

Quimioterapia Aerossolizada e Pressurizada Intraperitoneal (PIPAC) por monoportal: aplicação alternativa no controle das metástases peritoneais.

Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) through a single port: alternative delivery for the control of peritoneal metastases.

RAFAEL SEITENFUS¹; ANTONIO NOCCHI KALIL, TCBC-RS¹; EDUARDO DIPP DE-BARROS¹; GUILHERME FEDRIZZI¹

R E S U M O

A carcinomatose peritoneal é a evolução natural das neoplasias gastrointestinais, ginecológicas e primárias do peritônio. Nos últimos anos, a carcinomatose passou a ser considerada uma doença confinada ao peritônio, e não mais uma doença disseminada. Desta forma, a associação de citorredução cirúrgica associada à quimioterapia intraperitoneal se tornou o ponto chave no controle das metástases peritoneais. Tradicionalmente, a quimioterapia intraperitoneal é aplicada utilizando soluções líquidas. Uma nova modalidade de infusão da quimioterapia na cavidade abdominal surge como uma alternativa ao método tradicional. A chamada PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) transforma a solução terapêutica líquida em um spray aerossolizado, potencializando a distribuição e penetração da quimioterapia intraperitoneal. Este relato tem por objetivo descrever essa nova técnica cirúrgica inovadora, realizada pela primeira vez por um monoportal no Brasil, alterando a forma descrita originalmente para a aplicação da PIPAC.

Descritores: Neoplasias Peritoneais. Procedimentos Cirúrgicos de Citorredução. Antineoplásicos. Metástase Neoplásica/prevenção & controle. Peritônio.

INTRODUÇÃO

A carcinomatose peritoneal é o curso natural das neoplasias gastrintestinais, ginecológicas e peritoneais primárias. A utilização da quimioterapia intraperitoneal como alternativa para o controle de metástases peritoneais foi descrita pela primeira vez em 1958, no cenário de carcinomatose secundária à neoplasias do cólon¹. Desde então, a quimioterapia intraperitoneal tem sido usada para controlar a disseminação peritoneal do câncer em vários contextos diferentes. Em 1996, Alberts *et al.*² relataram melhora na sobrevida com a combinação de quimioterapia intraperitoneal e cirurgia para tratamento de consolidação de carcinomatose secundária à malignidades ovarianas. No entanto, com a introdução contemporânea do paclitaxel, que proporcionou melhorias equivalentes na sobrevida, essa abordagem foi abandonada e nunca foi implementada para o tratamento rotineiro de neoplasias ovarianas³.

A quimioterapia sistêmica para metástases peritoneais é paliativa; seu foco principal é melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência. A abordagem de quimioterapia sistêmica para carcinomatose peritoneal não produziu o mesmo benefício de sobrevida observado para disseminação hematológica e linfática; pacientes com doença peritoneal continuaram a morrer poucos meses após o diagnóstico^{4,5}. Nos últimos 20 anos, surgiu uma melhor compreensão da carcinomatose como parte do processo de disseminação neoplásica; agora é vista como um estado de doença limitado a um único "órgão", o peritônio, que mudou as perspectivas de tratamento desta condição⁶. A combinação de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) tornou-se, desde então, a pedra angular de todas as novas abordagens e tentativas de controle da carcinomatose peritoneal⁷. A liberação direta de agentes quimioterápicos na cavidade intraperitoneal tem se mostrado superior à quimioterapia sistêmica ao se avaliarem características como a concentração

1 - Hospital Santa Rita, Santa Casa de Misericórdia, Serviço de Cirurgia Oncológica, Porto Alegre, RS, Brasil.

da droga atingida no espaço peritoneal, a penetração nas metástases peritoneais e a toxicidade relacionada à quimioterapia⁸. As evidências que levaram ao uso da quimioterapia intraperitoneal baseiam-se na ideia de expor diretamente os nódulos metastáticos peritoneais a concentrações de drogas muito superiores às que podem ser alcançadas com a quimioterapia sistêmica tradicional. O contato direto entre as células tumorais e os agentes quimioterápicos na cavidade peritoneal está associado a uma atividade biológica tumoral que é superior e diferente do desempenho da quimioterapia sistêmica, com vantagens particulares da quimioterapia intraperitoneal no tratamento da carcinomatose⁹.

Tradicionalmente, a quimioterapia intraperitoneal é administrada por lavagem peritoneal, com uma solução líquida contendo o agente quimioterápico. Esta forma de entrega tem várias limitações quanto à homogeneidade de distribuição dentro da cavidade peritoneal e penetração tecidual deficiente. Nos últimos anos, uma nova modalidade de infusão surgiu como uma alternativa à quimioterapia intra-abdominal convencional: quimioterapia aerossol intraperitoneal pressurizada, ou PIPAC. A aerossolização da quimioterapia intraperitoneal sob pressão positiva foi descrita pela primeira vez em 2000, e apresenta diversas vantagens quando comparada ao uso de soluções líquidas para aplicação de quimioterapia no espaço intraperitoneal¹⁰. Este novo modo de administração é superior aos métodos tradicionais, incluindo a quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce (EPIC) e a quimioterapia sistêmica intraperitoneal neoadjuvante (NIPS). A administração da PIPAC envolve vários aspectos técnicos relacionados ao procedimento cirúrgico propriamente dito, bem como mudanças físicas nas salas de cirurgia e rotinas institucionais.

Este artigo descritivo tem como objetivo relatar o processo de implementação dessa nova terapia em uma unidade dedicada à carcinomatose peritoneal e descrever aspectos únicos de uma

modificação inovadora feita para essa técnica, realizada pela primeira vez, no Brasil, em 12 de dezembro de 2017, no Hospital Santa Rita - Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre: aplicação de PIPAC através de um dispositivo de portal único. O procedimento experimental aqui descrito foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (decisão nº 2.172.647).

NOTA TÉCNICA

Aspectos físicos: a sala de cirurgia

Antes da realização da PIPAC, a sala de cirurgia requer três recursos básicos: pressão negativa, ventilação de fluxo de ar unidirecional (laminar) e portas de vedação hermética. Se estes ainda não estiverem disponíveis, a sala deve ser preparada de acordo com o departamento de engenharia do hospital. O fluxo de ar unidirecional, ou laminar, deve ser alcançado com bombas de escape que estabeleçam um fluxo de ar negativo entre o corredor e a sala de cirurgia. As portas de vedação hermética podem ser conseguidas instalando-se portas corredeiras apropriadas ou simplesmente encaixando-se folhas de plástico ao redor da moldura da porta, até o chão (Figura 1A).

A monitorização do paciente deve ser visível fora da sala de cirurgia, usando um monitor remoto ou extensão da tela de monitoramento anestésico. O painel de controle do injetor de contraste deve estar disponível fora da sala de cirurgia para ativação e controle. O sistema de vídeo deve ser colocado à direita do paciente, na altura do ombro (como para uma colecistectomia videolaparoscópica), mas deve ser capaz de girar ao nível do pé para permitir a visualização adequada da pelve. A bomba de infusão e a unidade de aspiração de micropartículas devem ser posicionadas à esquerda do paciente. Um cateter venoso longo *three-way* deve ser posicionado fora da sala, e permanecer continuamente acessível ao anestesiolegista durante todo o procedimento.

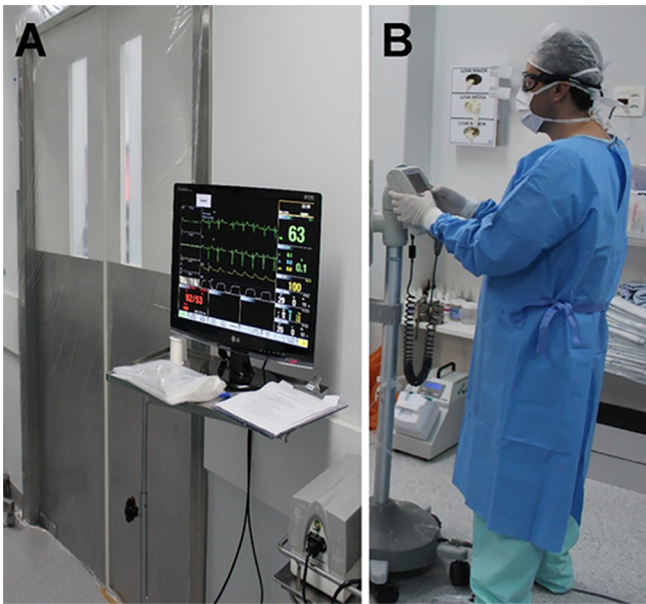


Figura 1. Equipamento de proteção. A) Portas seladas da sala de operação e monitoramento remoto. B) Cirurgião usando equipamento de proteção individual durante o manuseio da bomba de infusão de quimioterapia.

Aspectos técnicos: segurança pessoal e disposição do material

O manuseio de drogas citotóxicas na sala de cirurgia deve seguir rigorosos protocolos de verificação e administração. Todos os suprimentos que estão diretamente no campo cirúrgico devem ser descartados como potencialmente contaminados por agentes citotóxicos. Deve-se seguir o procedimento de descarte institucional rotineiro para tal material. Isso inclui cortinas cirúrgicas e aventais, que, por esta razão, devem ser preferencialmente descartáveis. Durante o manuseio do agente quimioterápico para preparação antes da administração, e ao se retornar à sala cirúrgica após o tratamento com aerossol, todos os indivíduos participantes do processo devem usar aventais impermeáveis descartáveis, óculos fechados e respiradores com um filtro microparticulado (Figura 1B).

Descrição do procedimento

Posicionamento do paciente, equipamentos de proteção individual e materiais especiais

Os pacientes devem ser colocados em posição supina e preparados para uma laparoscopia padrão. A mesa cirúrgica deve ser posicionada de modo a garantir a visualização adequada do paciente (especialmente da cabeça) de fora da sala de cirurgia. Os suprimentos necessários para o procedimento são os seguintes: 1) campos descartáveis; 2) trocarce BhioQap Centryport; 3) bainha de segurança BhioQap; 4) dispositivo BhioQap unidirecional; 5) selo de três vias BhioQap Centryport; 6) braço de fixação BhioQap; 7) folha de cobertura da mesa de operação; 8) unidade de sucção com um filtro de micropartículas e dois conjuntos de tubos; 9) ponta de aspiração laparoscópica de 5mm; 10) tesoura laparoscópica de 5mm; 11) ótica laparoscópica de 0°, de 10mm; 12) conjunto de injeção de quimioterapia e tubos; 13) máscara contra poeira e névoa equipada com um filtro para vapores orgânicos; 14) óculos de proteção; 15) tampa da porta da sala de cirurgia de plástico (se uma porta deslizante de vedação hermética não estiver disponível); e 16) bolacha/barreira de colostomia estéril.

Equipamento

- 1) BhioQap: registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com atestado de autorização de introdução no mercado, nº 80381210067, liberado para uso desde outubro de 2017;
- 2) aspirador de micropartículas (Buffalo Pumps);
- 3) sistema de injeção por contraste IV com atuação remota (Bracco);
- 4) Monitores de anestesia visíveis, com terminal remoto fora da sala de cirurgia.

Técnica operatória e procedimentos de rotina

Este procedimento foi realizado pela primeira vez, no Brasil, no Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em 12 de dezembro de 2017, após reuniões sistemáticas envolvendo cirurgiões, equipe de anestesia, departamentos de engenharia e saúde e segurança ocupacional, farmácia de quimioterapia, departamento de hospitalidade e a equipe de gerenciamento da sala de cirurgia. Esse envolvimento é essencial para o desenvolvimento de qualquer procedimento de rotina que envolva setores fora do centro cirúrgico e deve ser adaptado ao procedimento. Para a primeira aplicação, uma incisão longitudinal na linha média deve ser feita aproximadamente 4-5cm acima do umbigo. Nos procedimentos subsequentes, a incisão deve ser realizada através da ressecção completa da cicatriz anterior, mas mantendo todas as demais características do procedimento anterior. A cavidade peritoneal é acessada usando a técnica aberta de Hasson. O BhioQap Centryport é introduzido na cavidade peritoneal com a ajuda de um trocar específico. O pneumoperitônio é estabelecido com um insuflador laparoscópico até a pressão intra-abdominal atingir 15mmHg, como na rotina de laparoscopia. O procedimento pode ser sistematicamente dividido em duas etapas: 1) diagnóstico; e 2) terapêutico. A primeira etapa consiste na aspiração rotineira do líquido ascítico, na quantificação da carcinomatose e em quaisquer biópsias necessárias. No Programa de Tratamento de Doenças Peritoneais da Santa Casa de Porto Alegre, utilizamos o Índice de Câncer Peritoneal (ICP) desenvolvido pelo Dr. Paul Sugarbaker para avaliação e acompanhamento da carcinomatose¹¹. O fluido ascítico deve ser medido e enviado para citologia. As biópsias são obtidas do peritônio parietal nos locais com maior concentração de nódulos metastáticos ou na mesma região biopsiada no procedimento anterior. A segunda etapa envolve o uso do dispositivo unidirecional BhioQap para a

aerossolização da quimioterapia intraperitoneal (Figura 2), e consiste na seguinte sequência de procedimentos.



Figura 2. Dispositivo multifuncional BhioQap para liberação intraperitoneal de agentes quimioterápicos.

O insuflador é fechado e a cavidade peritoneal é esvaziada. A bainha de silicone do dispositivo Centryport é aberta. O BhioQap é anexado ao Centryport. A tubulação do insuflador é conectada a um conector Luer-Lock (mantido aberto) e o tubo aspirador de micropartículas ao outro (mantido fechado). O pneumoperitônio é estabelecido em até 12mmHg e a estabilidade é testada por aproximadamente cinco minutos, para descartar qualquer variação visível no fluxo do insuflador. Isso garante que a cavidade peritoneal esteja adequadamente selada. A ótica de 10mm é posicionada; uma vez que a visualização adequada da cavidade peritoneal tenha sido alcançada, ela é fixada firmemente ao braço mecânico (Figura 3A). A tubulação de injeção de quimioterapia é anexada ao conector Luer-Lock da porção ativa do dispositivo BhioQap. Toda a mesa de operação, braço mecânico e ótica são cobertos com folhas de plástico, desde os pés do paciente até a altura do ombro, e selados com fita adesiva (Figura 3B). A barreira de colostomia é colocada na cúpula formada pela cobertura de plástico, e a tubulação de sucção da unidade de aspiração de micropartículas é passada através da barreira (Figura 3C). O agente quimioterápico

é verificado e carregado no injetor, que é então preparado para infusão.

Em seguida, todos os funcionários deixam a sala de cirurgia, que deve ser fechada por uma porta deslizante de vedação hermética ou selada com plástico. O injetor deve ser configurado para administrar o volume calculado e composto pela farmácia. A taxa de infusão deve ser ajustada para 3ml/s, e não deve exceder uma pressão de 300psi. Uma vez concluída a aerossolização, deve ser mantida pressão intraperitoneal de 12mmHg por um período de 30 minutos (pneumoperitônio terapêutico). Após a conclusão do período do pneumoperitônio terapêutico, todos os profissionais retornam à sala de cirurgia, usando equipamentos de proteção individual (avental impermeável descartável, máscara contra poeira e névoa equipada com filtro de vapor orgânico e proteção ocular). O insuflador é desligado. A quimioterapia em aerossol é aspirada através de um filtro para a unidade de aspiração. A ótica de 10mm é removida. A tampa plástica é aberta e o sistema BhioQap é removido. A cavidade é inspecionada e a parede abdominal é fechada de maneira convencional, com suturas interrompidas de Prolene e Monocryl 4-0.

DISCUSSÃO

No cenário da carcinomatose peritoneal, a PIPAC surgiu como uma abordagem promissora para uma condição que ainda carrega um prognóstico reservado. Não deve ser entendida como uma alternativa à já estabelecida abordagem combinada de cirurgia citorrredutora com quimioterapia hipertérmica. A PIPAC parece ser muito mais apropriada para pacientes que não se beneficiam daquela abordagem cirúrgica agressiva ao tratamento da carcinomatose. A aerossolização parece ser particularmente útil em pacientes que não conseguem obter citorredução cirúrgica completa com doença de visibilidade zero (CC-0), têm alto ICP ou não foram selecionados para quimioterapia neoadjuvante. Em revisão sistemática de artigos publicados, a taxa de complicações foi de 12% e a média de permanência pós-operatória foi de três dias¹². A baixa morbidade¹³, a recuperação rápida e a possibilidade de procedimentos repetidos tornam essa técnica interessante nos casos em que a quimioterapia intraperitoneal é proposta como um plano terapêutico para pacientes com carcinomatose peritoneal. Essas características, que possibilitaram a

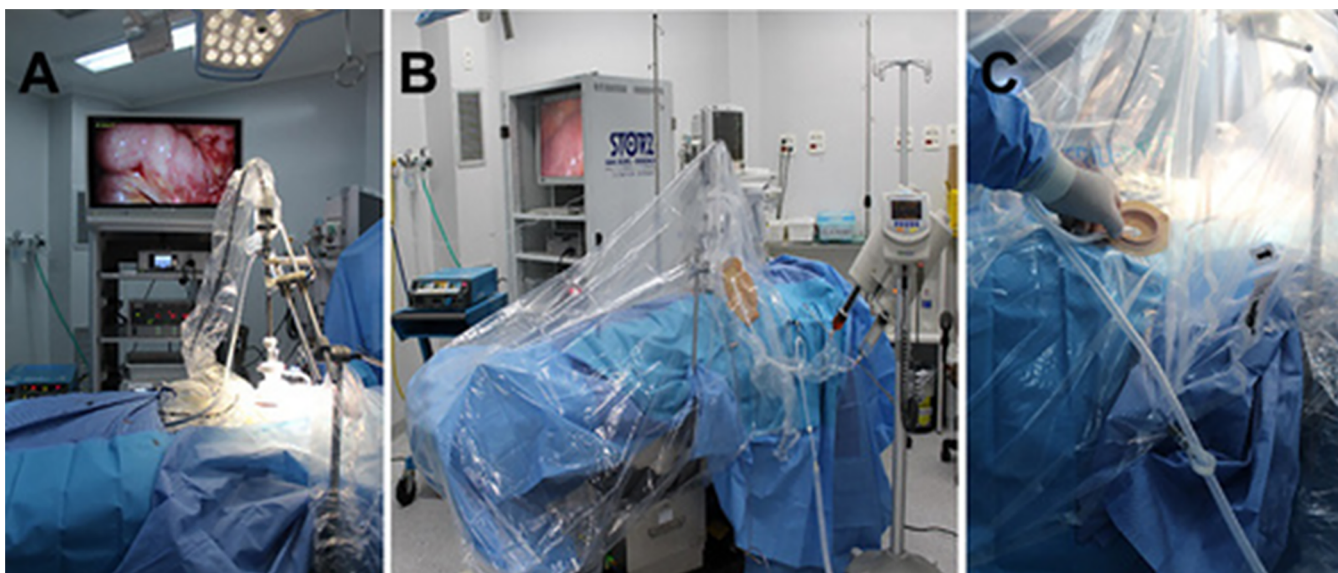


Figura 3. Procedimento. A) Braço mecânico suportando a ótica na parede abdominal. B) Dispositivo BhioQap e braço mecânico coberto por uma "câmara selada" feita de folhas de plástico protetor. C) Ponta de sucção passando através da placa de base da colostomia para a câmara selada.

cirurgia minimamente invasiva da doença peritoneal, podem levar a uma combinação de ressecção com a técnica PIPAC em pacientes com alto risco de carcinomatose. Essa ideia ainda requer validação científica. No entanto, estudos iniciais sugeriram um aumento na taxa de complicações com tais abordagens, especialmente quando a técnica PIPAC é combinada com a cirurgia citorrredutora¹⁴.

O procedimento de portal único descrito aqui explora o conceito de reduzir a possibilidade de implantes de parede abdominal e foi descrito pela primeira vez por Robella *et al.*¹⁵. A compreensão da carcinomatose como um processo crônico de inflamação e implantação de células neoplásicas na cavidade peritoneal deu origem ao conceito de "aprisionamento de células tumorais". O procedimento de portal único, embora provavelmente esteja associado a uma maior inflamação do que a laparoscopia convencional, como sugerido em estudos prévios¹⁶, traz o benefício de uma única cicatriz planejada na parede abdominal. Isso permite a futura ressecção da cicatriz durante o tratamento definitivo da carcinomatose, auxiliando no controle da doença na parede abdominal. A taxa de falha ou impossibilidade desse procedimento variou de 0% a 17%, mesmo com a técnica aberta de Hasson¹².

A principal característica distintiva do PIPAC é o processo de conversão de uma solução líquida de quimioterapia em spray aerossolizado, potencializando seus efeitos. Quando em aerossol, os líquidos assumem as características físicas gerais, comportamento e distribuição de um gás. Duas dessas propriedades são essenciais para a aplicação da quimioterapia intraperitoneal. A primeira é uma distribuição homogênea e rápida no espaço físico dentro do qual o gás está contido. Essa propriedade tem sido contestada em estudos demonstrando que as concentrações do fármaco alcançadas estão próximas daquelas obtidas com o modelo de entrega convencional¹⁷. Em um estudo de validação

anterior do dispositivo de portal única BhoQap, exploramos um dispositivo com um recurso exclusivo projetado para minimizar esse efeito, ou seja, entrega multidirecional. No entanto, o padrão de distribuição identificado nos modelos animais foi errático e não melhorou a homogeneidade de distribuição em diferentes compartimentos do abdome. O reconhecimento do processo de circulação do líquido peritoneal e a exposição da cavidade peritoneal à substância em aerossol por mais de 30 minutos parecem minimizar a dependência da técnica da multidirecionalidade. A segunda propriedade desejada diz respeito à profundidade da penetração do agente quimioterápico no tecido. Essa propriedade é modificada substancialmente durante o PIPAC, pois a infusão é influenciada tanto pelas características físicas do agente quimioterápico em estado gasoso quanto pela pressão do pneumoperitônio¹⁸. A pressão intraperitoneal modifica a chamada permeabilidade peritoneal, alterando as forças hidrostáticas no tecido, dobrando a concentração de substâncias intraperitoneais no espaço extracelular e aumentando em cinco vezes a condutividade hidráulica do fluido, levando-o ao núcleo das metástases peritoneais^{19,20}. Isso consolida o conceito de pneumoperitônio terapêutico como um mecanismo superior a todas as outras modalidades de liberação de quimioterapia intraperitoneal até o momento. Assim, o uso de pneumoperitônio terapêutico pode explicar os resultados iniciais encorajadores obtidos com PIPAC no tratamento da carcinomatose peritoneal secundária ao câncer gástrico¹⁸, câncer de cólon²¹ e câncer de ovário¹⁴. O uso neoadjuvante de PIPAC pode ser uma abordagem promissora para esses pacientes, e pode permitir a remoção de carcinomatose peritoneal com ICP elevado para um estado de doença mais localizado, que pode então ser passível de cirurgia citorrredutora com quimioterapia hipertérmica²².

Em resumo, dados iniciais encorajadores sugerem que o PIPAC pode melhorar a qualidade de vida em um número significativo de pacientes

com carcinomatose peritoneal e é uma ferramenta potencial para o tratamento paliativo de pacientes com metástases peritoneais²³. As taxas de resposta relatadas até o momento ainda são baseadas em estudos pequenos, retrospectivos, de coorte ou

caso-controle. No entanto, as características únicas do PIPAC descritas acima nos levam a acreditar que esta técnica é promissora para o tratamento da carcinomatose peritoneal e que a evidência disponível para sua utilidade não deve ser desconsiderada.

ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis is the natural course of gastrointestinal, gynecologic, and primary peritoneal neoplasms. In recent years, our understanding of carcinomatosis has changed; it is no longer considered a disseminated condition, but rather a disease confined to the peritoneum. Thus, the combination of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy has become the cornerstone of control of peritoneal metastases. Traditionally, intraperitoneal chemotherapy is delivered in the form of liquid solutions. However, a new mode of chemotherapy delivery to the abdominal cavity has arisen as an alternative to the conventional method. In Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC), the liquid solution is aerosolized into a spray, potentiating the distribution and penetration of the chemotherapeutic agent intraperitoneally. The present study aims to describe a novel form of this innovative surgical technique performed for the first time in Brazil, in a modification of the technique originally described for PIPAC: delivery through a single-port device.

Keywords: Peritoneal Neoplasms. Cytoreduction Surgical Procedures. Antineoplastic Agents. Neoplasm Metastasis / prevention & control. Peritoneum.

REFERÊNCIAS

1. Economou SG, Mrazek R, McDonald G, Slaughter D, Cole WH. The intraperitoneal use of nitrogen mustard at the time of operation for cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1958;68(3):1097-102.
2. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1950-5.
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334(1):1-6.
4. Chan CH, Cusack JC, Ryan DP. A critical look at local-regional management of peritoneal metastasis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(1):153-8.
5. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000;88(2):358-63.
6. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res.* 1996;82:79-100.
7. Batista TP, Sarmiento BJQ, Loureiro JF, Petruzzello A, Lopes A, Santos CC, Quadros CA, Akaishi EH, Cordeiro EZ, Coimbra FJF, Laporte GA, Castro LS, Batista RMSS, Aguiar S Júnior, Costa WL Júnior, Ferreira FO; BSSO/SBCO Committee on Peritoneal Surface Malignancies and HIPEC. A proposal of Brazilian Society of Surgical Oncology (BSSO/SBCO) for standardizing cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) procedures in Brazil: pseudomixoma peritonei, appendiceal tumors and malignant peritoneal mesothelioma. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(5):530-44. Erratum in: *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(6):665.
8. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results. *Lancet Oncol.* 2003;4(5):277-83.
9. Alberts DS, Young L, Mason N, Salmon SE. In vitro evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Semin Oncol.* 1985;12(3 Suppl 4):38-42.
10. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc.* 2000;14(1):51-5.
11. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 1996;15(1):49-58.

12. Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hübner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2017;104(6):669-78.
13. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2311-6.
14. Tempfer CB, Celik I, Solass W, Buerkle B, Pabst UG, Zieren J, et al. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):307-11.
15. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:128.
16. de Carvalho GL, Cavazzola LT. Can mathematic formulas help us with our patients? *Surg Endosc*. 2011;25(1):336-7.
17. Khosrawipour V, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-Carballo D, Förster E, Osma A, et al. Evaluating the effect of Micropump© position, internal pressure and Doxorubicin dosage on efficacy of Pressurized Intra-peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in an ex vivo model. *Anticancer Res*. 2016;36(9):4595-600.
18. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with low-dose Cisplatin and Doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(2):367-73.
19. Zakaria el-R, Lofthouse J, Flessner MF. In vivo hydraulic conductivity of muscle: effects of hydrostatic pressure. *Am J Physiol*. 1997;273 (6 Pt 2):H2774-82.
20. Zakaria ER, Lofthouse J, Flessner MF. In vivo effects of hydrostatic pressure on interstitium of abdominal wall muscle. *Am J Physiol*. 1999;276 (2 Pt 2):H517-29.
21. Demtröder C, Solass W, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Dis*. 2016;18(4):364-71.
22. Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):253.
23. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1379-85.

Recebido em: 08/05/2018

Aceito para publicação em: 29/05/2018

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Rafael Seitenfus

E-mail: rafasei@hotmail.com

formato@scientific.com.br

