completa, a sobrevida global encontrada foi de 56 meses e 35% em 5 anos. ROVIELLO et al. (2010), relataram probabilidade de sobrevida em 5 anos de 71% para pacientes submetidos a citorredução completa (CC0), 44% para citorredução CC1 e 9% para os submetidos a ressecções CC2 ou CC3.

Esta análise comparativa demonstra, ainda que a casuística seja pequena, que as taxas de sobrevida observadas são semelhantes às

relatadas na literatura e comprova a eficácia do método no controle da doença em pacientes selecionados.

Em nosso estudo, a taxa de morbidade (complicações graves – grau III, IV e V pela escala de toxicidade do NCI) e mortalidade por procedimento foi de 16,9 e 2,9% respectivamente. Nossos achados são compatíveis com os dados da literatura, onde a morbidade varia entre 0 – 40% e mortalidade de 0 – 10% (CHUA et al. 2009b). GLEHEN et al. (2003c), publicaram um trabalho com 216 procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, com taxa de morbidade e mortalidade de 24,5 e 3,2% respectivamente. PILATI et al. (2003), publicaram 46 procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para tumores com origem colorretal, com mortalidade e morbidade de 0 e 35% respectivamente. SHEN et al. (2004), descreveram 77 procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para câncer colorretal, com morbidade e mortalidade de 30 e 12% respectivamente. YAN et al. (2006b), descreveu 70 casos de mesotelioma peritoneal tratado com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, com morbidade e mortalidade de 41 e 3% respectivamente. ELIAS et al. (2007), descreveram 106 procedimentos de cirurgia citorrredutiva associado à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com mortalidade e morbidade de 4 e 66% respectivamente. CAVALIERE et al. (2011), em um estudo multicêntrico, com 146 pacientes com carcinomatose peritoneal de origem colorretal submetidos a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal

hipertérmica, encontrou taxas de morbidade e mortalidade de 27,4 e 2,7%. ROVIELLO et al. (2010), 53 pacientes, câncer de ovário, submetidas a cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, com taxas de morbidade e mortalidade de 23 e 0% respectivamente.

A morbidade encontrada em nosso estudo está de acordo com os achados da literatura, com taxas inferiores quando comparadas as maiores séries publicadas. A taxa de mortalidade encontrada também é semelhante à descrita na literatura, o que faz dessa nova estratégia terapêutica, um procedimento seguro com taxas de complicações e mortalidade aceitáveis. Em nosso estudo não houve nenhum óbito intra-operatório.

Os principais fatores preditivos de complicações pós-operatórias em nosso estudo foram duração da cirurgia e os pacientes considerados ASA III, na escala *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Estes dois fatores estiveram relacionados à grande maioria das complicações identificadas, avaliadas e medidas pelas escalas de morbidade pós-operatórias (NCI, Bennett-Guerrero) e mortalidade (McPeck).

Quando avaliamos as complicações pós-operatórias pela escala de toxicidade do NCI, encontramos na análise univariada um reflexo da complexidade cirúrgica e co-morbidades prévias apresentadas pelos pacientes e identificadas nas escalas de avaliação do risco pré (ASA e ACE-27 modificado) e peri-operatório (POSSUM). O tempo cirúrgico, reposição de cristalóide no intra-operatório, PCI e a escala POSSUM refletem a grandeza do trauma cirúrgico, enquanto as escalas ASA (ASA III), ACE-27 modificada (grau 2 – co-morbidade moderada) refletem as co-morbidades prévias como

fatores de risco para complicações. Neste contexto, na análise multivariada, a duração da cirurgia e a escala ASA (ASA III), com significância estatística, explicam essas complicações.

STEPHENS et al. (1999), publicaram uma série de 183 pacientes submetidos a 200 procedimentos de cirurgia citorrredutora e QIPH, descrevendo a duração da cirurgia, número de procedimentos de peritoniectomias e ressecções e o número de anastomoses como principais fatores de risco relacionados as complicações grau III e IV pela escala de toxicidade do NCI. GLEHEN et al. (2003c), em 216 procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, identificaram a duração da cirurgia e extensão da carcinomatose como os fatores preditivos mais comuns de morbidade. YAN et al. (2006b), descreveram 70 casos de pacientes com mesotelioma peritoneal tratado com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, identificando a duração cirúrgica maior que 7 horas, anastomose colônica primária, mais que 4 (quatro) procedimentos de peritoniectomia como os fatores de risco para a ocorrência de complicações grau IV pela escala de toxicidade do NCI. ELIAS et al. (2007), descreveram 106 procedimentos de cirurgia citorrredutiva associado à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, identificando a duração da cirurgia, extensão da carcinomatose (ICP), número de órgãos ressecados e a perda sanguínea como os principais fatores preditivos de complicações. PARSON et al. (2011), descreveram que a perda sanguínea acima de 400ml no intra-operatório, tem impacto direto na sobrevida em 5 anos (60% versus 15%). Esse estudo analisou 51

procedimentos para o tratamento da disseminação peritoneal de origem ovariana. A perda sanguínea esteve diretamente relacionada com o volume de doença tumoral, ressecções extensas e maior duração do procedimento cirúrgico, além de possível citorredução incompleta.

Quando correlacionamos as ocorrências de complicações graves pela escala de toxicidade do NCI (grau III, IV e V) com a escala medidora do resultado pós-operatório McPeck, encontramos significância estatística para um maior período de permanência hospitalar e em UTI ($p < 0,001$). Isto é explicável pelo fato de que as complicações mais graves levam, a um período maior de reabilitação e, conseqüentemente, a um maior tempo de internação. Em nosso estudo, superior a 4 dias de UTI ou 14 dias de internação hospitalar.

As complicações pós-operatórias classificadas pela escala de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero, por procedimento (137), foram: hematológica – 48 (35,3%), gastrintestinal – 37 (27,2%), infecciosa – 31 (22,8%), pulmonar – 15 (11%), cardiovascular – 12 (8,8%), ferida operatória – 9 (6,6%), renal – 5 (3,7%) e neurológica – 1 (0,7%).

Analisando as complicações pela escala de avaliação de morbidade pós-operatória de Bennett-Guerrero, a semelhança das complicações da escala do NCI, encontramos como fatores de risco, os que estão relacionados a um maior tempo de duração e complexidade cirúrgica, como maior número de ressecções viscerais ou procedimentos de peritoniectomias, número de anastomose (2 ou 3 por procedimento), ICP elevado, reposição intra-operatória de concentrado de hemácias e

cristalóides, além dos fatores relacionados as escalas medidoras do risco pré (ASA e ACE-27 modificado) e peri-operatório (POSSUM). Sendo assim, na análise multivariada, duração da cirurgia e a escala ASA (ASA III) foram os fatores responsáveis pelas complicações pulmonares identificadas. O tempo cirúrgico foi, isoladamente, o responsável pelas complicações hematológicas e, ainda, junto com o número de anastomose (2 ou 3 por procedimento) os fatores com relevância para o surgimento das complicações infecciosas. A escala ASA (pacientes ASA III) foi o único fator preditivo de complicações renais pós-operatória. Com relação às complicações cardiovasculares, a idade e a escala ACE-27 modificada foram estatisticamente significantes para a ocorrência de complicações pós-operatórias. A média de idade para os pacientes que não apresentaram complicações cardiovasculares e, para os que apresentaram esse tipo de complicação pós-operatória foi de 47,5 e 58,3 anos, respectivamente.

PARK et al. (1999), descreveram a toxicidade renal pós-operatória, como a principal toxicidade relacionada à dose máxima tolerada no uso de cisplatina como droga utilizada na quimioterapia intraperitoneal. Em nosso estudo, as drogas utilizadas na quimioterapia intraperitoneal não foram fatores de risco para ocorrência de nenhuma complicação pós-operatória. SUGARBAKER et al. (2006), relataram 356 procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal para o tratamento de pseudomixoma peritoneal, complicações hematológicas (28%) como as complicações grau IV mais comuns, seguido das gastrintestinais (26%). ELIAS et al. (2007), descreveram 11% de complicações hematológicas após

realização de 106 procedimentos de citorredução associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. CIOPPA et al. (2008), também descreveram para 53 pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal e QIPH, a idade, duração da cirurgia, PCI, e citorredução incompleta como os principais fatores responsáveis pela morbidade pós-operatória.

Quando avaliamos o resultado pós-operatório da escala de McPeck, UTI, a duração da cirurgia e a idade foram os responsáveis por uma maior permanência dos pacientes na unidade de terapia intensiva, pela análise multivariada. A média de idade para o grupo que permaneceu mais que 4 dias de internação em UTI foi de 52,7 anos, e 46,8 anos para o grupo que permaneceu menos ou igual a 3 dias de internação em UTI. Mais uma vez, a duração da cirurgia (quanto mais extensa) está diretamente relacionada a um maior grau de complexidade, como extensão das ressecções, maior número de anastomoses, reposição volêmica intra-operatória, elevando proporcionalmente os riscos de complicações e conseqüentemente maior período de recuperação. GLEHEN et al. (2010) publicou um estudo multi-institucional com 1290 pacientes, identificando a idade, na análise univariada, como fator de diminuição de sobrevida (pacientes com > 61 anos tiveram sobrevida significativamente menor que pacientes mais jovens). Nesse mesmo estudo, na análise multivariada a idade mostrou ser importante fator de risco para morte ou complicações pós-operatórias. Não existem dados na literatura, com relação à idade, que contra-indique, em absoluto, um procedimento de cirurgia citorredutora associada à

quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. O *status performance* e o bom senso são os mais recomendáveis.

Na análise da escala de avaliação do resultado pós-operatório McPeck hospitalar, encontramos como fatores de complicações para uma maior permanência hospitalar (maior que 14 dias), mais uma vez, a duração da cirurgia e os pacientes classificados como ASA III. Quando relacionamos as complicações pós-operatórias da escala de Bennett-Guerrero, também encontramos as complicações infecciosas, gastrintestinais e hematológicas como fatores responsáveis pelo aumento da permanência hospitalar. As complicações infecciosas, em geral, exigem um período longo do uso de antibióticos intrahospitalar, além de intervenções clínicas ou cirúrgicas se necessário. As complicações gastrintestinais como gastroparesia, íleo prolongado com dificuldade de realimentação também prolongaram o período de internação, assim como as hematológicas.

BARATTI et al. (2010), analisaram o custo após 382 procedimentos de cirurgia citorrredutora e QIPH em uma instituição italiana, e descreveram uma período médio de hospitalização de 24,3 dias (variação de 9 a 108 dias). Números estes maiores que o encontrado em nosso estudo (14 dias).

A probabilidade de morbidade e mortalidade medida pela escala POSSUM não teve correlação, estatisticamente significativa, para a ocorrência de complicações pós-operatórias graves na análise multivariada para nenhum tipo de complicação grave da escala do NCI ou resultado pós-operatório de McPeck. Mas, quando correlacionamos a probabilidade de morbidade ou mortalidade medida pela escala POSSUM com as

complicações pós-operatórias, através da curva ROC, essa probabilidade (escala POSSUM) apresentou capacidade de correlação com o grau de morbidade para o risco de complicações pulmonar e infecciosa da escala de morbidade de Bennett-Guerrero e com a pontuação observada no resultado pós-operatório de McPeck UTI e hospitalar. A escala POSSUM foi útil para prever essas complicações, possivelmente esperadas pela complexidade do procedimento cirúrgico, todos de grande porte, resultando em altas chances de complicações pós-operatórias, conseqüentemente, maior período de reabilitação e permanência hospitalar. Nesse estudo, a escala POSSUM não demonstrou superioridade sobre as escalas ASA e ACE-27 (modificada). Em conjunto essas escalas podem se somar em prever quais os pacientes de maior risco para este procedimento (CC e QIPH).

Na literatura consultada não encontramos trabalhos que avaliassem escalas preditoras do risco cirúrgico (escala ASA, ACE-27 e POSSUM) para este tipo de procedimento. Os estudos publicados são relacionados (escalas ASA e ACE-27) para cirurgias de câncer de cabeça e pescoço, e a escala POSSUM para cirurgia geral e câncer colorretal (POSSUM modificada).

SHEN et al. (2004), descreveram 77 procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para câncer colorretal, identificando o baixo *status performance* como um dos fatores preditivos independente de complicação e diminuição da sobrevida. FERRIER et al. (2005), analisaram a co-morbidade como maior fator de risco para complicações e óbito em 25 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, utilizando as escalas ACE-27 e ASA. Ambas as escalas tiveram

significância estatística nas análises uni e multivariadas para predizer os riscos de complicações pós-operatórias (ASA II e III e ACE-27 grau I ou II, estando ASA III e grau II da escala ACE-27 mais relacionados às complicações. QUIROGA (2007) descreveu para pacientes acima de 70 anos com câncer de cabeça e pescoço, que a escala ACE-27 foi importante fator prognóstico para a sobrevida global. HINES et al. (2009), analisaram 3 índices de avaliação de co-morbidades para estimar mortalidade após cirurgia para câncer de cólon (ACE-27, NCI e Charlson Comorbidity Index), e concluiu que todos os três índices obtêm resultados similares, apenas para os pacientes com co-morbidades severas, com significância estatística em demonstrar uma menor sobrevida para estes pacientes.

Performance status, condições clínicas e presença de co-morbidade têm sido considerado fatores importantes entre os critérios que influenciam na seleção de candidatos, no tratamento e sobrevida em pacientes oncológicos. Novos estudos utilizando escalas padronizadas com finalidade de avaliação de riscos serão necessários para comprovar a eficácia desse método de avaliação, em cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

6 CONCLUSÕES

No presente estudo, analisando os fatores preditores de complicações pós-operatórias em cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, podemos concluir que:

A duração da cirurgia e a classificação pela escala ASA são fatores relacionados aos riscos de complicações pós-operatórias graves.

A idade foi fator relacionado à maior ocorrência de complicações cardiovasculares e maior tempo de permanência em UTI.

O número de anastomoses está relacionado com o risco de complicações infecciosas sistêmicas e da ferida operatória.

As escalas ASA, ACE-27 (modificada) e POSSUM são eficazes em prever os riscos de complicações pós-operatórias.

As escalas medidoras de complicações e resultado pós-operatório (NCI, Bennett-Guerrero e McPeck) podem ser aplicadas como métodos de avaliação de complicações pós-operatórias.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ASA] American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. **Anesthesiology** 1963; 24:111.

Baratti D, Scivales A, Balestra MR, et al. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). **Eur J Surg Oncol** 2010; 36:463-9.

Bauhofer A, Lorenz W, Koller M et al. Evaluation of the McPeck postoperative outcome score in three trials. **Langenbecks Arch Surg** 2006; 391:418-27.

Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomicin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. **Cancer** 2000; 88:2512-9.

Begossi G, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G, et al. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. **Eur J Surg Oncol** 2002; 28:80-7.

Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, et al. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. **Anesth Analg** 1999; 89:514-9.

Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo GD, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. **Ann Surg Oncol** 2008; 15:542-6.

Bereder J, Glehen O, Habre J, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. **J Clin Oncol** 2009; 27:5542.

Blackham AU, Shen P, Stewart IV JH, Russell G, Levine EA. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Mitomycin versus Cisplatin. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:2720-27.

Brodney JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. **Dis Colon Rectum** 1991; 34:723-7.

Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. **Cancer** 1967; 20:1351-81.

Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, et al. Indications for integrated surgical treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: experience of the Italian Society of Locoregional Integrated Therapy in Oncology. **Tumori** 2003; 89(4 Suppl):21-3.

Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. **Eur J Surg Oncol** 2011; 37:148-54.

Cioppa T, Vaira M, Bing C, D'Amico S, Bruscino A, De Simone M. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. **World J Gastroenterol** 2008; 14:6817-23.

Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?. **Ann Surg** 2009a; 249:900-7.

Chua TC, Robertson G, Liaw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. **J Cancer Res Clin Oncol** 2009b; 135:1637-45.

Chua TC, Liaw W, Robertson G, Morris DL. Second line treatment of first relapse recurrent ovarian cancer. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 2010; 50:465-71.

Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. **Br J Surg** 1991; 78:355-60.

Culliford AT 4th, Brooks AD, Sharma S, et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. **Ann Surg Oncol** 2001; 8:787-95.

Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. **J Surg Oncol** 1983; 22:95-9.

Deraco M, Baratti D, Inglese MG, et al. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): A strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. **Ann Surg Oncol** 2004; 11:393-8.

Deraco M, Nonaka D, Baratti D, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:229-37.

Deraco M, Baratti D, Laterza B, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. **Eur J Surg Oncol** 2011; 37:4-9.

Elias D, Blot F, El Otmany A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. **Cancer** 2001; 92:71-6.

Elias DM, Pocard M. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 2003; 12:543-59.

Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43°C after complete cytoreductive surgery: Mortality and morbidity in 106 consecutive patients. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:1818-24.

Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. **J Clin Oncol** 2009; 27:681-5.

Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". **Ann Surg Oncol** 2000; 7:296-300.

Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. **J Clin Oncol** 2003; 21:4560-67.

Fernandez-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, Hoover LD, Sugarbaker PH. Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. **Cancer Treat Res** 1996; 81:51-61.

Ferreira FO, Aguiar Júnior S, Rossi BM, Lopes A. Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal em carcinomatose de origem colorretal. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Júnior S, Lopes A, editores. **Câncer de Cólon, Reto e Ânus**. São Paulo: Lemar & Tecmedd; 2005. p.507-20.

Ferrier MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2005; 131:27-32.

Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. **Am J Physiol Ren Physiol** 2005; 288:433-42.

Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. **Cancer** 2010; 116:3756-62.

Glehen O, Gilly FN, Sugarbaker PH. New perspectives in the management of colorectal cancer: what about peritoneal carcinomatosis? **Scand J Surg** 2003; 92:178-9.

Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. **J Clin Oncol** 2003; 21:799-806.

Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. **Ann Surg Oncol** 2003; 10:863-9.

Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. **Surg Oncol Clin N Am** 2003; 12:649-71.

Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. **J Clin Oncol** 2004; 22:3284-92.

Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. **Cancer** 2010; 116:5608-18.

Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K. Tumor cells in blood shed from the surgical field. **Arch Surg Oncol** 1995; 130:387-93.

Hines RB, Chatla C, Bumpers HL, et al. Predictive capacity of three comorbidity indices in estimating mortality after surgery for colon cancer. **J Clin Oncol** 2009; 27:4339-45.

Izuka Y, Kaneshita S, Taneda O, et al. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. **Cancer** 1979; 44:476-86.

Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. **Cancer Treat Res** 1996; 82:359-74.

Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. **Cancer** 1996; 77:2622-9.

Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. **Br J Surg** 2002; 89:1545-50.

Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLeod CM, editor. **Evaluation of chemotherapeutic agents**. Columbia: Columbia University Press; 1949. p.196.

Knorr C, Reingruber B, Meyer T, Hohenberger W, Stremmel C. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. **Int J Colorectal Dis** 2004; 19:181-7.

Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. **Cancer** 2006; 106:1144-53.

Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP et al. Prospective Trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. **Am Surg** 2001; 67:999-1003.

Lopes A, Ferreira FO, Barreto ES, et al. Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias: quando, como e por quê? **Prática Hospitalar** 2004; 30:62-70.

Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. **J Clin Oncol** 1988a; 6:106-18.

Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. **Cancer** 1988b; 61:1408-16.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5:649-55.

Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). **Ann Surg Oncol** 1999; 6:582-90.

Parson EN, Lentz S, Russell G, Shen P, Levine EA, Stewart IV JH. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. **American J Surg**. 2011 Apr 5. [Epub ahead of print].

Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. **Dis Colon Rectum** 2000; 43:1341-6.

Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. **JAMA** 2004; 291:2441-7.

Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. **Ann Surg Oncol** 2003; 10:508-13.

Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. **World J Surg Oncol** 2004; 2-21.

Quiroga AES. **Fatores prognósticos em pacientes com idade superior a 70 anos portadores de câncer de cabeça e pescoço e o efeito na escolha do tratamento oncológico.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Roviello F, Marrelli D, Neri A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): Postoperative outcome and risk factors for morbidity. **World J Surg** 2006; 30:2033-40.

Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian câncer. **J Surg Oncol** 2010; 102:663-70.

Roviello F, Caruso S, Marrelli D, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: State of the art and future developments. **Surg Oncol** 2011; 20:e38-54.

Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. **J Surg Oncol** 2006; 94:316-24.

Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. **Cancer** 1984; 53:360-7.

Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. **Cancer** 2000; 88:358-63.

Shen P, Levine EA, Hall J, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. **Arch Surg** 2003; 138:26-33.

Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. **Ann Surg Oncol** 2004; 11:178-86.

Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Kobayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? **World J Surg** 2000; 24:507-11.

Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. **Ann Surg Oncol** 1999; 6:790-6.

Stewart IV JH, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. **Ann Surg Oncol** 2005; 12:765-77.

Stewart IV JH, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: Outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:624-34.

Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant Pseudomyxoma peritonei of colonic origin. Natural history and presentation of a curative approach to treatment. **Dis Colon Rectum** 1987; 30:772-9.

Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. **Ann Surg** 1995; 221:29-42.

Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg** 1995; 221:124-32.

Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. **Cancer Treat Res** 1996; 82:79-100.

Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. **Ann Surg Oncol** 1999; 6:727-31.

Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. **Eur J Surg Oncol** 2001; 27:239-43.

Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. **Surg Oncol Clin N Am** 2003; 12:605-21.

Sugarbaker PH. Carcinomatosis--is cure an option? **J Clin Oncol** 2003a; 21:762-4.

Sugarbaker PH. **Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intra-peritoneal para o tratamento dos processos neoplásicos peritoneais: manual para médicos e enfermeiras**. 3ª ed. Trad. de V L Vazquez. São Paulo: Lemar; 2003b. Indicações: índice de disseminação peritoneal; p. 16-8.

Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:635-44.

Tanida O, Kaneshima S, Izuka Y, et al. Viability of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric carcinoma. **Acta Cytol** 1982; 26:681-7.

Trimble EL, Christian MC. National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. **Int J Gynecol Cancer** 2008; 18:26-8.

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:3737-43.

Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. **J Surg Oncol** 2004; 85:61-7.

Witkamp AJ, van Coevorden F, Kaag MM, et al. Dose finding study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C in patients with carcinosis of colorectal origin. **Eur J Surg Oncol** 1998; 24:214.

Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. **Eur J Cancer** 2001a; 37:979-84.

Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Cancer Treat Rev** 2001b; 27:365-74.

Yan T, Yoo D, Sugarbaker P. Significance of lymph node metastasis in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. **Eur J Surg Oncol** 2006a; 32:948-53.

Yan TD, Edwards G, Alderman R, et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a prospective study of 70 consecutive cases. **Ann Surg Oncol** 2006b; 14:515-25.

Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:2289-99.

Zoetmulder FAN, Verwaal V, Ruth S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with mitomycin C significantly improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. **ASCO Prog Proc** 2002; 21:147.

Anexo 1 - Carta de Aprovação do CEP



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

São Paulo, 15 de Março de 2010.

Ao
Dr. Fábio de Oliveira Ferreira

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1368/10.
"Fatores Preditivos de Complicações Pós-Operatórias em Pacientes Submetidos à Cirurgia Citorredutora associada à Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 09/03/2010, aprovaram a realização do projeto em referência, datado de 10 de fevereiro de 2010 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Lista de Instituições Participantes;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Pélvica.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,



Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Ficha de Avaliação Pré-Anestésica

 Hospital A.C. Camargo		AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTESICA		☐ Ambulatório ☐ Internado
Nome		RGH:10620250		
ALESSANDRO JOSE ALVES LIMA				
Idade	Sexo	Depto:		
37	Masculino	AMB - CLINICA MEDICA		
Cirurgia				
Indicação	Data da Avaliação	Tumor Primário		
Peso	Altura	Pressão Arterial	Pulso	
NEUROLÓGICO		EXAMES		
☐ Convulsão ☐ Doença Vascular Cerebral ☐ Hipertensão intra-craniana ☐ Neuropatia periférica ☐ Outros				
CARDIOVASCULAR		EXAMES		
☐ Hipertensão Arterial ☐ I. C. C. ☐ I. Coronariana ☐ Arritmia ☐ Valvulopatia ☐ Outros		E.C.G. RX TORÁX ECOCARDIO Outros		
RESPIRATORIO		EXAMES		
☐ DPulmonar Obstrutiva ☐ DPulmonar Restritiva ☐ I.V.A.S. ☐ Intubação Difícil		RX TÓRAX I. Mallampati= i- ☐ ii. ☐ iii. ☐ iv. ☐		
RENAL / METABOLICO		EXAMES		
☐ Insuficiência Renal ☐ Desidratação ☐ Alteração Eletrolítica ☐ Outros		U= C= NA= K= Ca= MG= Clear Creat= Outros		
ENDÓCRINO		EXAMES		
D. Mérito Tipo I ☐ Tipo II ☐ ☐ Hipertiroidismo ☐ Hipotiroidismo ☐ Disfunção Adrenocortical ☐ Outros		Glic de jejum= Hb Glic= T3= T4= T4L= TSH= Outros		
OSTEOMUSCULAR				
☐ Artrite Reumatoide ☐ Disf. Artic. Temp. Mandibular ☐ Vícios de Postura ☐ Hêmia Discal ☐ Outros				
DIGESTIVO NUTRICIONAL		EXAMES		

Anexo 2 - Ficha de Avaliação Pré-Anestésica

 Hospital A.C. Camargo		AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTESICA		☐ Ambulatório ☐ Internado
☐ Estômago Cheio ☐ Disf. Hepática ☐ Desnutrição ☐ Obesidade ☐ Outros		Prot. Total= Album= Globulina= TGO= TGP= FA= GAMA GT= BT= BD= BI=		
HEMATOLOGICO ☐ Anemia ☐ Coagulopatia ☐ Leucose ☐ Outros		EXAMES Hb= Htc= Plq= GB= AP= TTPA=		
Infecção Qual?		EXAMES HIV= Outros		
Medicação em uso:				
ANTECEDENTES Alergia ☐ Tabagismo ☐ Adicção ☐ Etilismo ☐ QT ☐ RT ☐ Complic. Anest. Familiar ☐ Cirurgias Anteriores ☒ ASA				
CONDUTA 1. Jejum ☐ 2. Medicação Pré anestésica ☐				
OBSERVAÇÕES 1. Liberado ☐ Sim ☐ Não 2. UTI ☐ Sim ☐ Não 3. Reserva de CHDI ☐ Sim ☐ Não 4. 5.				
ASSINATURA E/OU CARIMBO DO MÉDICO M78269 - MARCELO HENRIQUE CAVALCANTI LINS				

Anexo 3- FICHA DE COLETA DE DADOS - CIRURGIA CITORREDUTORA / QIPH

(0)	Nome	
(1)	RGH	
(2)	Idade ao diagnóstico (anos)	
(3)	Sexo (1) M (2) F	
(4)	Data admissão	
(5)	Tumor primário (1) pseudomixoma peritoneal (2) mesotelioma peritoneal (3) carcinoma de ovário (4) carcinoma colorretal (cólon e reto) (5) carcinoma do apêndice (6) carcinoma gástrico (7) sarcoma (8) outro (99) ign subtipo histológico: _____	
(6)	Procedimentos de peritonectomia e ressecção de órgãos previamente à proposta de citorredução no AC Camargo (0) não (1) omentectomia grande omento (2) esplenectomia (3) peritonectomia subdiafragmática E (4) peritonectomia subdiafragmática D (5) colecistectomia (6) omentectomia pequeno omento (7) peritônio pélvico com retossigmoidectomia (8) histerectomia (9) salpingooforectomia (10) exenteração pélvica (11) ressecção gástrica (12) ressecção de cólon (13) ressecção de delgado (14) apendicectomia (99) ign Outros _____	
(7)	Cirurgia prévia à proposta de citorredução no AC Camargo (0) não (1) R0 (2) R1 (3) R2 (99) ign	
(8)	Tratamento não cirúrgico prévio à proposta de citorredução no AC Camargo (0) não (1) QT (2) RT (99) ign 1º Esquema de QT: _____ Data final da QT: ____ / ____ / ____ 2º Esquema de QT: _____ Data final da QT: ____ / ____ / ____ 3º Esquema de QT: _____ Data final da QT: ____ / ____ / ____ Esquema de RT: _____ Data final da RT: ____ / ____ / ____	
(9)	ASA (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (9) Ign	
(10)	Hemoglobina pré-operatória _____	
(11)	Hematócrito pré-operatório _____	
(12)	Atividade de Protrombina pré-operatória (AP em %) _____	
(13)	Albumina pré-operatória _____	
(14)	CEA pré-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(15)	Ca125 pré-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(16)	Ca19.9 pré-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	

(17)	Data cirurgia		
	Índice Peritoneal de Câncer (PCI) Tamanho da lesão (TL) TL₀ sem tumor TL₁ Nódulos até 0,5cm TL₂ Nódulos até 5cm TL₃ Nódulos > 5cm ou confluentes	Regiões 0 Central 1 Hipocôndrio D 2 Epigástrico 3 Hipocôndrio E 4 Flanco E 5 Fossa ilíaca E 6 Pelve 7 Fossa ilíaca D 8 Flanco D 9 Jejun proximal 10 Jejun distal 11 Íleo proximal 12 Íleo distal IDP	TL _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____
(19)	Procedimentos de peritonectomia e ressecção de órgãos (0) não (1) omentectomia grande omento (2) esplenectomia (3) peritonectomia subdiafragmática E (4) peritonectomia subdiafragmática D (5) colecistectomia (6) omentectomia pequeno omento (7) peritônio pélvico com retossigmoidectomia (8) histerectomia (9) salpingooforectomia (10) exenteração pélvica (11) ressecção gástrica (12) ressecção de cólon (13) ressecção de delgado (14) apendicectomia (99) ign Outros _____		
(20)	Índice de Citorredução (ICC) (0) CC0 Ausência de doença macroscópica após a citorredução (1) CC1 Doença residual < 2,5mm (2) CC2 Nódulos residuais entre 2,5mm e 25mm (3) CC3 Nódulos residuais > 25mm ou confluentes		
(21)	Citorredução segundo o padrão de ressecção (R) (0) R0 Ressecção macroscópica completa e citológico negativo ou margens microscópicas livres (1) R1 Ressecção macroscópica completa e citológico positivo ou margens microscópicas comprometidas (2) R2a Tumor residual mínimo; nódulos < 0,5 cm (3) R2b Tumor residual; nódulos > 0,5 cm e ≤ 2 cm (4) R2c Doença residual extensa; nódulos > 2 cm		
(22)	Estoma de proteção (0) não (1) ileostomia (2) colostomia (99) ign		
(23)	Duração da anestesia (minutos) _____		

(24)	Duração da cirurgia (minutos) _____	
(25)	Tempo total de perfusão (minutos) _____	
(26)	Tempo de perfusão entre 39° - 42° (minutos) _____	
(27)	Transfusão de concentrado de hemácias (n unidades) _____	
(28)	Transfusão de plasma (n unidades) _____	
(29)	Volume de cristalóide (ml) _____	
(30)	QIPH (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica transoperatória) (0) não (1) sim Drogas / dose total: _____ Cálculo de dose por superfície de área corpórea: _____ Volume de solução de diálise (ml): _____ Volume total de solução (ml): _____	
(31)	QIPP (quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce) (0) não (1) sim Número de dias: _____ Drogas / dose total: _____ Cálculo de dose por superfície de área corpórea: _____ Volume de solução de diálise (ml): _____ Volume total de solução (ml): _____	
(32)	Permanência em UTI (horas): _____	
(33)	Permanência hospitalar (dias): _____	
(34)	Estádio T (quando possível usar estágio T patológico inicial) (0) T0 (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 (5) Tx (99) ign	
(35)	Estádio N (quando possível usar estágio N patológico inicial) (0) N0 (1) N1 (2) N2 (3) N3 (99) ign	
(36)	Estádio M (0) M0 (1) M1 (99) ign	
(37)	Grau de diferenciação (1) bem diferenciado (2) moderadamente diferenciado (3) pouco diferenciado (4) indiferenciado (99) ign	
(38)	Complicações clínicas (PO até 30 dias) (0) não (1) respiratória (2) cardio-vascular (3) neurológica (4) urológica (5) hematológica (6) infecções em órgãos e sistemas (99) ign	
(39)	Complicações cirúrgicas precoces (PO até 30 dias) (0) não (1) sangramento (2) fistula (3) íleo prolongado (4) obstrução (5) deiscência parede/evisceração (6) infecção ferida (99) ign	
(40)	Grau de toxicidade (NIH) (0) não (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5	
(41)	Tratamento pós-operatório (0) não (1) QT (2) RT (99) ign	
(42)	1° CEA pós-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	

(43)	1º Ca 125 pós-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(44)	1º Ca19.9 pós-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(45)	Recidiva até a data do último retorno (1ª recidiva) (0) não (1) peritônio (2) extraperitoneal parenquimatosa (3) linfonodos retroperitoneais (8) outro _____ (99) ign	
(46)	Data da recidiva	
(47)	Diagnóstico da recidiva (0) não/ñ recidiva (1) clínico (2) aumento de marcador (3) alteração em exame de imagem (99) ign	
(48)	Tratamento da recidiva (0) ñ recidiva (1) QT (2) RT (3) cirurgia (4) suporte (99) ign	
(49)	Intenção do tratamento da recidiva (0) ñ recidiva (1) curativa (2) paliativa (99) ign	
(50)	Data último retorno	
(51)	Condição clínica (1) VSD (2) VCD (3) MOCA (4) MOSC (5) PV	