

# Explorando parâmetros de fluxo em procedimentos de *HIPEC*

## *Exploring flow rate selection in HIPEC procedures*

THALES PAULO BATISTA, TCBC-PE<sup>2,3</sup>; LEVON BADIGLIAN FILHO<sup>1</sup>; CRISTIANO SOUZA LEÃO<sup>2</sup>.

### R E S U M O

Cirurgia citoredutora avançada e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (i.e.: *HIPEC*, sigla em inglês) têm se consagrado como promissora abordagem terapêutica multidisciplinar para neoplasias malignas peritoneais. Contudo, dados da literatura corrente são muito heterogêneos em torno de muitos de seus aspectos técnicos, o que demanda algum esforço na busca por padronizações do procedimento. Neste sentido, são apresentados dados de um ensaio clínico pioneiro no Brasil (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT02249013), relacionando parâmetros dinâmicos de taxas de fluxo e temperaturas de perfusão nos primeiros casos do estudo, o que pode ajudar na seleção de melhores parâmetros técnicos para procedimentos de *HIPEC*.

**Descritores:** Injeções Intraperitoneais. Hipertermia Induzida. Quimioterapia. Neoplasias Peritoneais.

### INTRODUÇÃO

Cirurgia citoredutora avançada e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (i.e.: *HIPEC*, sigla em inglês) têm se consagrado como importante abordagem terapêutica multidisciplinar para neoplasias malignas peritoneais. O racional de se combinar hipertermia com quimioterapia intraperitoneal é incrementar a ação citotóxica dos quimioterápicos por meio do efeito sinérgico do calor. O calor tem efeito citotóxico direto e potencializa a atuação de determinadas drogas antimitóticas, além de aumentar sua penetração nos tecidos tumorais. De modo semelhante, a hipertermia pode reduzir os mecanismos de resistência tumoral à quimioterapia e também é capaz de induzir uma eficaz resposta imunológica antineoplásica<sup>1</sup>. Em conjunto, estes argumentos têm justificado a utilização de *HIPEC* como promissor tratamento oncológico das metástases peritoneais.

Muitas técnicas de *HIPEC* têm sido descritas, enquanto os dados da literatura corrente são muito heterogêneos em termos de seus aspectos técnicos, o que exige certa padronização deste procedimento que possa permitir comparações sistemáticas dos resultados. As particularidades técnicas da *HIPEC* envolvem o tipo de circuito de perfusão, o tempo de fechamento abdominal e de perfusão intraperitoneal, as temperaturas alvo, e a escolha e dosagem dos agentes antimitóticos. Assim, a

taxa de fluxo se mostra uma importante variável para se alcançar e manter as temperaturas preconizadas durante procedimentos de *HIPEC*, ao passo que um limite mínimo de temperatura também é fundamental para aumentar os efeitos da quimioterapia e melhorar as taxas de sobrevivência resultantes deste procedimento<sup>2,3</sup>. Neste contexto, este estudo visou a explorar a relação dinâmica entre as taxas de fluxo e parâmetros de temperatura, a fim de se tentar identificar melhores parâmetros a serem utilizados durante procedimentos de *HIPEC*.

### NOTA TÉCNICA

Esta nota compreende a análise transversal de dados iniciais de um ensaio clínico brasileiro em andamento (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT02249013), envolvendo a realização de procedimentos de *HIPEC* para tratamento do câncer de ovário avançado – o primeiro ensaio clínico brasileiro sobre o tema. Seu desenho contempla um protocolo de curta duração de *HIPEC* baseada em cisplatina para o tratamento de portadoras de carcinomatose peritoneal de origem ovariana. Detalhes deste protocolo de estudo estão disponíveis em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02249013?term=HIPEC+AND+ovarian+cancer&rank=4>. Resumidamente, a fase de *HIPEC* é realizada imediatamente após a citoredução cirúrgica, utilizando-se a técnica fechada. Este

1 - A. C. Camargo Cancer Center, Departamento de Ginecologia, São Paulo, SP, Brasil. 2 - Faculdade Pernambucana de Saúde e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (FPS/IMIP), Departamento de Cirurgia, Recife, PE, Brasil. 3 - Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), Departamento de Ginecologia, Recife, PE, Brasil.

**Tabela 1.** Estatística descritiva da relação entre as taxas de fluxo e parâmetros de temperatura nos procedimentos HIPEC.

Parâmetro[1]	600ml/min	700ml/min	800ml/min	900ml/min	1000ml/min	p-valor[2]
Temperatura de Entrada	43,6 (43,6-43,7)	43,3 (43,2-43,4)	42,8 (42,8-42,9)	42,8 (42,7-42,8)	41,8 (41,7-41,8)	< 0,001
Temperatura de Saída	40,6 (40,5-40,7)	41,2 (41,1-41,3)	41,0 (40,9-41,0)	40,6 (40,5-40,6)	40,7 (40,6-40,7)	< 0,001
Temperatura Média[3]	42,1 (42,1-42,2)	42,2 (42,2-42,3)	41,9 (41,9-41,9)	41,7 (41,6-41,7)	41,2 (41,1-41,2)	< 0,001
Perdas de Temperatura[4]	3,1 (2,9-3,2)	2,1 (2,0-2,3)	1,8 (1,8-2,0)	2,2 (2,2-2,3)	1,1 (1,0-1,2)	< 0,001

[1] Estatísticas descritivas como mediana (IQR - intervalo interquartil).

[2] Teste estatístico de Kruskal-Wallis.

[3] Temperatura média: média entre os termômetros de temperatura dos cateteres de entrada e saída.

[4] Perdas de temperatura: diferença entre os termômetros de temperatura dos cateteres de entrada e saída.

procedimento envolve a utilização de cisplatina (25mg/l de solução de perfusão/m<sup>2</sup>, limite total de 240mg) durante 30 minutos, sob temperatura intra-abdominal de 41-43°C. A solução carreadora (2L/m<sup>2</sup>, limites de 4L a 6L) é perfundida utilizando-se o dispositivo de circulação extracorpórea *Performer HT* (Rand, Medolla, Itália) (Figura 1), com temperatura inicial ajustada para 44°C. O fluxo de 300-500ml/min é aplicado durante a “fase de enchimento abdominal” e aumentada para 700-1000ml/min durante o início da “fase de circulação”. Em seguida, a taxa de fluxo é ajustada para 600-1000ml/min a intervalos de 100ml/min, mantendo parâmetros estáveis na cavidade peritoneal imediatamente antes da “fase de circulação da quimioterapia”.

O dispositivo utilizado forneceu os principais parâmetros clínicos e técnicos, e os dados da “fase de HIPEC” foram registrados a cada minuto. Variações de ±10% nos valores de fluxo foram permitidos e arredondado em conformidade. As taxas de fluxo foram relacionadas aos parâmetros de temperatura. Os dados de interesse foram descritos como mediana e intervalo interquartil. As análises estatísticas e construção do gráfico foram realizadas aplicando-se métodos convencionais no *STATISTICA Data Analysis Software System*, Versão 8.0 (Statsoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

Dados dos cinco primeiros casos recrutados para participar do ensaio clínico supracitado foram analisados, envolvendo 148 pontos temporais, enquanto dois registros foram excluídos em decorrência de variação superior a 10% na taxa de fluxo registrada. A média da

temperatura de entrada e as perdas térmicas da solução para a cavidade peritoneal foram menores ao fluxo de 1000ml/min. Ao contrário, uma taxa mais baixa resultou em maiores temperaturas de entrada e perdas de temperatura. As diferenças médias entre as temperaturas de entrada e saída foram de cerca de 3°C ao fluxo de 600ml/min, e de 1°C ao fluxo de 1000ml/min. A temperatura perdida para a cavidade peritoneal permaneceu praticamente estável em cerca de 2°C aos fluxos de 700, 800 e 900 ml/min. A tabela 1 resume estes parâmetros de temperatura em relação às taxas de fluxo aplicadas. Dados da diferença entre as temperaturas de entrada e saída também são apresentados na figura 2.

## DISCUSSÃO

A HIPEC é atualmente o tratamento preferencial de muitas neoplasias peritoneais malignas<sup>1</sup>. Infelizmente, nenhuma das diferentes técnicas atualmente utilizadas conseguiu demonstrar sua superioridade, e diversas variações técnicas do procedimento têm produzido dados heterogêneos e resultados não comparáveis. Neste sentido, há a necessidade de um maior esforço para se padronizar as peculiaridades técnicas da HIPEC, ao passo que os parâmetros de temperatura e sua relação dinâmica com outras variáveis são pontos importantes a serem investigados<sup>2-5</sup>.

O procedimento em tela (i.e.: HIPEC) envolve o aquecimento contínuo e a circulação de quimioterapia em toda a cavidade abdominal, numa tentativa de aumentar



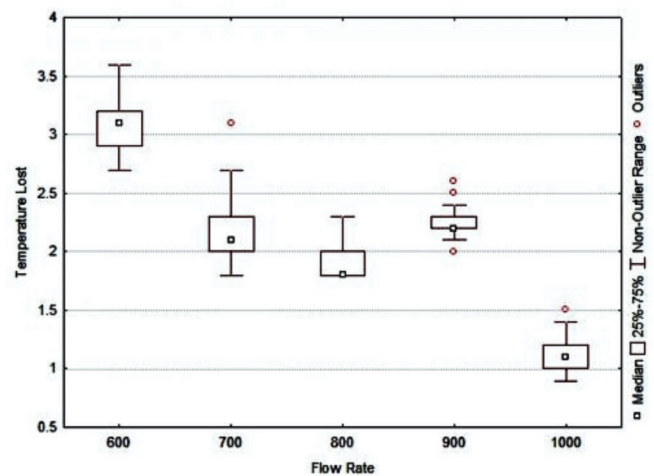
**Figura 1.** Dispositivo Performer HT em uso durante procedimento de HIPEC.

seu efeito citotóxico<sup>4</sup>. Assim, o fluxo de circulação é uma variável importante para se atingir e manter as temperaturas almejadas durante a HIPEC, enquanto um limite de temperatura acima de 40°C também é fundamental para melhorar significativamente os efeitos da quimioterapia e melhorar os resultados de sobrevivência deste tratamento<sup>2-4</sup>. Explorando-se a relação dinâmica entre os parâmetros de temperatura e o fluxo de circulação nos primeiros casos do ensaio clínico supracitado, observou-se que uma taxa de fluxo mais elevado pode minimizar a troca de calor do sistema aquecedor para a solução carreadora (i.e.: a média da temperatura de entrada foi menor ao fluxo de 1000ml/min) e a partir da solução para a cavidade peritoneal (i.e.: a média das perdas de temperatura foi menor a este mesmo fluxo). Por outro lado, fluxos mais baixos resultaram em maiores temperaturas de entrada e perdas de temperatura. Esses achados confirmam que as trocas de calor são mitigadas por maiores taxas de fluxo, e que a cavidade peritoneal pode absorver mais calor em taxas de fluxo mais baixas. Aqui, observou-se que a diferença entre os termômetros de entrada e de saída foi cerca de 3°C

ao fluxo de 600ml/min, e de 1°C a 1000ml/min. Curiosamente, a temperatura perdida para a cavidade peritoneal permaneceu praticamente estável em cerca de 2°C aos fluxos de 700, 800 e 900 ml/min.

Apesar de taxas de fluxo mais elevadas serem importante para se manter uma distribuição mais uniforme da temperatura em toda a cavidade abdominal durante a HIPEC, o pressuposto de que maiores fluxos são melhores requer considerações adicionais<sup>2,4</sup>. Por exemplo, segundo Furman *et al.*<sup>2</sup>, apesar de inicialmente haver um maior aumento da temperatura esofágica durante a perfusão sob fluxos mais elevados, a elevação da temperatura esofágica é gradativamente menor a partir de um limite em que o fluxo continua a ser aumentado. Neste estudo, a diferença média da temperatura esofágica durante a perfusão foi 1,0°C a 2500ml/min, um gradiente de temperatura semelhante ao encontrado neste estudo ao se aplicar o fluxo de 1000ml/min. Desta maneira, pode-se supor perdas térmicas estáveis (i.e.: perda de calor para a cavidade peritoneal e/ou vísceras) de 1000ml/min a 2500ml/min, como observado neste estudo ao se aplicar fluxos entre 700 e 900 ml/min, e como também relatado por aqueles autores ao utilizarem fluxos de 2000ml/min e 3000ml/min – cerca de 0,8°C para ambas as velocidades de fluxo<sup>2</sup>.

Outro ponto de interesse neste contexto é a relação dinâmica entre hipertermia e pressões intra-abdominais. A hipertermia aumenta a difusão no peritônio visceral, enquanto o aumento da pressão pode aumentar igualmente as concentrações nos tecidos visceral e



**Figura 2.** Box Plot das perdas de temperatura para o abdome (i.e.: diferença entre as temperaturas de entrada e saída abdominais) em relação à taxa de fluxo aplicada.

parietal dos agentes quimioterápicos, sem consequente aumento de seus níveis sistêmicos. A combinação destes dois parâmetros permite atingir concentrações mais elevadas de quimioterapia nos tecidos, ao passo que uma distensão máxima do abdome pela solução carreadora é provavelmente necessária a fim de melhorar o sinergismo destes fatores<sup>4,5</sup>.

Concluindo, os autores apresentam alguns parâmetros dinâmicos relacionando as taxas de fluxo às temperaturas de perfusão, o que pode ajudar na seleção de melhores parâmetros técnicos durante procedimentos HIPEC. Estes dados resultam do primeiro ensaio clínico

brasileiro sobre o tema e, também, do uso pioneiro do dispositivo *Performer HT* neste país.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao estudante de medicina Victor A. Siqueira e à perfusionista da equipe, Gabriela M. N. Henriques, por sua importante ajuda na coleta de dados; à empresa Rand (Medolla, Italy), por sua excelente assistência técnica e ao Dr. Fernando Figueira e à Enfermeira Adriana Pernambuco, por sua imprescindível assistência logística aos procedimentos.

## ABSTRACT

*Cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has emerged as a main comprehensive treatment of peritoneal malignancies. However, current data on the literature are very heterogeneous in terms of its technical particularities, which require some efforts to standardization of practices. In these setting, we present some early data from a pioneering clinical trial in Brazil (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02249013) to explore the dynamic relationships between flow rates and temperature parameters in the first cases of our study, which may help in selecting better technical parameters during HIPEC procedures.*

**Keywords:** Injections, Intraperitoneal. Hyperthermia, Induced. Drug Therapy. Peritoneal Neoplasms.

## REFERÊNCIAS

1. Lambert LA. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(4):284-98.
2. Furman MJ, Picotte RJ, Wante MJ, Rajeshkumar BR, Whalen GF, Lambert LA. Higher flow rates improve heating during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2014;110(8):970-5.
3. Schaaf L, van der Kuip H, Zopf W, Winter S, Münch M, Mürdter TE, et al. A temperature of 40 °C appears to be a critical threshold for potentiating cytotoxic chemotherapy in vitro and in peritoneal carcinomatosis patients undergoing HIPEC. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:758-65.
4. Rettenmaier MA, Mendivil AA, Gray CM, Chapman AP, Stone MK, Tinnerman EJ, et al. Intra-abdominal temperature distribution during consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin in the treatment of advanced stage ovarian carcinoma. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(4):396-402.
5. Facy O, Al Samman S, Magnin G, Ghiringhelli F, Ladoire S, Chauffert B, et al. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Ann Surg.* 2012;256(6):1084-8.

Recebido em: 07/08/2016

Aceito para publicação em: 17/10/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: Decit/SCTIE/MS - CNPq/FACEPE/SES-PE (APQ:0187-4.01/13) e FAPE/IMIP.

### Endereço para correspondência:

Thales Paulo Batista

E-mail: t.paulo@bol.com.br / t.paulo@outlook.com