

## **Cirurgia citoredutora, HIPEC e PIPAC: uma revisão das alternativas para intervenção em carcinomatose peritoneal**

## **Cytoreductive surgery, HYPEC and PIPAC: a review of alternatives for intervention in peritoneal carcinomatosis**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-419

Recebimento dos originais: 10/11/2023

Aceitação para publicação: 11/12/2023

### **Cristiane Freitas Couto**

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Volta Redonda (UNIFOA)

Endereço: Rua Modena, 129, Jardim Europa, Volta Redonda – RJ, CEP: 27265-120

E-mail: cristianefcoutho26@gmail.com

### **Gabriela Guimarães Magela**

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS)

Endereço: Rua das Tangerinas, 631, Vila Cloris, Belo Horizonte – MG, CEP: 31744-108

E-mail: gabriellagmagella15@gmail.com

### **Larissa Stefani Salgarello**

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade Dinâmica Vale do Piranga (FADIP)

Endereço: Avenida dos Tecelões, 35, Chácara das Andorinhas, Barbacena – MG, CEP: 36205-248

E-mail: larissa.salgarello@hotmail.com

### **Ana Carolina Gomide Baeta Melo**

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Rio Grande do Sul, 1030, Santo Agostinho, Belo Horizonte – MG, CEP: 30170-115

E-mail: anabaeta30@hotmail.com

### **Victor Henrique Pereira Cintra**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Rua Tupis 728, Centro, Belo Horizonte – MG, CEP: 30190-061

E-mail: victorhenriquepc@gmail.com

### **João Vitor Abdallah da Silva Vargas Ferreira**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Rua Levindo Lopes 52, Savassi, Belo Horizonte – MG, CEP: 30140-170

E-mail: abdallah2099@gmail.com

**Júlia Ferreira dos Santos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - campus Governador Valadares

Endereço: Rua Tenente Coronel Francisco Rodrigues, 155, Morada do Acampamento,

CEP: 35012-420

E-mail: juliaferreira21@gmail.com

**Arthur Henrique de Sousa Resende**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)

Endereço: Rua Terezinha de Paula Resende, 68, Nossa Senhora Aparecida, Resende

Costa – MG, CEP: 36340-000

E-mail: arthurresende97@gmail.com

**RESUMO**

A carcinomatose peritoneal representa um desafio na área oncológica, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes. Neste contexto, a cirurgia citorrredutora, a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) e a terapia intraperitoneal pressurizada de aerosol quimioterapêutico (PIPAC) emergiram como opções promissoras para combater essa condição devastadora. Este artigo oferece uma revisão aprofundada dessas alternativas terapêuticas, explorando suas bases científicas, aplicabilidade clínica e resultados relevantes, visando fornecer uma visão abrangente das estratégias disponíveis para tratar a carcinomatose peritoneal. O objetivo primordial desta análise consiste em resumir os dados presentes na literatura referentes ao tópico em discussão, com uma ênfase destacada na HIPEC, PIPAC e nos indicadores peptídicos de tumorais. Desta forma, almeja-se, por meio deste estudo, esclarecer os dados relativos a essas inovadoras técnicas ainda pouco disseminadas no âmbito da saúde no Brasil, a fim de promover uma maior conscientização entre os profissionais de saúde sobre as mais recentes abordagens e/ou alternativas terapêuticas disponíveis. Iniciando com a escolha de um tópico de extrema importância, este estudo integrativo da literatura atravessou diversas fases: seleção de bases acadêmicas relevantes e definição de termos para a filtragem dos dados; estabelecimento de critérios para a inclusão ou exclusão de artigos na pesquisa e a seleção dos estudos que se encaixaram nesses critérios; organização dos materiais escolhidos e, por último, a apresentação e análise dos resultados obtidos. As bases de dados utilizadas incluíram Pubmed, Scielo e Lilacs, de acordo com os descritores "Carcinomatose peritoneal", "Cirurgia redutora de tumores", "Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)". Foram considerados artigos publicados entre 2013 e 2023, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Assim, após uma análise rigorosa conforme descrito, foram identificadas 26 fontes, incluindo ensaios clínicos de coorte, estudos de caso-controle, relatos de casos, revisões sistemáticas da literatura e metanálises. A Citorredução Cirúrgica com Terapia Intraperitoneal Hipertérmica (CC-HIPEC) representa um procedimento cirúrgico complexo que exige uma equipe multidisciplinar qualificada. O êxito dessa terapia está intrinsecamente ligado à infraestrutura hospitalar, criteriosa indicação cirúrgica, proficiência da equipe médica, estado clínico do paciente e tamanho do tumor. Porém, a combinação da citorredução cirúrgica com HIPEC resulta em um aumento do tempo de cirurgia e perturbações nas respostas endócrinas, metabólicas e imunológicas ao trauma extenso, prolongando a recuperação pós-operatória e predispondo a complicações. A técnica PIPAC tem como objetivo principal de tratamento o controle de sintomas, especialmente a ascite, e a regressão das metástases peritoneais, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes. O presente artigo aborda mais sobre a complexidade dessas técnicas, bem como suas vantagens e desvantagens. A cirurgia redutora de tumores mostrou certa eficácia, principalmente com

associação da técnica HIPEC, e tem sido amplamente adotada. Ademais, os marcadores peptídicos de neoplasias auxiliam na terapia, detectando a presença de células cancerígenas e avaliando a resposta ao tratamento. Ainda, a PIPAC se mostrou ser uma alternativa indicada para pacientes que não podem se submeter a uma citorredução cirúrgica completa, embora sejam necessários estudos adicionais para comprovar os benefícios dessa modalidade de tratamento. Em conclusão, cada um desses procedimentos oferece vantagens e desvantagens específicas, fazendo com o que a escolha do tratamento seja personalizada e criteriosa.

**Palavras-chave:** quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, carcinomatose peritoneal, procedimentos cirúrgicos de citorredução.

## ABSTRACT

Peritoneal carcinomatosis represents a challenge in the field of oncology, requiring innovative and effective therapeutic approaches. In this context, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and pressurized intraperitoneal chemotherapeutic aerosol therapy (PIPAC) have emerged as promising options to combat this devastating condition. This article offers an in-depth review of these therapeutic alternatives, exploring their scientific basis, clinical applicability and relevant results, with the aim of providing a comprehensive overview of the strategies available to treat peritoneal carcinomatosis. The primary objective of this analysis is to summarize the data present in the literature regarding the topic under discussion, with a particular emphasis on HIPEC, PIPAC and peptide tumor indicators. The aim of this study is to clarify the data on these innovative techniques, which are still not widely disseminated in the health sector in Brazil, in order to promote greater awareness among health professionals of the latest approaches and/or therapeutic alternatives available. Starting with the choice of a topic of extreme importance, this integrative study of the literature went through several phases: selection of relevant academic databases and definition of terms for filtering the data; establishment of criteria for the inclusion or exclusion of articles in the research and the selection of studies that fit these criteria; organization of the materials chosen and, finally, the presentation and analysis of the results obtained. The databases used included Pubmed, Scielo and Lilacs, according to the descriptors "Peritoneal carcinomatosis", "Tumor-sparing surgery", "Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)". Articles published between 2013 and 2023 in Portuguese, Spanish and English were considered. Thus, after a rigorous analysis as described, 26 sources were identified, including clinical cohort trials, case-control studies, case reports, systematic literature reviews and meta-analyses. Surgical Cytoreduction with Hyperthermic Intraperitoneal Therapy (HIPEC) is a complex surgical procedure that requires a qualified multidisciplinary team. The success of this therapy is intrinsically linked to hospital infrastructure, careful surgical indication, the proficiency of the medical team, the patient's clinical condition and the size of the tumor. However, the combination of surgical cytoreduction with HIPEC results in an increase in surgical time and disturbances in endocrine, metabolic and immunological responses to extensive trauma, prolonging post-operative recovery and predisposing to complications. The PIPAC technique's main treatment goal is symptom control, especially ascites, and regression of peritoneal metastases, providing a significant improvement in patients' quality of life. This article discusses the complexity of these techniques, as well as their advantages and disadvantages. Tumor-sparing surgery has shown some efficacy, especially when combined with the HIPEC technique, and has been widely adopted. In addition, peptide markers of neoplasms help in therapy, detecting the presence of cancer cells and assessing the response to treatment. In addition, PIPAC has proved to be a suitable alternative for patients who cannot undergo complete surgical cytoreduction, although further studies are needed to prove the benefits of

this treatment modality. In conclusion, each of these procedures offers specific advantages and disadvantages, making the choice of treatment a personalized and careful one.

**Keywords:** hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal carcinomatosis, surgical cytoreduction procedures.

## 1 INTRODUÇÃO

Neoplasias primárias de órgãos intraperitoneais podem evoluir com a invasão das células neoplásicas através da serosa do órgão, seguida de dispersão dessas células na cavidade peritoneal e sua implantação a distância, ocorrendo proliferação celular e neovascularização com formação de nodulações tumorais. Essa dispersão neoplásica é conhecida como Carcinomatose Peritoneal (CP) e está relacionada com maior morbimortalidade<sup>1</sup>, sendo considerada uma doença terminal e frequentemente associada à progressão da doença, mau prognóstico e baixa sobrevida<sup>1,2</sup>.

As metástases peritoneais advêm de tumores gastrointestinais e ginecológicos, estando presente em 75% dos cânceres de ovário, 5-10% dos tumores colorretais e 14% dos cânceres gástricos<sup>2</sup>. Aproximadamente 15% e 40% dos pacientes com câncer colorretal e câncer gástrico, respectivamente, em estágio II-III apresentam CP à exploração abdominal<sup>1</sup>. A CP pode surgir também, menos frequentemente, de tumores extra-abdominais, principalmente em mama e pulmão<sup>2</sup>.

A CP não tem sintomatologia específica e por isso é frequentemente detectada em fases avançadas da doença, quando já há presença de nódulos tumorais disseminados pelo peritônio visceral e parietal. Nesse estágio, a abordagem tradicional com cirurgia paliativa e quimioterapia sistêmica não se mostrou eficaz. Logo, há uma necessidade significativa de desenvolver novas técnicas terapêuticas para essa demanda<sup>3</sup>.

A carcinomatose peritoneal é atualmente considerada uma disseminação locorregional do câncer. A partir disso, na última década, várias abordagens de terapias locorregionais foram exploradas no tratamento da CP, com base no fato de que quando o medicamento é administrado diretamente na cavidade peritoneal, altas concentrações do mesmo podem ser obtidas devido a uma barreira entre o peritônio e o plasma, a qual retarda a absorção sistêmica do agente, tornado a erradicação da PC mais eficaz<sup>1,2,4</sup>. Dessa forma, cada vez mais, vem sendo utilizada uma abordagem multimodal envolvendo cirurgia citorrredutora, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), quimioterapia peritoneal com peptídeos marcadores de tumor e

quimioterapia com Aerossol pressurizado intraperitoneal (PIPAC), além de quimioterapia sistêmica<sup>5,6</sup>.

O objetivo desta revisão é abordar a literatura existente do tema trazendo melhor entendimento para a comunidade médica dessas modalidades de tratamento ainda pouco disponíveis dentro da estrutura de saúde brasileira, de forma principal a HIPEC, PIPAC e os peptídeos marcadores de tumor.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura. Começando com a seleção de um tema de grande relevância, o estudo passou pelas seguintes etapas: escolha de bases de dados academicamente significativas e definição de descritores para a filtragem de dados; estabelecimento de critérios para inclusão ou exclusão de artigos no estudo e seleção dos artigos que atendiam a esses critérios; organização dos materiais escolhidos e, por fim, apresentação e análise dos dados obtidos.

As bases de dados selecionadas foram Pubmed, Scielo e Lilacs. No pubmed, os descritores utilizados foram: "Carcinomatose peritoneal", "Cirurgia citorrredutora", "Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)", sendo encontrados, respectivamente 903, 546, 256 resultados. Na scielo, foram encontrados 16, 16, 5 para os mesmos descritores, respectivamente. Já na Lilacs, 89, 50, 20 artigos foram encontrados. Primeiramente, buscou-se definir conceitos e elucidar tópicos gerais acerca da carcinomatose peritoneal, posteriormente analisou-se o tema trazendo melhor entendimento das modalidades de tratamento ainda pouco disponíveis dentro da estrutura de saúde brasileira, de forma principal a HIPEC, PIPAC e os peptídeos marcadores de tumor.

Para tanto foram incluídos artigos publicados entre 2013 e 2023, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Apenas estudos disponíveis na íntegra e que estivessem relacionados com "Cirurgia citorrredutora, HIPEC e PIPAC" foram selecionados. Pesquisas com data de publicação com períodos superiores há 10 anos, disponibilizados apenas na forma de resumo, publicados em periódicos de baixo fator de impacto ou com metodologia inconclusiva foram excluídas. Sendo assim, após a realização da análise criteriosa descrita, foram selecionadas 26 referências compostas por ensaios clínicos de coorte e caso controle, relatos de casos, revisões sistemáticas da literatura e metanálises.

### 3 DESENVOLVIMENTO

A associação de cirurgia citorrredutora e infusão intraoperatória na cavidade peritoneal com o quimioterápico hipertérmico é atualmente o tratamento indicado para um seletivo grupo de pacientes portadores de disseminação peritoneal neoplásica oriunda do apêndice cecal e do mesotélio. Ainda se discute sobre as carcinomatoses peritoneais de origem ovariana, colorretal, gástrica e outras.

Mesmo com poucos estudos disponíveis comparando as possibilidades de tratamentos, os resultados positivos dessas terapias em pacientes com boas condições clínicas e com possibilidade de citorredução completa têm sustentado expectativas de melhora do prognóstico dos pacientes oncológicos e dos parâmetros epidemiológicos, nos quesitos morbidade e mortalidade.

A cirurgia de citorredução com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CRS-HIPEC) é um procedimento cirúrgico de alta complexidade, que demanda uma boa equipe cirúrgica e multidisciplinar, que influencia diretamente nas taxas de cura, sobrevida, morbidade e mortalidade. Além disso, os resultados satisfatórios da implementação dessa terapia dependem da infraestrutura hospitalar, de uma boa indicação cirúrgica, da experiência da equipe e das condições clínicas do paciente e volume do tumor<sup>7,8</sup>.

Com o início em 2001, ao longo dos últimos anos, a indicação cirúrgica vem se tornando rotina nos grandes centros oncológicos, graças ao desenvolvimento da técnica cirúrgica e à boa evolução dos tumores no pós-cirúrgico. Sabe-se que a redução macroscópica do tumor não impede a doença microscópica, e nesse cenário o uso da quimioterapia intraperitoneal ganhou espaço por aumentar a eficácia do método<sup>7,8</sup>.

No entanto, o procedimento de citorredução cirúrgica, somado a HIPEC, aumenta o tempo de cirurgia, além de alterações na resposta endócrino-metabólica e imunológica ao trauma exacerbado, aumentando o tempo de recuperação pós cirúrgico e facilitando complicações. Centros de referência no tratamento reportaram taxas de morbidade variando entre 20% a 65% e de mortalidade até 12%. Entre os riscos de complicações estão: extensão do procedimento, tempo cirúrgico prolongado, extensão da doença peritoneal, número de regiões abdominais acometidas, citorredução incompleta, número de anastomoses, perda sanguínea, origem da disseminação peritoneal, entre outros<sup>8,9</sup>.

#### 3.1 CIRURGIA CITORREDUTORA (CRS)

A cirurgia citorrredutora do peritônio é um procedimento complexo que tem como objetivo remover os tumores visíveis no peritônio. Durante a cirurgia, o cirurgião realiza a

ressecção dos tumores, seguida de uma técnica chamada “quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). O procedimento envolve a remoção de tumores primários, implantes tumorais e áreas afetadas pelo câncer, reduzindo assim a carga tumoral e melhorando a eficácia do tratamento. Uma das etapas mais especializadas da citorredução é a peritonectomia, quando há múltiplos nódulos e independentes, é necessário a remoção de grande parte do peritônio da região acometida<sup>9</sup>.

A HIPEC consiste na administração de quimioterapia diretamente na cavidade abdominal, aquecida a uma temperatura elevada, para combater as células cancerígenas residuais e alcançar o sucesso terapêutico<sup>10</sup>.

Existem alguns critérios para selecionar os pacientes que vão ser submetidos a essa cirurgia, condições clínicas geral para tolerar o procedimento cirúrgico complexo, estadiamento da doença onde a cirurgia ainda seja uma opção viável e extensão da doença. A ressecção cirúrgica dos tumores visíveis no peritônio tem como objetivo aliviar os sintomas associados à doença, resultando em uma melhoria significativa na qualidade de vida. Além disso, associado com a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) tem o potencial de controlar a disseminação das células cancerígenas no peritônio, reduzindo o risco de recorrência da doença<sup>8</sup>.

É importante ressaltar que o sucesso cirúrgico e os resultados individuais podem variar de acordo com vários fatores, como o estágio da doença, a extensão do tumor e a saúde geral do paciente. Além do mais, nem todos os pacientes com carcinomatose peritoneal serão elegíveis para o procedimento. A decisão cirúrgica deve ser tomada em conjunto com a equipe médica, avaliando os riscos, benefícios e expectativas individuais do paciente.

A cirurgia citorrredutora continua sendo uma área de pesquisa ativa, com o objetivo de aprimorar as técnicas cirúrgicas e expandir os critérios de seleção de pacientes.

### 3.2 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC)

À medida que se estuda os mecanismos de disseminação dos tumores no peritônio e o comportamento biológico das células neoplásicas, torna-se viável o aperfeiçoamento de técnicas de cirurgia citorrredutora e a amplificação da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica de rotina no tratamento oncológico. A multifatoriedade de condições clínicas dos pacientes oncológicos, somado ao volume tumoral, a experiência da equipe de cirurgiões, a infraestrutura hospitalar e a correta indicação do procedimento são cruciais para atingir taxas de cura, sobrevida, morbidade e mortalidade consideravelmente positivas<sup>10</sup>.

Embora a CRS promova importante arsenal no tratamento da carcinomatose peritoneal, os estudos mostraram que a técnica utilizada de forma isolada não é suficiente para tratar a patologia microscópica, o que traz em voga a associação da HIPEC para aumentar a eficácia do tratamento. Essa modalidade de tratamento é especificamente indicada para o grupo de pacientes portadores de disseminação peritoneal neoplásica originada do apêndice cecal e do mesotélio<sup>10</sup>. A seletividade na indicação do tratamento é necessária ao considerar as altas taxas de morbidade que variam de 20% a 65% e de mortalidade de até 12%, além das predominantes taxas de toxicidade hematológica pelo uso intraperitoneal de quimioterápicos. Segundo HANAN em 2018, pacientes com carcinomatose peritoneal submetidos a CRS e HIPEC tiveram sobrevida global de 81,3% em 1 ano, o que demonstra grande avanço, já que a sobrevida global da doença varia de 3 a 6 meses<sup>11</sup>.

A HIPEC opera diretamente pela ação citotóxica do calor e provoca a elevação da permeabilidade das células neoplásicas, potencializando a ação e multiplicando a concentração dos quimioterápicos na cavidade peritoneal, em comparação à administração sistêmica. Outrossim, contribui para a remoção de células flutuantes e desprendimento das células aderidas à superfície visceral. À vista disso, a aplicação do método permite maior controle da disseminação da doença peritoneal<sup>10</sup>.

Embora a indicação de HIPEC tenha se tornado habitual em muitos centros oncológicos de referência, é conveniente ponderar que a técnica possui uma limitada penetração da solução quimioterápica de até 2 milímetros da superfície, tornando-a inutilizada para grandes depósitos tumorais. Posto isso, os pacientes que apresentam condições clínicas estáveis, apropriadas e com possibilidade de citorredução completa tornam-se prioridade para a realização do procedimento, em virtude da escassez de estudos prospectivos randomizados que comprovem a hegemonia da técnica em comparação com outras modalidades de tratamento para carcinomatose peritoneal<sup>10,11</sup>.

### 3.3 QUIMIOTERAPIA PERITONEAL COM PEPTÍDEOS MARCADORES DE TUMOR

Ainda no âmbito de abordagens de tratamento, a quimioterapia (QT) intraperitoneal (IP) com peptídeos marcadores de tumor é utilizada como uma ferramenta adicional no tratamento da carcinomatose peritoneal, haja vista que, como essa condição clínica está associada a mau prognóstico e alta recorrência, é necessária uma abordagem multimodal<sup>2</sup>. Dessa maneira, tradicionalmente em pacientes com indicação e ausência de contraindicações, é realizada primeiramente a cirurgia citoredutora, seguida da quimioterapia IP - HIPEC de preferência, como já abordado, com o objetivo de melhorar o acesso da medicação anticâncer à região; e a

QT sistêmica, administrada via intravenosa. Por outro lado, para além dos métodos práticos de tratamento, há metodologias que direcionam o tratamento da carcinomatose peritoneal, sendo de suma importância para guiar o diagnóstico, monitorar o tratamento, ditar o prognóstico e personalizar o tratamento dos indivíduos<sup>12,13</sup>. Nessa perspectiva, tem-se os peptídeos marcadores de tumor.

Toda abordagem de QT IP que utiliza biomarcadores seletivos para tumor do tipo peptídeos homing recebem o nome de “Quimioterapia intraperitoneal com peptídeos marcadores de tumor”. Nessa visão, esses compostos são ligantes específicos de tumor, da classe dos peptídeos homing, que melhoram a seletividade dos medicamentos, a fim de evitar com que as medicações anticancerígenas atinjam células saudáveis do organismo e gerem, conseqüentemente, efeitos indesejados. Exemplos desses peptídeos são: direcionados à integrina, penetradores de tumor, direcionados a macrófagos M2, direcionados à nucleolina, direcionados à EphA2- receptor 2 de efrina tipo A, regulados ativamente em uma variedade de tumores e direcionados ao hialuronano. Nesse contexto, esse processo ocorre pela formação de complexos conjugados sistêmicos seletivos para tumores, e o direcionamento das partículas é feito pela captação intraperitoneal mediada por receptor direto, para atingir nódulos tumorais avasculares ligados à camada mesotelial. Além disso, a via sistêmica também participa do processo, e assim os tumores vascularizados também são atingidos no processo. Dessa forma, os biomarcadores de tumor vêm sendo utilizados para complementar o tratamento da carcinomatose peritoneal<sup>12,13</sup>.

Há, além dos peptídeos homing, diversos tipos de ligantes direcionados ao tumor, como os anticorpos, polissacarídeos e aptâmeros. Sendo assim, diante de tantas possibilidades, é necessário reconhecer as vantagens e as desvantagens dessas substâncias, com a finalidade de entender qual é a mais utilizada nos dias atuais. Tendo esse contexto em vista, destacam-se, neste estudo, os peptídeos homing, porque eles oferecem vantagens importantes para o reconhecimento eficiente do tumor na carcinomatose peritoneal, condição difusa, em que torna-se difícil o encontro das células tumorais. São elas: baixo custo de produção, tamanho pequeno (< 10 aminoácidos), baixa imunogenicidade (geram baixa resposta imune no organismo), biocompatibilidade com o corpo humano e afinidade moderada com as células tumorais. Dessa forma, todas essas características fazem com que os peptídeos homing sejam eficientes para o uso concomitante com nanomateriais, moléculas pequenas cujo alvo principal é a célula tumoral, e produzidas em maior escala do que materiais mais caros, como os anticorpos<sup>12,14,15,16</sup>.

Nesse cenário, os peptídeos marcadores de tumor foram desenvolvidos a partir de um método tecnológico chamado de “exibição de fagos peptídicos”, em que vírus (fagos) mapeiam

a paisagem molecular da superfície celular e desenvolvem ligantes peptídicos sistêmicos para tecidos ou doenças de interesse. Nesse sentido, são criadas bibliotecas com bilhões de peptídeos diferentes e, quando um peptídeo relacionado a uma condição clínica é identificado, passa a ser sintetizado em laboratório para estudar formas de diagnóstico e tratamento da doença em questão. Graças a isso, muitos peptídeos homing que se ligam a tumores foram descobertos, podendo se ligar às células do sangue presente nos tumores, às células malignas propriamente ditas, às células do sistema imune do indivíduo ou até a células do tecido localizado ao redor do tumor<sup>12</sup>.

A tabela 1 e 2 a seguir, elaborada pelo estudo realizado em 2018<sup>12</sup>, demonstra quais peptídeos foram usados em estudos pré-clínicos para direcionar tratamentos para tumores peritoneais: quais são os alvos específicos, quais os modelos de tumor foram utilizados e quais foram os resultados obtidos<sup>12</sup>.

Tabela 1: Sistemas direcionados a peptídeos para tratamento, imagem e cirurgia guiada de PC<sup>12</sup>

| Peptídeo de direcionamento | Carga (droga ou molécula de imagem)                       | Alvo                              | Modelo de tumor animal  | Aplicativo                 | Resultado  | Referências |
|----------------------------|---|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|--|-------------|
| c(RGDfK)                   | DOTA (tetraxetano) - <sup>111</sup> In/ <sup>177</sup> Lu | $\alpha\beta$ 3/5                 | OVCAR-3                 | Tratamento de tumores      | Aumento significativo na sobrevivência.  | [ 42 ]      |
|                            | Corante Cy5   | Integrina                         | IGROV1                  | Ressecção tumoral guiada   | Deteção de nódulos tumorais IP de 1 a 5 mm.  | [ 43 ]      |
|                            | Alexa Fluor700  |                                   | TSA-pGL3                | Ressecção tumoral guiada   | Aumento de 2 vezes na sensibilidade de deteção de tumores; tempo de cirurgia reduzido de 20 para 14 min.     | [ 44 ]      |
|                            | Verde indocianina   |                                   | SGC-7901                | Ressecção tumoral guiada   | Deteção de tumores de 1,8 mm; o tempo operatório foi reduzido em 3 vezes. 250% mais acúmulo de DOX no tumor; | [ 45 ]      |
|                            | Fluoresceína; Doxorubicina                                | $\alpha\beta$ 3/5 Integrina/NRP-1 | MKN45P; LOVO-6; IGROV-1 | Tratamento de PC e imagens | redução significativa do crescimento tumoral no modelo MKN45P.   | [ 39 ]      |
| iRGD (CRGDKGPDC)           | Polimerossomos carregados com PTX                         |                                   | MKN45P; CT26            | Tratamento de PC e imagens | Redução significativa do crescimento tumoral no modelo MKN45P.   | [ 40 ]      |
| KLP (SWKLPPS)              | Lipossomas encapsulados em adriamicina                    | $\alpha$ 3 $\beta$ 1 Integrina    | AZ-P7a                  |                            | Ligação significativamente maior a tumores peritoneais em comparação com lipossomas de controlo.             | [ 34 ]      |
| LinTT1 (AKRGARSTA)         | Nanovermes apoptóticos de óxido de ferro e peptídeo       | P32/gC1qR                         | MKN45P; CT26; SKOV-3    | Tratamento de PC e imagens | Redução significativa do crescimento tumoral em MKN45P.  | [ 65 ]      |
| IP3 (CKRDLSRRC)            | Fluoresceína; Prata NP                                    | Ácido hialurônico                 | MKN45P; CT26            |                            | Alvo e penetração específicos do tumor IP.   | [ 33 ]      |

Fonte: Simón-Gracia L, Hunt H, Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptides. *Molecules*. 2018 May 16;23(5):1190.

Tabela 2: Sistemas direcionados a peptídeos para tratamento, imagem e cirurgia guiada de PC<sup>12</sup>

|                                    |                                      |            |                        |                  |  |                |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------|------------------------|------------------|--|----------------|
| ONU (CSPGAKVRC)                    | Fluoresceína; polimerossomos         | CD206/MRC1 | MKN45P                 |                  | Direcionamento específico de macrófagos M2 em tumores peritoneais.                   | [ 74 ]         |
| F3 (KDEPQRRSARLSAKPAPPKPEPKKAPAKK) | <sup>213</sup> Bi, <sup>225</sup> Ac | Nucleolina | MDA-MB-435S<br>OVCAR-3 | Tratamento de PC | Aumento significativo da sobrevivência; diminuição do número de tumores peritoneais. | [ 81, 82, 83 ] |
|                                    | <sup>213</sup> Bi, combinado com PTX |            |                        | Tratamento de PC | Aumento significativo da sobrevida, mas não remissão completa.                       |                |
| YSA (YSAYPDSVPMMS)                 | Nanopartículas magnéticas            | EphA2      | Ei                     | Tratamento de PC | Remoção de células tumorais da cavidade IP.  | [ 87 ]         |
|                                    |                                      |            |                        |                  | Remoção de células cancerígenas de ovário da ascite in vitro.                        | [ 88 ]         |

Fonte: Simón-Gracia L, Hunt H, Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptides. *Molecules*. 2018 May 16;23(5):1190.

Portanto, somada às outras estratégias de tratamento da carcinomatose peritoneal, a forma de abordagem com os peptídeos marcadores de tumor é destacada como uma ferramenta de auxílio ao processo terapêutico destes pacientes. Nesse âmbito, é utilizada para identificar a presença de células tumorais, avaliar resposta ao tratamento e auxiliar de forma eficiente no tratamento multimodal desta complicação, sendo de suma importância para elevar a eficácia dos procedimentos quimioterápicos na atualidade<sup>12</sup>.

### 3.4 QUIMIOTERAPIA COM AEROSSOL PRESSURIZADO INTRAPERITONEAL (PIPAC)

Dando seguimento ao tratamento da carcinomatose peritoneal, nos anos 2000, foi descrita a técnica de Quimioterapia com Aerossol Pressurizado Intraperitoneal (PIPAC), realizada pela primeira vez no Brasil em 2017<sup>13</sup>. Nessa perspectiva, a técnica é uma abordagem promissora para pacientes que não conseguem obter citorredução cirúrgica completa ou possuem alguma contraindicação aos outros procedimentos, sendo que quando combinada à abordagem cirúrgica há um aumento do risco de complicações<sup>17</sup>. O objetivo do tratamento é controlar os sintomas, principalmente ascite, e regredir a metástase peritoneal, conferindo, conseqüentemente, maior qualidade de vida nesses pacientes. Nesse sentido, para a aplicação

desta técnica, a CRS e a HIPEC devem ser excluídas, assim como metástases hematogênicas distantes, em que a QT sistêmica agiria de forma mais eficiente<sup>13</sup>.

Acerca dos aspectos técnicos relacionados ao método, a sala de cirurgia necessita de 3 recursos principais: pressão negativa, ventilação de fluxo de ar unidirecional (laminar) e portas de vedação hermética. Ademais, a monitorização do paciente, realizada com monitor remoto ou extensão da tela de monitoramento anestésico, o controle de injetor de contraste, o sistema de vídeo, a bomba de infusão, a unidade de aspiração de micropartículas e o cateter venoso three-way são aspectos fundamentais do procedimento<sup>13</sup>.

Os suprimentos necessários para o procedimento são os seguintes: 1) campos descartáveis; 2) trocarte 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<sup>13</sup>.

A respeito da quimioterapia PIPAC em si, ela é dividida em duas etapas: diagnóstico e tratamento. Inicialmente, o paciente é colocado em posição supina e preparado para uma laparoscopia, sendo a primeira aplicação iniciada com uma incisão longitudinal na linha média. A técnica aberta de Hasson garante o acesso à cavidade peritoneal, o BhioQap Centryport é introduzido na cavidade peritoneal e o pneumoperitônio estabelecido com um insuflador laparoscópico. Isso ocorre até a pressão intra-abdominal atingir a pressão desejada, de 15 mmHg<sup>13</sup>. Na etapa de diagnóstico, há aspiração do líquido ascítico, e ele é avaliado pela citologia de acordo com a necessidade do quadro, como pelo Índice de Câncer Peritoneal, desenvolvido pelo Dr. Paul Sugarbaker<sup>18</sup>. Ademais, o material de biópsia é retirado do peritônio parietal nos locais com maior quantidade de nódulos metastáticos ou na mesma região biopsiada no procedimento anterior, no caso de procedimentos subsequentes. Para o tratamento, por sua vez, há o uso do dispositivo unidirecional BhioQap para aerossolização da quimioterapia intraperitoneal. A descrição completa do procedimento é feita por<sup>13,19</sup>.

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. 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. 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. O agente quimioterapêutico 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<sup>13</sup>.

Tendo como base outras quimioterapias, o diferencial do PIPAC é a conversão de uma substância líquida em um spray, com aerossóis, o que mostra uma potencialização de efeitos, haja vista que suas características de expansão, movimento e disseminação tornam-se mais marcantes. Destacam-se duas propriedades essenciais para o sucesso desse procedimento: distribuição homogênea e rápida no espaço físico e a profundidade da penetração do agente quimioterápico no tecido. Nessa técnica, há a formação de um pneumoperitônio terapêutico, e as forças hidrostáticas do tecido são alteradas, dobrando a concentração de substâncias intraperitoneais no espaço extracelular e aumentando em cinco vezes a condutividade hidráulica do fluido<sup>20</sup>. Do mesmo modo, outro ponto interessante dessa técnica é a possibilidade de procedimentos repetidos, e em um estudo foi observada regressão objetiva do tumor em 50% a 70% dos casos com o PIPAC<sup>19</sup>. A média de permanência pós-operatória foi de três dias, e a taxa de complicações foi de 12%<sup>21</sup>. Por outro lado, vale destacar que, quando a técnica PIPAC é combinada com a técnica citorrredutora, houve um aumento na taxa de complicações<sup>22</sup>, e a combinação do PIPAC com a QT sistêmica ainda é alvo de estudo<sup>19</sup>.

Dessa forma, o uso do PIPAC, atualmente, permanece indicado para pacientes que não conseguem obter citorredução cirúrgica completa com doença de visibilidade zero, têm alto Índice de Câncer Peritoneal ou não foram selecionados para quimioterapia neoadjuvante<sup>13</sup>. Uma contraindicação importante é a condição de saúde que impede o paciente de passar por cirurgias extensas. Nesses casos, é feita a quimioterapia paliativa sistêmica, em que se observa uma sobrevida abaixo da proporcionada pela PIPAC<sup>19</sup>.

Por fim, é possível afirmar que a técnica de Quimioterapia com Aerosol pressurizado intraperitoneal mostra-se uma ferramenta promissora, porém ainda restrita a pequenos estudos e a pacientes paliativos. Por outro lado, os dados iniciais são encorajadores e mostram que esse método pode melhorar a qualidade de vida em um número significativo de pacientes com carcinomatose peritoneal<sup>13</sup>.

### 3.5 QUIMIOTERAPIA SISTÊMICA

Diante de todos os dados acerca da técnica, fisiopatologia e eficácia da QT IP em direcionar-se às células tumorais na região de disseminação do tumor, nota-se que a quimioterapia sistêmica, atualmente, carece de evidências que tornem-na a QT de escolha no tratamento da carcinomatose peritoneal. Isso porque, por sua administração intravenosa, há uma dificuldade de acesso das medicações ao alvo tumoral<sup>13</sup>. Muitos estudos indicam uma maior sobrevida quando a CRS é realizada juntamente com a HIPEC, em detrimento da aplicação de quimioterapia sistêmica<sup>23</sup>. Entretanto, esta forma de tratamento ainda é válida, haja vista que muitos pacientes não são indicados para a correção cirúrgica, sendo, assim, realizado um tratamento com abordagem menos corretiva e mais paliativa<sup>13</sup>.

Ainda acerca da eficácia da quimioterapia sistêmica, segundo os estudos reunidos<sup>24</sup>, a sobrevida média, em meses, de pacientes submetidos à cirurgia citorrredutora com HIPEC pode chegar a 41 meses enquanto a de pacientes submetidos a quimioterapia sistêmica foi observada, no mesmo estudo, 10 meses. Todos esses dados evidenciam e corroboram a função paliativa, nos dias atuais, da quimioterapia sistêmica para carcinomatose peritoneal<sup>25</sup>. A concentração da droga atingida no espaço peritoneal, a penetração nas metástases peritoneais e a toxicidade da QT mostram-se menores na abordagem sistêmica<sup>13</sup>.

Outros fatores que devem ser levados em consideração quando se pensa em quimioterapia sistêmica são os efeitos colaterais e a falha terapêutica. Acerca da baixa eficiência, além do abordado sobre o alvo da terapia na carcinomatose peritoneal, nota-se que a administração inadequada de medicamentos a tumores sólidos também leva à falha do tratamento. Os efeitos colaterais podem diminuir a qualidade de vida do paciente, sendo náuseas, diarreia, fadiga, anemia e perda de cabelo exemplos comuns. Ademais, a respeito de sua utilização juntamente com a PIPAC, ainda são necessários mais estudos<sup>24</sup>.

Dessa maneira, percebe-se que o foco principal da quimioterapia sistêmica é prolongar a longevidade do paciente e melhorar, controlando os efeitos colaterais que podem acontecer, sua qualidade de vida na carcinomatose peritoneal<sup>13</sup>.

### 3.6 FECHAMENTO DE IDEIAS

A carcinomatose peritoneal representa um quadro de câncer avançado que, na maioria das vezes, é a evolução natural de neoplasias secundárias, tais como as gastrointestinais e ginecológicas, e primárias do peritônio. A validação da terapia combinada de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica sugere perspectivas promissoras no prognóstico dos pacientes oncológicos. Ao mesmo tempo, influi contestações a respeito da eficácia e segurança dessa abordagem, que é diretamente dependente da experiência dos profissionais que realizam o procedimento.

Nesse cenário, os biomarcadores de tumor e a PIPAC surgiram como alternativa complementar à já estabelecida abordagem de CRS associada à HIPEC, para casos peculiares de pacientes que não conseguem alcançar bons resultados somente com a terapia combinada, apresentando-se assim, como uma ferramenta potencial para compor o arsenal terapêutico das metástases peritoneais<sup>26</sup>. Por fim, a quimioterapia sistêmica mantém-se como uma alternativa considerável para uma abordagem pouco reparadora e de caráter paliativo, para pacientes sem indicação de correção cirúrgica e com um prognóstico reservado.

## 4 CONCLUSÃO

A Carcinomatose Peritoneal é uma doença complexa e multifacetada associada a mau prognóstico e baixa sobrevida, oriunda principalmente de tumores gastrointestinais e ginecológicos. Nesse sentido, várias abordagens terapêuticas vêm sendo exploradas: CRS, HIPEC, PIPAC, quimioterapia com peptídeos marcadores de tumor e quimioterapia sistêmica.

A cirurgia citorrredutora tem sido amplamente utilizada e demonstrou eficácia, sobretudo, combinada com a HIPEC, que tem maior potencial para direcionar a quimioterapia para a cavidade peritoneal. Somado a isso, a abordagem com peptídeos marcadores de tumor auxilia o processo terapêutico, identificando a presença de células tumorais e avaliando a resposta ao tratamento.

A PIPAC é indicada para pacientes que não conseguem obter citorrredução cirúrgica completa, embora ainda necessite de mais estudos que demonstrem os benefícios dessa modalidade de tratamento. Em último lugar, a quimioterapia sistêmica, implementada quando se deseja uma abordagem mais paliativa, considerando a dificuldade de direcionamento da medicação ao alvo tumoral.

Portanto, cada um desses procedimentos oferece benefícios e limitações específicas, por isso, a decisão acerca do tratamento da CP em cada paciente deve ser individualizada e

cuidadosa, levando em consideração aspectos como: a condição clínica do paciente, a extensão da doença, a disponibilidade de recursos e a expertise da equipe médica.

Assim, a pesquisa contínua e a colaboração multidisciplinar da equipe de saúde são fundamentais para que o tratamento de escolha seja assertivo, multimodal e personalizado da forma mais completa possível, a fim de ampliar a qualidade de vida e oferecer a melhor assistência e sobrevida a esses pacientes.

**REFERÊNCIAS**

1. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 7;19(41):6979-94. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6979. PMID: 24222942; PMCID: PMC3819534.
2. Fiorentini C, Sarti D, Guadagni S, Fiorentini G. Chapter Five - Immune response and locoregional treatments for peritoneal carcinomatosis [Internet]. Aranda F, Berraondo P, Galluzzi L, editors. Vol. 371, ScienceDirect. Academic Press; 2022. p. 97–116. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1937644822000612?via%3Dihub>.
3. Sugarbaker, P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis. *Cancerologia* 2008.
4. Confuorto G, Giuliano ME, Grimaldi A, Viviano C. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: HIPEC? *Surgical Oncology*. 2007 Dec;16:149–52.
5. Simón-Gracia L, Hunt H, Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptides. *Molecules*. 2018 May 16;23(5):1190.
6. 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 Journal of Surgical Oncology*. 2016 Sep 27;14(1).
7. Lopes A, Ferreira FO, Rossi BM, Aguiar Junior S, Barreto ES, Nakagawa WT, et al. Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento da carcinomatose peritoneal das neoplasias: quando, como e por quê? *Prática Hospitalar*. 2003;30:62–70.
8. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4052–8.
9. Verwaal VJ, Tinteren H van, Ruth SV, Zoetmulder FAN. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2004;85(2):61–7.
10. Lopes A, Roberto Stevanato Filho P. Login : SECAD [Internet]. Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento da carcinomatose peritoneal - SECAD; [citado 30 set 2023].
11. Dorásio Sobrinho W, Stéfanny de Freitas Postigo I, Melo G, Lorrane Xavier Oliveira K, Lima Arruda E. Cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) em pacientes com carcinomatose peritoneal de câncer gástrico [Internet]. *Revista Educação em Saúde*; 2021 [cited 2023 Sep 30]. Available from: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/5717>.
12. Simón-Gracia L, Hunt H, Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptides. *Molecules*. 2018 May 16;23(5):1190.

13. Seitenfus R, Kalil AN, de-Barros ED, Fedrizzi G. Quimioterapia Aerossolizada e Pressurizada Intraperitoneal (PIPAC) por monoportal: aplicação alternativa no controle das metástases peritoneais. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2018;45(4):e1909. Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181909>.
14. Xu J, Qin Y, Liu H, Cheng Z. Tumor-Targeting Peptides: Ligands for Molecular Imaging and Therapy. 2017 Dec 31;18(1):74–86.
15. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2015 Jan;20(1):122–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644614003997>.
16. Albericio F, Kruger HG. Therapeutic peptides. *Future Medicinal Chemistry*. 2012 Aug;4(12):1527–31.
17. 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. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2023 Oct 1];132(2):307–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275155/>.
18. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res*. 1996;15(1):49-58.
19. Menezes LA, Oliveira EAR de, Sanches JVV, Silva AT da. Quimioterapia aerossolizada pressurizada peritoneal para conter carcinomas peritoneais. *e-Scientia* [Internet]. 2020 Apr 12 [cited 2023 Sep 30];12(2):55–8. Available from: <https://revistas.unibh.br/dcbas/article/view/2982>.
20. 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. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015 Oct 28;20(2):367–73.
21. Grass F, A. Vuagniaux, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hübner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *British Journal of Surgery*. 2017 May 1;104(6):669–78.
22. 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.
23. Batista TP, Sarmiento BJQ, Loureiro JF, Petruzzello A, Lopes A, Santos CC, et al.. 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* [Internet]. 2017 Sep;44(5):530–44. Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-69912017005016>.

24. Rodrigues J, César M. Mestrado integrado em medicina -trabalho final [Internet]. Available from: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/102261/1/Trabalho%20Final%20MIM%20-%20Joana%20C%3%a9sar.pdf>.
25. Alberts DS, Young L, Mason N, Salmon SE. In vitro evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Seminars in Oncology* [Internet]. 1985 Sep 1 [cited 2023 Oct 1];12(3 Suppl 4):38–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3931226>.
26. Seitenfus R, Kalil AN, de-Barros ED, Fedrizzi G. Quimioterapia Aerossolizada e Pressurizada Intraperitoneal (PIPAC) por monoportal: aplicação alternativa no controle das metástases peritoneais. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2018;e1909–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-956574>.