

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Rafael Seitenfus

**Avaliação do padrão de distribuição
da aerossolização por um
dispositivo de “single port” para a
aplicação de substância terapêutica
intraperitoneal.**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2018

Rafael Seitenfus

Avaliação do padrão de distribuição da aerossolização por um dispositivo de “single port” para a aplicação de substância terapêutica intraperitoneal.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler

Co-orientador: Me. Gabriel Oliveira dos Santos

Porto Alegre

2018

Catálogo na Publicação

Seitenfus, Rafael

Avaliação do padrão de distribuição da aerossolização por um dispositivo de “single port” para a aplicação de substância terapêutica intraperitoneal./ Rafael Seitenfus.-- 2018

f. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saude, 2017.

Orientador(a): Prof. Dr. Cláudio Galleano Zettler ;

coorientador(a): Me. Gabriel Oliveira dos Santos.

1. Aerossolização. 2. Carcinomatose peritoneal.

3. Peritônio. 4. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy.

5. Quimioterapia intraperitoneal. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Obrigado aos meus dois grandes mestres que me guiam na aventura de crescer constantemente – Luiz Flavio Seitenfus e Otília Maria Seitenfus. Desculpa às duas mulheres que encantam meu dia a dia – Bianca Cristina Didomenico Seitenfus e Helena Didomenico Seitenfus- pela minha ausência durante a incansável luta em guiar meus pacientes em busca do tratamento de suas dores e aflições.

Agradecimentos

Aos mestres e colegas que estiveram juntos na construção de uma nova alternativa de tratamento aos pacientes oncológicos.

A Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre por acreditar no processo de implementação de uma nova modalidade de tratamento aos pacientes oncológicos.

A empresa Bhiosupply que acreditou em uma ideia desafiadora.

Resumo

Introdução: O uso da quimioterapia intraperitoneal (QIP) foi explorado, nos últimos 20 anos, no controle das metástases peritoneais dos tumores ginecológicos, gastrointestinais e primários do peritônio. A aplicação direta do quimioterápico tem apontado resultados superiores à quimioterapia sistêmica quando se avalia características como: concentração da droga no espaço peritoneal, penetração nas metástases peritoneais e toxicidade da quimioterapia. Tradicionalmente, o uso da QIP é aplicado através de soluções líquidas que vão banhar o espaço peritoneal. Essa forma de aplicação apresenta limitações na distribuição homogênea na cavidade e a capacidade de penetração tanto tecidual quanto nos nódulos metastáticos.⁷ Uma modalidade de aplicação alternativa é o método chamado de “pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy” (PIPAC).⁸ Nesse contexto, a identificação do padrão de distribuição da solução terapêutica no espaço peritoneal se torna importante para avaliar a superioridade do método aerossolizado quando comparada à forma tradicional de aplicação líquida.

Objetivos: Analisar o padrão de distribuição de solução terapêutica aerossolizada no espaço peritoneal em dispositivo monoportal.

Material e métodos: Análise da taxa de tingimento com nitrato de prata a 2% aerossolizada em 5 modelos porcos.

Resultados: A avaliação da diferença de impregnação entre o abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior não apresentou diferença significativa ($P=0,42$). A mediana encontrada nesse cenário foi de 1 para o abdômen superior e 3 para o abdômen médio e inferior.

Conclusão: A aerossolização não atinge todas as regiões do abdômen de forma homogênea. No entanto, a PIPAC consegue atingir de forma adequada tanto o abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior.

Palavras-chave: Peritoneal Carcinomatosi, Aerosols, Medical device, Pressure, Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

Summary

Introduction: In the last 20 years, intraperitoneal chemotherapy (IPC) has been explored as a modality for the management of peritoneal metastases of gynecologic, gastrointestinal, and primary peritoneal tumors. Direct delivery of chemotherapeutic agents to the peritoneal cavity space has proved superior to systemic chemotherapy when evaluating characteristics such as drug concentration reached in the peritoneal space, penetration into peritoneal metastases, and chemotherapy-related toxicity. Traditionally, IPC is delivered by peritoneal lavage with a liquid solution. This form of delivery has limitations, including inhomogeneous intraperitoneal distribution and limited ability to penetrate tissues and metastatic nodules.⁷ An alternative mode of delivery is so-called pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).⁸ Within this context, identification of the pattern of spatial distribution of therapeutic solutions in the peritoneal space is important to ascertain whether the aerosolized method is superior to the traditional (liquid) mode of delivery.

Objectives: To analyze the spatial distribution pattern of a therapeutic solution aerosolized into the peritoneal space using a single-port device.

Materials and Methods: Cross-sectional analysis of intra-abdominal staining with aerosolized 2% silver nitrate in 5 porcine models.

Results: Assessment of differences in stain impregnation between the upper, middle, and lower abdomen did not reveal significant differences ($p=0.42$). The median sum scores were 1 for the upper abdomen and 3 for the middle and lower abdomen.

Conclusion: Aerosolization does not reach all regions of the abdomen homogeneously. However, adequate exposure of the upper abdomen, mid-abdomen, and lower abdomen to chemotherapeutic agents can be achieved with PIPAC.

Keywords: Peritoneal carcinomatosis, aerosols, medical device, pressure, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).

Lista de figuras

Figura 1 – Dispositivo BhioQap e braço mecânico.....41

Figura 2- A- impregnação fraca, seta aponta camada descontínua em mais de 10%
B- impregnação moderada, seta aponta camada homogênea sem sobreposição de
camadas.....43

Figura 3- Impregnação forte, seta aponta sobreposição de camadas e camada
homogênea na superfície43

Figura 4 – Impregnação abdômen superior e abdômen médio..... 51

Lista de quadros e tabelas

Tabela 1 – Escore de tingimento microscópico e escore de tingimento regional.....45

Tabela 2 – Descrição da mediana de cada região.....46

Lista de abreviaturas utilizadas

QIP- quimioterapia intraperitoneal

PIPAC- “pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy”

HIPEC- "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"

PCI- “peritoneal carcinomatosis index”

Lista de símbolos

mmHg- milímetros de mercúrio

μm- micrômetros

ml- mililitros

μmol/g- micromol por grama

μmol- micromol

cm- centímetros

mm- milímetros

Sumário

Dedicatória	2
Agradecimentos	3
Resumo	4
Lista de figuras	8
Lista de quadros e tabelas	9
Lista de abreviaturas	10
Lista de símbolos	11
1. Introdução	14
1.1. A laparoscopia e o pneumoperitônio.....	16
1.2. A aerossolização	19
1.3. A dose terapêutica e toxicidade	20
1.4. A distribuição	23
1.5. Penetração tecidual	27
1.6. O impacto e as primeiras evidências	28
1.7. Referências	32
2. Objetivos	36
3. Artigo científico	37
3.1. Introdução:.....	37
3.2. Material e Métodos:.....	38
3.2.1. Aspectos éticos:	38
3.2.2. Desenho do estudo e análise estatística.....	38
3.2.3. Protocolo experimental e áreas de análise.....	39

3.2.4. Aerossolização e substância em análise.....	40
3.2.5. O procedimento.....	40
3.2.6. Análise histológica.....	41
3.3. Resultados.....	43
3.4. Discussão.....	47
3.5. Referências.....	52
4. Considerações finais	54

1. INTRODUÇÃO

O uso da quimioterapia intraperitoneal (QIP) como alternativa no controle da carcinomatose peritoneal foi descrita pela primeira vez em 1958 no controle da carcinomatose de pacientes com neoplasias de cólon.¹ O seu benefício foi explorado no controle das metástases peritoneais dos tumores ginecológicos, gastrointestinais e primários do peritônio. Alberts *et al* (1996) já demonstravam ganho de sobrevida na utilização da quimioterapia intraperitoneal quando associada a cirurgia na consolidação do tratamento da carcinomatose por doença ovariana.² No entanto, essa abordagem foi abandonada à época devido ao surgimento concomitante do paclitaxel, no mesmo período, com resultados comparáveis em ganho de sobrevida.³ Nos últimos 20 anos, o papel da quimioterapia intraperitoneal se consolidou no controle da disseminação e tratamento das metástases peritoneais. O melhor entendimento da condição como parte do processo de disseminação neoplásica e uma doença limitada a um único “órgão” -o peritônio- mudou o panorama de tratamento da carcinomatose.⁴ A associação de citorredução cirúrgica e aplicação de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica tornam-se o ponto chave na tentativa de controle da doença. O uso da QIP surge nesse cenário como um dos pilares para a nova abordagem da carcinomatose. A aplicação direta do quimioterápico no espaço peritoneal tem demonstrado resultados superiores à quimioterapia sistêmica quando se avalia características como: concentração da droga no espaço peritoneal, penetração nas metástases peritoneais e toxicidade da quimioterapia.⁵ O contato direto do quimioterápico no espaço peritoneal com os nódulos metastáticos apresentam uma bioatividade superior e diferente sobre os tumores quando comparável à atuação da quimioterapia sistêmica demonstrando vantagem na aplicação intraperitoneal no tratamento da carcinomatose.⁶ Tradicionalmente, o uso da QIP é aplicado através de soluções líquidas que vão banhar o espaço peritoneal transportando o agente

quimioterápico. Essa forma de aplicação apresenta limitações na distribuição homogênea na cavidade e a capacidade de penetração tanto tecidual quanto nos nódulos metastáticos.⁷ Uma nova modalidade de aplicação surge nos últimos anos como uma alternativa ao método baseado em aplicação líquida da quimioterapia intra-abdominal, o método chamado de “pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy” (PIPAC).⁸ Nesse novo processo de uso da quimioterapia no espaço peritoneal, um sistema de injeção sobre pressão possibilita a transformação da solução líquida terapêutica em um aerossol com manutenção de suas propriedades terapêuticas. Essa nova forma de aplicação foi idealizada para o cenário minimamente invasivo das cirurgias laparoscópicas. Nesse ambiente, a PIPAC usa a pressão positiva do próprio pneumoperitônio como potencializador da ação do quimioterápico intraperitoneal trazendo vantagens quando comparado ao uso de soluções em estado líquido para aplicação do agente quimioterápico.⁹ Os resultados iniciais do uso da PIPAC em pacientes com carcinomatose peritoneal em câncer gástrico,¹⁰ câncer de cólon¹¹ e câncer de ovário¹² têm aumentado o interesse no uso da PIPAC como uma modalidade de tratamento possível nessas doenças.

Frente a esse contexto do tratamento das doenças peritoneais utilizando o novo método de aplicação de quimioterapia intraperitoneal – PIPAC - o objetivo deste estudo experimental foi descrever a factibilidade e a distribuição espacial intraperitoneal dessa nova forma de aplicação peritoneal de agentes quimioterápicos.

1.1. A laparoscopia e o pneumoperitôneo

O uso da quimioterapia intraperitoneal para controle da carcinomatose já se provou efetiva em cenários como neoplasia de ovário,¹³ colorretal,¹⁴ estômago¹⁵ e pseudomixoma.¹⁶ As evidências, que nos levaram a utilização da quimioterapia intraperitoneal, estão baseadas na ideia de expor diretamente os nódulos metastáticos peritoneais à altas concentrações da droga, diferente da aplicação sistêmica tradicional. Isso expõe as células tumorais à ação direta dos agentes quimioterápicos potencializando o seu efeito, além de diminuir a exposição sistêmica e assim sua toxicidade. No entanto, duas características farmacocinéticas das drogas no espaço peritoneal se mostraram um obstáculo à ação direta da quimioterapia intraperitoneal. A primeira é a baixa penetração da droga na profundidade dos tecidos no espaço peritoneal e a segunda a distribuição irregular da droga na superfície celômica.¹⁷ De forma pioneira, Gullino *et al* (1964) iniciou o estudo do microambiente dos tumores sugerindo que diferenças estruturais dos arranjos celulares das neoplasias sólidas fossem um dos mecanismos de resistência dos tumores a ação dos agentes quimioterápicos.¹⁸ Assim, entender o comportamento do seu microambiente vascular e de sua matriz intersticial como fatores que levam à resistência natural dos tumores aos agentes quimioterápicos é fundamental para entender o papel da laparoscopia no tratamento das metástases peritoneais. (19) O microambiente intersticial das neoplasias possui uma resistência ao fluxo de substâncias entre 10-100 vezes quando comparado ao tecido normal. Isso provavelmente devido a características peculiares dos tumores que podem variar entre diferentes origens e até mesmo entre várias áreas de uma mesma neoplasia. O espaço

intersticial dos tumores varia entre 36%-56% do volume total, diferente do tecido normal onde temos um volume total entre 14%-34%.²⁰ Em última análise, essas características apenas são reflexo do desarranjo da arquitetura celular das neoplasias levando ao aumento da pressão intersticial dentro da massa tumoral.¹⁹ Na busca de superar essas desvantagens, algumas táticas tem sido utilizadas para potencializar o efeito direto no nódulo metastático peritoneal tais como: escalonamento da quimioterapia, hipertermia, pressão e aerossolização.²¹⁻²² Neste contexto, a videolaparoscopia se apresenta como uma oportunidade interessante em criar um ambiente favorável à potencialização da ação do quimioterápico no espaço peritoneal. O espaço fechado, complacente e sob ação do pneumoperitônio na laparoscopia torna-se favorável à ação direta da quimioterapia intraperitoneal. Cada vez mais o pneumoperitônio deixa de ser apenas um modo de manutenção do campo cirúrgico e passa a ter papel importante como potencializador do tratamento da doença peritoneal. Isso adiciona um novo elemento no tratamento da carcinomatose peritoneal o conceito de pneumoperitônio terapêutico.⁸ Estudos experimentais em ratos demonstram que aumentos mesmo que discretos entre 6-8 mmHg da pressão intraperitoneal alteram significativamente a absorção peritoneal. Modelos matemáticos mostram que essas alterações na pressão duplicam o espaço peritoneal extracelular e aumentam a condutividade por diferença de pressão hidrostática em 4 a 5 vezes no peritônio normal.²³ Jacquet *et al* (1996) propuseram que o aumento da pressão intraperitoneal poderia auxiliar a penetração tecidual da doxirrubicina quando aplicada no espaço peritoneal. No entanto, seus modelos utilizaram pressões de 10 mmHg, 20 mmHg e 30 mmHg.⁹ A PIPAC em humanos foi pela primeira

vez realizada pelo Sollas *et al* (2014) com a utilização de pneumoperitônio de 12 mmHg e desde então tem sido o padrão de pneumoperitônio terapêutico utilizado como padrão.²⁴ Este padrão de pneumoperitônio se baseia em observação de modelos experimentais onde o aumento acima de 15 mmHg não demonstra ganho de citotoxicidade às células neoplásicas criando um parâmetro no limite da utilização do pneumoperitônio terapêutico.²⁵ O pneumoperitônio terapêutico no ambiente da videolaparoscopia passa a ser o vetor contrário ao aumento da pressão intersticial dos nódulos metastáticos peritoneais contrabalançando de forma artificial o gradiente de pressão existente naturalmente na carcinomatose peritoneal.²⁴ Por tudo isso, a videolaparoscopia associada ao pneumoperitônio terapêutico passa a ser um fator indispensável como potencializador na técnica de PIPAC.

1.2. A aerossolização

Aerossol caracteriza-se pela suspensão de partículas finíssimas sólidas ou líquidas contidas em um gás. Reymond *et al* (2000) aplicaram o conceito da transformação de substância líquida terapêutica em aerossol para o tratamento da carcinomatose peritoneal idealizando assim, uma nova forma de tratamento conhecida por PIPAC.⁸ A característica destacada inicialmente nesse novo processo de uso do quimioterápico no espaço peritoneal é a aerossolização associada a pressão do pneumoperitônio. A névoa de aerossol terapêutico obtida pelo processo passa a apresentar comportamento e distribuição idênticos às dos gases em geral proporcionando uma distribuição homogênea e rápida no espaço físico em que o gás está contido, melhorando a distribuição da solução terapêutica. O espectro da aerossolização vai variar com o tamanho da gotícula dispersa na névoa terapêutica. O uso da aerossolização já é explorada na entrega de medicamentos na árvore respiratória. Gotículas maiores de 5 μm impactam diretamente nas vias aéreas superiores e se depositam nesse espaço. Gotículas menores de 2 μm são ideais para atingirem zonas mais periféricas das vias aéreas.²⁶ Essas características podem ser também definitivas na efetividade do tratamento da carcinomatose com a utilização da PIPAC.

1.3. A dose terapêutica e toxicidade

O objetivo fundamental na utilização da quimioterapia intraperitoneal é aumentar ao máximo a exposição intraperitoneal sem aumento do efeito tóxico sistêmico.²⁷ A baixa penetração do quimioterápico nos tecidos limita o efeito citotóxico da droga e a resposta tumoral. Ao potencializar a penetração tecidual com a utilização da PIPAC aumenta-se o efeito citotóxico local, mas paradoxalmente também os possíveis efeitos sistêmicos indesejados. A resposta que busca trazer segurança, a esse efeito paradoxal, foi utilizar doses semelhantes as aplicadas pela via sistêmica já consagradas para os quimioterápicos utilizados no tratamento da carcinomatose peritoneal. Dessa forma, foi possível atingir concentrações locais intraperitoneais nunca antes alcanças pela via de administração sistêmica. A utilização da PIPAC se mantém assim em um nível de segurança adequado com os efeitos tóxicos já conhecidos como foi proposto por Solass *et al* (2012), no primeiro teste de validação da aerossolização em modelos animais.²⁷ Nesse processo de escolha da dose ideal para aplicação intraperitoneal pelo método de PIPAC, o ponto de partida foi a experiência adquirida com a utilização das aplicações líquida da quimioterapia conhecida como “Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy” (HIPEC). Atualmente, os regimes utilizados para PIPAC aplicam apenas 10% da dose usual da HIPEC. Isso se deve ao fato de a PIPAC ter uma capacidade limitada de aplicação de quimioterapia intraperitoneal de no máximo 200 ml.²⁸ Modelos experimentais que foram utilizados na escolha das drogas e das doses para uso no espaço peritoneal revelaram que a PIPAC atinge taxas de concentração tumoral superior quando comparada às taxas atingidas por outras formas de uso de quimioterapia intraperitoneal. Agentes

quimioterápicos utilizam as doses sistêmicas para validar os valores a serem aplicados no espaço peritoneal. Quando utilizada no processo de aerossolização a doxirubicina necessita apenas de 1/10 da dose que usualmente é utilizada na HIPEC para atingir concentrações tumorais superiores. A concentração nos nódulos tumorais de doxirubicina identificada na aplicação da PIPAC pode variar de 0.03–4.1 $\mu\text{mol/g}$ enquanto a concentração atingida pela HIPEC não supera 0,02 $\mu\text{mol/g}$.⁹ Outro fator determinante na superioridade da dose utilizada no espaço peritoneal pelo método de aerossolização se deve ao fato de que a concentração da droga no processo utilizado na PIPAC é superior as formas de aplicação líquida da quimioterapia intra-abdominal. Ao medir a concentração da doxirubicina no aerossol da PIPAC comparado a substância líquida de aplicação da HIPEC se identificou uma diferença de concentração da droga de 52 μmol na solução da PIPAC contra 18 μmol na solução da HIPEC. Isso indica uma concentração de droga 3 vezes maior na solução utilizada na PIPAC quando se comparam as soluções utilizadas na HIPEC.²⁴

Mesmo com a marcada superioridade de uso do quimioterápico no espaço peritoneal e nos nódulos metastáticos, com a utilização da aerossolização, esse aumento não se refletiu em toxicidade sistêmica. Ao analisar a concentração no plasma da doxirubicina após a aplicação da PIPAC evidenciou-se que a concentração no plasma da droga era 10x menor às concentrações atingidas na HIPEC.²⁴ Isso reforça os dados que tem demonstrado menor toxicidade sistêmica na utilização da PIPAC. Ana Blanco *et al* (2013) analisaram a resposta renal e hepática observada e sua toxicidade após a aplicação de quimioterapia intraperitoneal pelo método de

aerossolização. Concluíram que a PIPAC não induziu citotoxicidade clínica relevante tanto renal quanto hepática.²⁸ Em um grupo maior de aplicações (57 aplicações) em 14 pacientes, Robella *et al* (2016) evidenciaram que mesmo na associação com quimioterapia sistêmica a PIPAC se mantinha segura sem sinal de toxicidade significativa tanto renal quanto hepática.²⁹ Em análise retrospectiva de uma coorte de PIPAC conduzida por Teixeira Farinha *et al* (2018) exploraram a resposta inflamatória de 42 pacientes com 91 aplicações de PIPAC tanto em regime de cisplatina associada a doxirrubicina quanto no regime de oxaliplatina isolada. O seu grupo de pesquisa encontrou uma resposta inflamatória modesta e transitória. Em nenhum dos casos identificaram toxicidade renal, hepática ou hematológica.³⁰ Isso demonstra a segurança no processo de aerossolização e aplicação desse novo método no combate da carcinomatose peritoneal.

1.4. A distribuição

O efeito citotóxico da quimioterapia intraperitoneal sobre as células neoplásicas necessita de uma entrega adequada da droga em toda a cavidade peritoneal, permitindo sua ação direta nos nódulos metastáticos. O método de aplicação mais antigo de quimioterapia utilizando carreadores de solução líquida de diálise peritoneal não parecem ser adequados para atingir o peritônio de uma forma homogênea. Dados obtidos em modelos experimentais animais sugerem uma exposição limitada da superfície peritoneal durante o uso de solução líquida peritoneal convencional. Quando a solução de diálise peritoneal foi aplicada em abdômen de roedores associada à solução de Azul de Metileno e albumina bovina, autópsias realizadas nas amostras apontaram que grandes áreas de peritônio visceral e parietal apresentavam pouca ou nenhuma evidência das soluções em estudo.³¹ Áreas em particular estão mais suscetíveis a não serem tratadas de forma adequada como porções do ceco, intestino delgado, cólon e diafragma.²⁷ A PIPAC surge como uma alternativa de uso de quimioterapia mais homogênea e adequada no espaço peritoneal. A quimioterapia líquida transformada em uma massa líquida aerossolizada passa a apresentar o comportamento de gás dentro da cavidade peritoneal fechada.²⁷ O que podemos definir como uma névoa terapêutica. Essa característica particular do comportamento da solução aplicada por PIPAC quando comparada à técnica de aplicação com soluções transportadas por soluções de diálise peritoneal em forma líquida traria vantagem na distribuição mais homogênea. Os primeiros estudos em animais visando avaliar a distribuição da massa terapêutica aerossolizada na cavidade abdominal de

porcos apontou vantagem na distribuição da PIPAC quando comparada ao uso de soluções líquidas de diálise.²⁷

Nesse momento outro fator determinante da ação da quimioterapia aerossolizada passa a ser o tamanho da gotícula do aerossol. A porção da névoa terapêutica de aerossol que contém gotículas maiores que 10 µm está mais suscetível ao contato direto com os tecidos. Ela utiliza doses de quimioterapia maior nas áreas diretamente expostas ao raio de ação do jato de aerossol, mas contribui pouco a uma distribuição mais homogênea na cavidade peritoneal. A porção da névoa terapêutica com diâmetro menor de 1 µm se comporta mais como um gás, contribuindo mais para a distribuição na cavidade peritoneal, mas com uso de doses menores de quimioterapia.³² Diferentemente das evidências iniciais de que a PIPAC tinha uma distribuição homogênea, Khosrawipour *et al* (2016) evidenciaram que a maior penetração e distribuição mais homogênea da droga encontra-se na área de ação direta do spray da PIPAC e de forma mais heterogênea e menos profunda na névoa terapêutica conseguida por ele. Pesquisa tentou avaliar o primeiro protótipo de aerossolização construído no Brasil (BhioQap modelo 1) quanto à distribuição intra-abdominal de uma solução a 2% de nitrato de prata. Diferentemente do equipamento de PIPAC, o BhioQap tentou explorar o conceito multidirecional utilizando o nitrato de prata como marcador de distribuição intra-abdominal. Os sais de prata rapidamente fixam-se no tecido em que entra em contato e pode ser avaliado por microscopia ótica convencional diferentemente do Azul de Metileno que não é facilmente visível quando realizados cortes histológicos. Identifica-se um padrão amplo de distribuição intra-abdominal, no entanto sem uma homogeneidade na superfície peritoneal analisada, o que mostra um

padrão errático de dispersão da substância terapêutica utilizada para avaliar o padrão de dispersão peritoneal.³³ Bellendorf *et al* (2018) realizaram uma análise cintilográfica da distribuição peritoneal de um radiotraçador no abdômen de modelos suínos identificando uma tendência à concentração na parte central do abdômen (intestino delgado e goteiras parieto-cólicas) e no fundo de saco. Eles concluíram que a distribuição no abdômen é aleatória e não homogênea.³⁴

A análise granulométrica da névoa terapêutica produzida pela PIPAC apontou que o tamanho da gotícula é uma característica fundamental na capacidade de dispersão da névoa dentro da cavidade peritoneal. As gotículas maiores estão muito suscetíveis à deposição devido a ação gravitacional e impactação inercial ($>5\ \mu\text{m}$) enquanto as gotículas mais próximas ao tamanho na faixa de micrômetro ($<1\ \mu\text{m}$) estão relacionadas à difusão da substância aerossolizada.³⁵ A medida granulométrica direta do padrão de aerossolização da PIPAC aponta que a característica dominante do aerossol em 97,5% da névoa terapêutica é dominada por gotículas de tamanho médio de $3\ \mu\text{m}$ e por isso estão diretamente relacionados à deposição gravitacional e impactação inercial.³² Isso determina um halo de tratamento mais consistente em um diâmetro que abrange 15 cm do centro de aplicação da PIPAC.³⁵ Esses achados levantam a possibilidade de mesmo que a PIPAC aumente a distribuição intra-abdominal da substância terapêutica, ainda assim existirão áreas obscuras de tratamento, tornando a distribuição na técnica marcadamente heterogênea em sua distribuição no espaço peritoneal. Nesse ponto vale lembrar que a aplicação da PIPAC apresenta ainda um outro fator limitante importante quando utilizado na prática do tratamento das

carcinomatoses: a rotina de tratamento da disseminação peritoneal será habitualmente em paciente com múltiplas cirurgias prévias. Isso cria na cavidade abdominal áreas de cicatrizes e aderências que certamente ficarão fora do alcance da névoa terapêutica aerossolizada. Essa limitação natural da técnica deve ser de conhecimento dos profissionais que a utilizarão a PIPAC como estratégia de tratamento da carcinomatose peritoneal.

1.5. Penetração tecidual

O fator mais determinante no sucesso da terapia intraperitoneal quimioterápica é a capacidade de penetração do agente terapêutico nos tecidos intra-abdominais. A penetração da droga basicamente é um movimento da substância terapêutica que ocorre no espaço intersticial por difusão e convecção. A difusão é proporcional à diferença de gradiente entre as concentrações da droga. A convecção está relacionada à velocidade do fluido no espaço intersticial. As características de desarranjo da arquitetura celular das neoplasias interferem diretamente nesses processos, comprometendo a penetração adequada das substâncias terapêuticas tanto nos tumores primários quanto nas suas metástases. Pierre Jaquet *et al* (1996) demonstraram em modelos animais que o uso de pressão positiva levou ao aumento das concentrações de doxirrubicina nos tecidos. Dessa forma, concluíram que o aumento da pressão intraperitoneal é um fator potencializador da aplicação da quimioterapia no espaço peritoneal.⁹ Solass *et al* (2012) demonstraram um aumento significativo da concentração do quimioterápico tanto no tecido normal quanto no tecido neoplásico após a utilização do método de PIPAC como potencializador da penetração. Nesse ponto a aplicação por aerossolização é superior ao método tradicional de aplicação de quimioterapia líquida.²⁷ As evidências mais modernas demonstram que a PIPAC consegue atingir a profundidade de 5-6 mm e concentrações nos tecidos de 1,70 $\mu\text{mol/g}$.²⁴ Muito diferente da aplicação líquida do quimioterápico que não passa de 1 mm³⁶ de profundidade no tecido exposto quando utilizadas sem algum elemento potencializador.

1.6. O impacto e as primeiras evidências

A carcinomatose peritoneal é a manifestação de uma das vias de disseminação possível dos tumores do trato digestivo, ginecológicos e primários do peritônio. Como ela contempla um espectro amplo de doenças sua sobrevida varia de meses a alguns anos. No entanto, a evolução natural de todos os casos é o desfecho fatal. Várias estratégias para aumentar os efeitos antineoplásicos da quimioterapia sistêmica têm sido investigadas. No entanto o benefício obtido ainda é inicial e a toxicidade tem aumentado significativamente.³⁷⁻³⁸

Nos últimos anos, a quimioterapia sistêmica permitiu um enorme avanço no controle das metástases sistêmica, principalmente as localizadas em pulmão e fígado. A carcinomatose peritoneal ficou à margem desse ganho no controle da doença sistêmica provavelmente pela limitação de ação da quimioterapia sistêmica no espaço peritoneal.⁷

Nos últimos 20 anos vê-se um aumento no interesse pela abordagem direta da carcinomatose peritoneal associando a citorredução cirúrgica com a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). Essa nova forma de tratamento da doença conseguiu se consolidar como a única forma de tratamento com a intensão curativa possível para as metástases peritoneais. A abordagem agressiva busca ressecar todas as metástases peritoneais identificáveis utilizando técnicas de ressecção peritoneal e de múltiplos órgãos – a citorredução cirúrgica. Imediatamente após o procedimento a QIP complementa a “esterilização” do espaço peritoneal combatendo a doença microscópica residual. Infelizmente, essa alternativa não pode ser aplicada a todos os pacientes com carcinomatose peritoneal. Trabalhos recentes têm

apontado limites bem claros como o volume de doença que torna possível a abordagem por essa técnica.³⁹ Um bom exemplo é a carcinomatose nas neoplasias de cólon onde Verwaal *et al* (2008) identificaram que os pacientes com um índice de carcinomatose peritoneal (PCI) maior do que 15 dificilmente se beneficiariam da cirurgia de citorredução associada a HIPEC.³⁹ Nesse cenário o tratamento da carcinomatose deve passar por uma seleção adequada de pacientes limitando o acesso a um grupo restrito que se beneficiaria da abordagem mais agressiva da carcinomatose. A cirurgia citorrredutora associada a HIPEC vem acompanhada de uma morbidade e mortalidade, que nos melhores centros gira em torno de 40%-60% e 0%-8% respectivamente.⁴⁰ Essas características reforçam a ideia de que a cirurgia citorrredutora associada a HIPEC é um procedimento de exceção e altamente individualizado.

A PIPAC surge como uma alternativa capaz de contemplar a grande maioria dos pacientes com carcinomatose peritoneal que não se beneficiam da cirurgia citorrredutora associada a HIPEC e pouco se beneficiam do tratamento sistêmico vigente. Os números exatos da carcinomatose no país são desconhecidos. Algumas projeções para conseguirmos traçar o impacto dessa nova técnica na abordagem da neoplasia peritoneal podem ser determinadas. Somente no estado do Rio Grande do Sul o Instituto Nacional do Câncer estima uma incidência de 54.800 novos casos de câncer no ano de 2018.⁴¹ A partir disso podemos projetar o número de pacientes que se beneficiariam dessa nova terapêutica. No Rio Grande do Sul, estimam-se 3180 novos casos de neoplasias de cólon e reto. A história natural desses tumores mostra que 15% deles evoluem para carcinomatose, independente da forma

de tratamento.⁴⁰ Diante disso, 477 pacientes podem vir a ser candidatos a essa abordagem terapêutica em 2018. As estimativas para as neoplasias de estômago apontam 1520 novos casos em 2018 no Estado. A disseminação peritoneal é considerada a principal forma de evolução da neoplasia de estômago. De 53-60% dos pacientes irão evoluir com carcinomatose e decorrente dela evoluirão ao óbito. Esses números apenas sugerem estimativas para os possíveis usos da PIPAC. Atualmente, a aerossolização de quimioterapia intraperitoneal tem sido utilizada em muitos cenários e doenças diferentes, sempre com resultados promissores que tem encorajado sua prática na rotina do tratamento das carcinomatoses. Sollas et al (2014) demonstraram, em sua experiência inicial na Alemanha com 3 casos de PIPAC, uma regressão da carcinomatose em pacientes com neoplasias que apresentavam resistência a quimioterapia sistêmica.²⁴ Templfer et al (2015) descreveram a primeira coorte com 99 pacientes com neoplasia ginecológica tratadas com PIPAC apontando ser um tratamento efetivo no controle da doença peritoneal ginecológica.⁴² Demtroder et al (2015) avaliaram a resposta obtida com a PIPAC em pacientes portadores de carcinomatose em tumores coloretais. Eles acompanharam a resposta de 17 pacientes com um PCI médio de 16. A média de sobrevida dos pacientes foi de 15,7 meses e a taxa de resposta objetiva observada foi de 71% dos casos.⁴³ Situações clínicas de mau prognóstico como a carcinomatose do adenocarcinoma de pâncreas tem apresentado resultados inquietantes. O grupo de 20 pacientes com carcinomatose por neoplasia de pâncreas estudados por Khosrawipour et al (2017) atingiu uma média de sobrevida de 36,6 semanas. Eles identificaram uma regressão completa da carcinomatose em 10% dos pacientes e concluiu

que a PIPAC tem impacto importante na regressão da disseminação peritoneal na neoplasia pancreática.⁴⁴ Os primeiros resultados que parecem apontar os ganhos reais com a associação da PIPAC no tratamento da carcinomatose foram apontados por Mohammad Alyami et al (2017), do serviço de doenças peritoneais do “*Centre Hospitalier Lyon-Sud*”, um dos centros pioneiros no tratamento da carcinomatose peritoneal. Eles descreveram os resultados obtidos com os primeiros 73 pacientes que tiveram a associação da PIPAC acrescentada na abordagem da carcinomatose peritoneal. Foi observada uma melhora da qualidade de vida com um controle mais adequado dos sintomas relacionados a dor e a ascite. O dado observado por eles que mais chama a atenção é a possibilidade de regressão da carcinomatose a ponto de resgatar esses pacientes para o tratamento definitivo, com citorredução associada a HIPEC, em 8% dos casos.⁴⁵ Ao abrir a possibilidade de regressão da carcinomatose, podendo resgatar pacientes para um tratamento com a intenção curativa como a citorredução associada a HIPEC, a PIPAC passa a ser uma alternativa de neoadjuvância na carcinomatose peritoneal antes impensada.⁴⁶ Esses dados parecem encaminhar a PIPAC a quebrar antigos paradigmas no tratamento da carcinomatose peritoneal tornando o seu tratamento cada vez mais multimodal e multidisciplinar.

1.7. 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 Apr 24;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 Dec 26;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 Jan 4;334(1):1-6.
- 4- Sugarbaker PH. **Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology.** Cancer Treat Res. 1996;82:79–100
- 5- Markman M. **Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results.** Lancet Oncol. 2003;4:277–83.
- 6- 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(Suppl 4):38–42.
- 7- Dedrick RL, Flessner MF. **Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure.** J Natl Cancer Inst 1997; 89: 480–487.
- 8- 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 Jan;14:51–5
- 9- Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. **Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration.** Anticancer Drugs. 1996;7:596–603
- 10- 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 2015 Oct 28.
- 11- Demtröder C, Solass W, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. **Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis.** Colorectal Dis 2015 Sep 24.
- 12- 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 Feb;132:307–11
- 13- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. **Gynecologic oncology group, intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.** N Engl J Med 2006;354(1):34
- 14- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al **Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia**

- with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.** J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):681-5.
- 15-Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaianni N, Poletti E, et al. **The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art.** Int J Surg Oncol. 2014
 - 16-McBride K, McFadden D, Osler T. **Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis.** J Surg Res 2013;183(1):246–5
 - 17-Dedrick RL, Flessner MF. **Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure.** J Natl Cancer Inst. 1997; 89:480–487
 - 18-Gullino PM, Clark SH, Grantham FH. **The interstitial fluid of solid tumors.** Cancer Res. 1964 24:780-797
 - 19-Curti BD. **Physical barriers to drug delivery in tumors.** Crit Rev Oncol Hematol. 1993 Feb;14(1):29-39. Review.
 - 20-Gullino PM, Grantham FH, Smith SH. **The interstitial water space of tumors.** Cancer Res 25:727-731, 1965
 - 21-Tempfer CB. **Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy as an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis.** Med Hypotheses. 2015 Oct;85(4):480-4.
 - 22-Jain. R. K. **Delivery of novel therapeutic agents in tumors: physiological barriers and strategies.** J. Natl. Cancer Inst. 1989; 81: 570-576.
 - 23-Flessner MF. **The transport barrier in intraperitoneal therapy.** Am J Physiol Renal Physiol. 2005 Mar;288(3):F433-42
 - 24-Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. **Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy.** Ann Surg Oncol 2014 Feb;21(2):553-9.
 - 25-Khosrawipour V, Diaz-Carballo D, Acikelli AH, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Wu D, et al. **Cytotoxic effect of different treatment parameters in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on the in vitro proliferation of human colonic cancer cells.** World J Surg Oncol. 2017 Feb 10;15(1):43
 - 26-Rubin BK. **Air and soul: the science and application of aerosol therapy.** Respir Care. 2010;55:911–21
 - 27-Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Raymond MA. **Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device.** Surg Endosc. 2012 Jul;26(7):1849-55.
 - 28-Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Raymond MA. **Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).** Ann Surg Oncol. 2013 Jul;20(7):2311-6.
 - 29-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 Apr 29;14:128.

- 30-Teixeira Farinha H, Grass F, Labgaa I, Pache B, Demartines N, Hübner M. **Inflammatory response and toxicity after pressurized intraPeritoneal aerosol chemotherapy.** J Cancer. 2018 Jan 1;9(1):13-20
- 31-Flessner MF. **Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat.** J Am Soc Nephrol. 1996 Feb;7(2):225-33.
- 32-Khosrawipour V, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J, Giger-Pabst U. **Exploring the spatial drug distribution pattern of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).** Ann Surg Oncol. 2016 Apr;23(4):1220-4.
- 33-Seitenfus R, Ferreira PRW, Santos GOD, Alves RJV, Kalil AN, Barros ED, et al. **A prototype single-port device for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. Technical feasibility and local drug distribution.** Acta Cir Bras. 2017 Dec;32(12):1056-1063
- 34-Bellendorf A, Khosrawipour V, Khosrawipour T, Siebigteroth S, Cohnen J, Diaz-Carballo D, et al. **Scintigraphic peritoneography reveals a non-uniform ^{99m}Tc-Pertechnetat aerosol distribution pattern for Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a swine model.** Surg Endosc. 2018 Jan;32(1):166-174
- 35-Göhler D, Khosrawipour V, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Falkenstein TA, Zieren J, et al. **Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).** Surg Endosc. 2017 Apr;31(4):1778-1784
- 36-Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ, Baldew GS, de Graaf PW, McVie JG. **Direct diffusion of cis-diaminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy.** Cancer Res. 1989 Jun 15;49(12):3380-4
- 37-Shitara K, Yukis A, Tahahari D, Nakamura M, Kondo C, Tsuda T, et al. **Randomized phase II study comparing dose-escalated weekly paclitaxel vs standard-dose weekly paclitaxel for patients with previously treated advanced gastric cancer.** Br J Cancer 110:533–541 2014
- 38-Budker VG, Monahan SD, Subbotin V. **Loco-regional cancer drug therapy: present approaches and rapidly reversible hydrophobization (RRH) of therapeutic agents as the future direction.** Drug Disc Today. 2014; 19:1855–1870.
- 39-Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. **8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.** Ann Surg Oncol 2008; 15(9):2426-32
- 40-LaRocca CJ1, Tuttle TM. **Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: choosing the right candidates.** Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(8):859-61
- 41-**Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** Coordenação de Prevenção e Vigilância – Rio de Janeiro: Inca, 2017. Acesso em: 08/02/2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/rio-grande-sul-porto-alegre.asp>

- 42-Tempfer CB, Reznicek GA, Ende P, Solass W, Reymond MA. **Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in women with peritoneal carcinomatosis: A cohort study.** Anticancer Res. 2015 Dec;35(12):6723-9.
- 43-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 Apr;18(4):364-71)
- 44-Khosrawipour T, Khosrawipour V, Giger-Pabst U. **Pressurized intra peritoneal aerosol chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma.** PLoS One. 2017 Oct 19;12(10)
- 45-Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. **Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis.** Eur J Surg Oncol. 2017 Nov;43(11):2178-2183)
- 46-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 Sep 27;14(1):253

2. OBJETIVO

- 2.1.** Avaliar a distribuição espacial dentro da cavidade peritoneal de substâncias aerossolizadas pelo método de PIPAC.

3. ARTIGO REDIGIDO CONFORME NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

1. Introdução:

Nos últimos 20 anos, o papel da quimioterapia intraperitoneal associada a cirurgia citorrredutora se consolidou no controle da disseminação e no tratamento das metástases peritoneais em diversas doenças. Nesse novo cenário de abordagem da carcinomatose a utilização da quimioterapia intraperitoneal passa a exercer papel importante. A aplicação direta do quimioterápico no espaço intraperitoneal tem demonstrado resultados superiores a quimioterapia sistêmica isolada no tratamento da doença do peritônio.¹ A ação direta da droga no espaço peritoneal sobre os nódulos metastáticos está relacionada a vantagens quando se avalia características como: concentração da droga no espaço peritoneal, penetração nas metástases peritoneais e na toxicidade da quimioterapia.¹ Tradicionalmente o uso da QIP é aplicada na forma de soluções líquidas que vão banhar o espaço peritoneal transportando o agente quimioterápico. Essa forma de aplicação apresenta limitações no que diz respeito a capacidade de penetração tecidual e na distribuição intraperitoneal.² Uma nova modalidade de aplicação surge como uma alternativa ao método tradicional de aplicação líquida, o método chamado de “pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy” (PIPAC).³ Essa nova forma de aplicação da quimioterapia no espaço peritoneal aponta evidências iniciais de superioridade na penetração tecidual e na distribuição mais homogênea no espaço peritoneal. A possibilidade de múltiplas aplicações e a menor morbidade do procedimento em ambiente videolaparoscópico tornam a PIPAC uma abordagem promissora no tratamento da carcinomatose peritoneal. Os resultados iniciais são animadores no uso da PIPAC em pacientes com carcinomatose em

câncer gástrico⁴, câncer de cólon⁵, câncer de ovário⁶ e pâncreas⁷.

Frente a esse contexto do tratamento das doenças peritoneais utilizando o novo método de aplicação de quimioterapia intraperitoneal -PIPAC- o objetivo deste estudo experimental foi descrever e avaliar a distribuição espacial intraperitoneal dessa nova forma de uso da quimioterapia no espaço peritoneal utilizando o conceito de monoportal para a realização de todas as etapas envolvidas no procedimento.

2. Material e Métodos:

2.1. Aspectos éticos:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local da Universidade Positivo - Curitiba (nº protocolo Ceua 407). A metodologia utilizada seguiu os princípios éticos estabelecidos pela Sociedade Brasileira da Ciência em Animais de Laboratório SBCAL/COBEA. Além disso, o presente estudo seguiu todas as orientações do Canadian Council of Animal Care (CCAC), assim como da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a utilização de Animais para fins científicos e didáticos (DBCA - resolução normativa CONCEA n. 25, de 29 de setembro de 2015, Brasília), e também da diretriz ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments).

2.2. Desenho do estudo e análise estatística

Trata-se de um estudo experimental in vivo com cinco modelos porcos (*Sus scrofa domestica*, *mammalia*) utilizando uma avaliação transversal da distribuição dos sais de prata no peritônio dos animais. Os dados obtidos foram organizados em um banco de dados em planilha Excel e após exportados para a análise estatística no programa SPSS 20.0. Foram descritas as variáveis

pela mediana, o mínimo e o máximo e na comparação foram utilizados os testes de Friedman e de Kruskal Wallis. Foi considerado um nível de significância de 5%.

2.3. Protocolo experimental e áreas de análise

Os 5 modelos animais foram submetidos a aerossolização de substância corante (nitrato de prata a 2% - 200ml) com o uso do BhioQap versão 3 unidirecional (ANVISA n. 80381210067). Todos os modelos animais passaram pelo mesmo processo sistemático de aplicação sobre ação de pneumoperitônio terapêutico de 12 mm-Hg por 30 minutos. Após o período estabelecido todos os animais eram submetidos a laparotomia e realizadas biópsias que foram divididas em 3 grandes regiões do abdômen: abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior. O abdômen superior foi composto de 5 sub-regiões divididas em: cúpula diafragmática direita, cúpula diafragmática esquerda, pequeno omento, estômago anterior e estômago posterior. O abdômen médio foi composto também de 5 sub-regiões: goteira parieto-cólica direita, omento, jejuno proximal, íleo distal e goteira parieto-cólica esquerda. A terceira região corresponde ao abdômen inferior e foi composta de 4 sub-regiões: fossa ilíaca direita, parede vesical, fundo pélvico e fossa ilíaca esquerda. Cada uma dessas sub-regiões foi submetida a biópsia que eram imediatamente fixadas com formol e encaminhada para a análise anatomopatológica posterior. Os dados obtidos na avaliação patológica determinaram um escore de tingimento microscópico do nitrato de prata a 2% para cada sub-região. O escore de tingimento microscópico varia de 0-3 (0- ausência de tingimento, 1- tingimento fraco, 2- tingimento médio e 3- tingimento forte). Afim de determinar o tingimento total possível nas três

regiões em análise foi idealizado um escore de tingimento regional. Ele corresponde ao valor obtido da soma dos escores de tingimento microscópico evidenciados em cada sub-região das três diferentes regiões em análise: abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior. Dessa forma a variação possível do escore de tingimento regional para cada região é: 0-15 no abdômen superior, 0-15 no abdômen médio e 0-12 no abdômen inferior.

2.4. Aerossolização e substância em análise:

Aerossolização é um processo mecânico de transformação de um líquido em micro gotículas criando uma névoa de líquido aerossolizado. O processo de aerossolização foi realizado pelo equipamento BhioQap modelo 3 da empresa Bhiosupply com registro na ANVISA n. 80381210067 que se conecta a bomba injetora Empower CTA da marca ACIST.

O Nitrato de prata diluído em 200ml água destilada a uma concentração de 2% foi a solução escolhida para avaliar a distribuição espacial da aerossolização realizada. A escolha pelo nitrato de prata se deve a sua característica de fixar sais de prata nos tecidos que entra em contato, sendo de fácil detecção pela microscopia. Isso possibilita identificar se a amostra esteve em contato com a substância ou não.

2.5. O procedimento:

Os 5 animais foram submetidos a mesma rotina de procedimento que foi dividida em 4 etapas. A primeira etapa foi a de preparação do modelo porcino vivo para a realização de videolaparoscopia diagnóstica. Os animais anestesiados foram posicionados em decúbito dorsal horizontal na mesa cirúrgica, com as patas e a cauda devidamente imobilizadas. A segunda etapa iniciou com a realização de uma incisão supra umbilical com técnica de Hasson

e posicionado o trocater BhioQap. Foi realizado pneumoperitônio com insuflador videolaparoscópico Striker até atingir a pressão de 12 mm Hg como na rotina normal da videolaparoscopia clássica. Nessa etapa foi avaliada a vedação adequada do dispositivo de vedação em anel duplo de silicone. A terceira etapa foi a utilização do dispositivo unidirecional para aerossolização da quimioterapia intraperitoneal BhioQap com auxílio de braço mecânico para fixação de ótica de 10 mm. (Figura 1)



Figura 1 - Dispositivo BhioQap e Braço mecânico

Todos os modelos animais foram expostos a aerossolização do nitrato de prata a 2% através do dispositivo BhioQap, respeitando a estabilidade do pneumoperitônio em 12 mmHg por um período de pneumoperitônio terapêutico de 30 minutos. O processo de aerossolização foi realizado com um fluxo de injeção de solução de 3 ml/segundo e pressão próxima aos 300 PSI. A quarta etapa consistiu na obtenção das biópsias peritoneais. Os modelos animais foram submetidos imediatamente a uma laparotomia tradicional para

obtenção de material biológico que foi fixado em formol para análise anatomopatológica posterior.

2.6. Análise histológica:

As amostras foram submetidas a cortes histológicos transversais com espessura de 3-4 micrômetros e corados com eosina para a confecção das lâminas com o objetivo de mensurar o grau de impregnação dos sais de prata no tecido tomando como base a superfície mesotelial. Não foi utilizada hematoxilina para melhor distinção da coloração dos sais de prata (tons enegrecidos) no tecido e evitar eventuais falso-positivos. O grau de impregnação dos sais de prata foi avaliado por microscopia simples (ótica) e classificado da seguinte forma: (0) Impregnação ausente – não identificada nenhuma impregnação de sais de prata na superfície mesotelial ou camada descontínua (heterogênea) com menos de 10% da superfície mesotelial impregnada; (1) Impregnação fraca – intensidade baixa de acúmulo de sais de prata, correspondendo a monocamada descontínua (heterogênea) em 10% ou mais da superfície mesotelial impregnada; (figura - 2) (2) Impregnação moderada – intensidade intermediária de acúmulo de sais de prata, correspondendo a monocamada contínua (homogênea) em até 80% da superfície mesotelial sem a presença de sobreposição resíduos de prata (figura- 2) e (3) Impregnação forte – intensidade elevada de acúmulo de sais de prata, correspondendo a monocamada contínua (homogênea) em mais de 80% da superfície mesotelial ou quando há a formação de agregados de sais em mais de uma camada. (figura- 3). Essa forma de classificação foi denominada escore de tingimento microscópico.

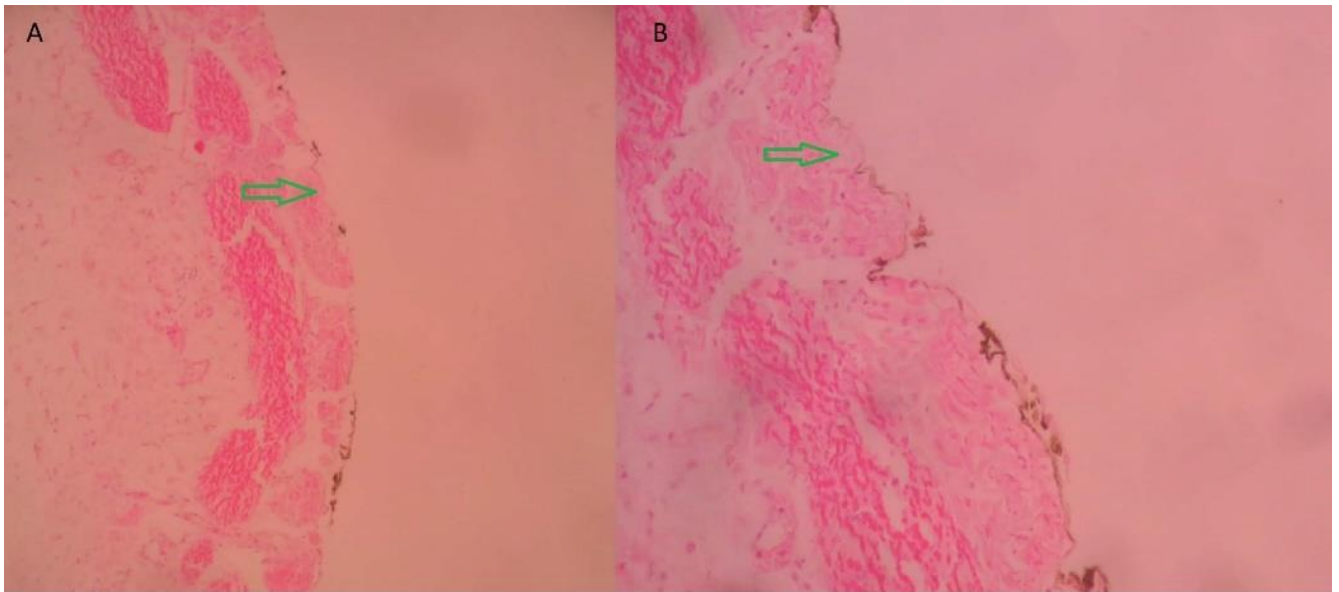


Figura 2- A- impregnação fraca, seta aponta camada descontínua em mais de 10% B- impregnação moderada, seta aponta camada homogênea sem sobreposição de camadas

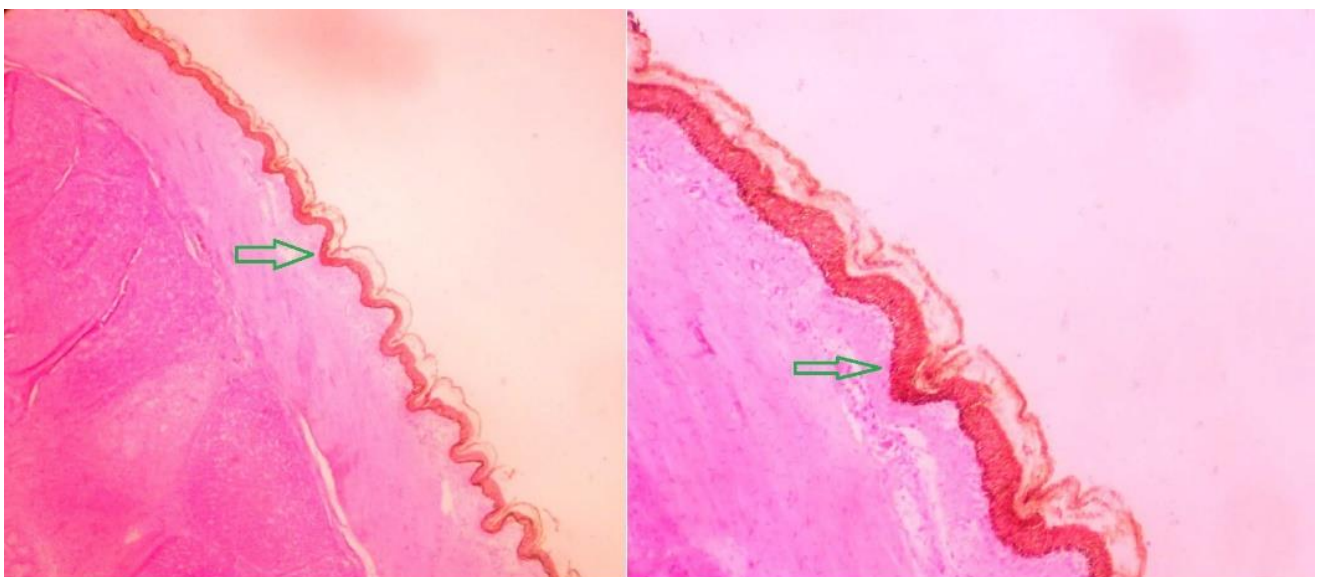


Figura 3- Impregnação forte, seta aponta sobreposição de camadas e camada homogênea na superfície

3. Resultados:

Todos os modelos animais estavam vivos no final do experimento. Nenhum deles apresentou algum sinal de instabilidade hemodinâmica durante todo o procedimento, em especial durante o processo da injeção da substância proposta.

Os 5 modelos apresentaram aerossolização adequada e completaram todo o processo proposto. Todos os modelos mantiveram uma boa vedação do abdômen em todo o procedimento atingindo a estabilidade do pneumoperitônio em 12 mmHg pelo período mínimo de 5 minutos antes da aplicação da PIPAC. A estabilidade do pneumoperitônio se manteve durante os 30 minutos da ação do pneumoperitônio terapêutico. O padrão de distribuição intra-abdominal foi dividido em cada modelo animal nas três grandes regiões estabelecidas previamente. Cada sub-região pode receber uma nota segundo o resultado da avaliação do escore de tingimento microscópico que vai de 0 a 3 (0- ausência de tingimento, 1- tingimento leve, 2- tingimento moderado e 3- tingimento intenso). O somatório dos valores do escore de tingimento microscópico de cada sub-região encontrado em cada uma das três regiões (abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior) determinou o escore de tingimento regional. A tabela 1 apresenta o padrão de distribuição encontrado nos 5 modelos animais segundo o escore de tingimento microscópico e escore de tingimento regional.

Tabela 1- Escore de tingimento microscópico – nas sub-regiões do abdômen (0- ausente, 1- leve, 2- moderado, 3- forte). Escore de tingimento regional - nas regiões do abdômen (abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior).

	Abdômen Superior	Cúpula Diafragmática direita	Cúpula Diafragmática esquerda	Pequeno Omento	Estômago Anterior	Estômago Posterior	Abdômen Médio	Goterira Direita	Omento	Jejuno	Íleo	Goterira Esquerda	Abdômen Inferior	Fossa iliaca Direita	Parede Vesical	Fundo de saco	Fossa iliaca Esquerda
Modelo 1	5	0	2	0	0	3	10	0	3	3	3	1	12	3	3	3	3
Modelo 2	4	0	0	0	1	3	8	0	3	3	0	2	6	3	0	3	0
Modelo 3	4	1	3	0	0	0	12	3	0	3	3	3	6	3	0	3	0
Modelo 4	8	3	3	0	2	0	7	0	2	0	2	3	9	3	3	0	3
Modelo 5	13	1	3	3	3	3	12	3	2	3	3	1	3	0	0	0	3
Escore utilizado	Escore de tingimento regional	Escore de tingimento microscópico						Escore de tingimento regional	Escore de tingimento microscópico						Escore de tingimento microscópico		

A mediana do escore de tingimento regional considerando todos os modelos animais reunidos apresentada no abdômen superior 1 correspondente a um tingimento leve com uma variabilidade de 0-3. No abdômen médio e inferior a mediana foi 3 correspondendo a um tingimento forte, apresentando também uma variabilidade entre 0-3. A mediana encontrada para cada modelo por região do abdômen (superior, médio e inferior) e sua variabilidade entre valor máximo e mínimo está na tabela 2.

Tabela 2- Descrição da Mediana de cada Região (variação entre o máximo e mínimo)

Modelo animal	Abdômen superior	Abdômen médio	Abdômen inferior
Modelo 1	0 (0-3)	3 (0-3)	3 (0-3)
Modelo 2	0 (0-3)	2 (0-3)	1,5 (0-3)
Modelo 3	0 (0-3)	3 (0-3)	1,5 (0-3)
Modelo 4	2 (0-3)	2 (0-3)	3 (0-3)
Modelo 5	3 (1-3)	3 (1-3)	0 (0-3)

As regiões do abdômen superior, médio e inferior em cada modelo animal tiveram o escore de tingimento regional comparados entre si em cada modelo animal. O modelo animal 1 apresentou diferença significativa ($p=0,03$) apontando menor impregnação no abdômen superior quando comparada ao abdômen médio e inferior do mesmo modelo animal. Os demais modelos animais não apresentaram diferença significativa no escore de tingimento regional quando comparada as 3 regiões estabelecidas. (modelo2 $P=0,77$; modelo 3 $P=0,47$; modelo 4 $P=0,09$ e modelo 5 $P=0,08$). Ao avaliar a presença de diferença no escore de tingimento regional na comparação entre os 5 modelos animais em cada região especificamente (abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior) não foi evidenciada diferença estatística significativa entre os modelos animais (abdômen superior $P=0,17$; abdômen médio $P=0,52$ e abdômen inferior $P=0,27$). Diante disso, reunimos todas os valores do escore de tingimento regional dos 5 modelos por região em um somatório único dos escores obtidos em cada região

para avaliar se existia diferença significativa no tingimento entre abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior. O resultado não apresentou diferença significativa ($P=0,42$). A mediana encontrada nesse cenário foi de 1 para o abdômen superior e 3 para o abdômen médio e inferior.

4. Discussão

O objetivo fundamental da administração intraperitoneal de quimioterapia é aumentar a exposição das metástases peritoneais à droga com diminuição tanto dos efeitos tóxicos sistêmicos quanto aos órgãos intra-abdominais.⁸ Nesse processo, a entrega da dose adequada da quimioterapia intraperitoneal de forma ampla na cavidade abdominal passa a ser um dos fatores determinantes na obtenção dos melhores resultados no controle de uma das vias de disseminação possíveis tanto dos tumores do trato digestivo, ginecológicos ou primários do peritônio. O processo de formação da carcinomatose segue um ciclo de interação de células neoplásicas com o tecido peritoneal levando à ativação de mecanismos inflamatórios e por final a criação de fibrose e aderências.³ Isso torna a cavidade peritoneal, acometida por carcinomatose, um desafio natural para a distribuição adequada de quimioterápico a todos os espaços de possíveis santuários de proteção e perpetuação das metástases peritoneais. Após mais de 40 anos de evolução das aplicações de quimioterapia no espaço peritoneal, modalidades de uso da substância terapêutica têm sido empregadas tanto para potencializar o efeito quanto a distribuição das drogas. Marck Reymond *et al* (2000) idealizaram a transformação da quimioterapia líquida em uma névoa terapêutica que potencializaria tanto a penetração tecidual quanto a distribuição da solução terapêutica no espaço peritoneal.³ Ao aerossolizar uma substância líquida ela passa a apresentar o comportamento e a distribuição idênticos aos gases em

geral.² Uma distribuição homogênea e rápida no espaço físico em que o gás está contido melhora a distribuição da solução terapêutica.² Os métodos até então utilizados para o uso da quimioterapia no espaço peritoneal utilizavam transportadores na forma líquida. Modelos experimentais e matemáticos apontaram uma exposição limitada da superfície peritoneal durante o uso de soluções de diálise peritoneal para expor o peritônio a substâncias terapêuticas. Quando a solução de diálise peritoneal foi aplicada no abdômen de roedores associada a solução de azul de metileno e albumina bovina, autópsias realizadas nas amostras apontaram que grandes áreas de peritônio visceral e parietal apresentavam pouca ou nenhuma evidência das soluções em estudo.⁹ Áreas em particular estão mais suscetíveis a não serem tratadas de forma adequada como porções do ceco, intestino delgado, cólon e diafragma.² A PIPAC surge como uma alternativa de entrega de quimioterapia mais homogênea e adequada no espaço peritoneal.² Os estudos iniciais em animais que se detiveram em demonstrar a distribuição da névoa terapêutica na cavidade abdominal de modelos porcinos apontaram vantagem na distribuição no método de PIPAC quando comparado a entrega de substâncias utilizando soluções líquidas de diálise.² Nossa amostra evidencia o comportamento de distribuição amplas da solução em análise quando aerossolizada no espaço peritoneal dos modelos porcinos. Todos os 5 modelos animais tiveram no mínimo 25% da área em estudo (abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior) impregnada com a solução de nitrato de prata a 2%. Discutir se essa dose entregue nos possibilita um tratamento adequado a regiões com essa exposição a drogas devem ser exploradas de forma mais intensa em trabalhos futuros.

Diferente das evidências iniciais de que a PIPAC tinha uma distribuição

homogênea, Khosrawipour *et al* (2016) evidenciaram que a maior penetração e distribuição mais homogênea da droga encontra-se na área de ação direta do “*spray*” da PIPAC e de forma mais heterogênea e menos profunda na névoa terapêutica conseguida por ele.¹⁰ Nesse momento outro fator determinante à ação da quimioterapia passa a se tornar importante na entrega da quimioterapia aerossolizada, o tamanho da gotícula do aerossol. O espectro da aerossolização vai variar com o tamanho da gotícula dispersa na névoa terapêutica. A utilização da aerossolização já é explorada na prática médica como alternativa de uso de medicamentos na árvore respiratória e pode nos servir de balizador para a entrega de quimioterapia com a técnica de PIPAC. Gotículas maiores de 5 µm impactam diretamente nas vias aéreas superiores e se depositam nesse espaço. Gotículas menores de 2 µm são ideais para atingirem zonas mais periféricas das vias aéreas.¹¹ Essas características podem ser também definitivas na efetividade do tratamento da carcinomatose com a utilização da PIPAC. A porção da névoa terapêutica de aerossol que contém gotículas maiores que 10 µm está mais suscetível ao contato direto com os tecidos. Ela entrega doses de quimioterapia maior nos tecidos diretamente expostos ao raio de ação do jato de aerossol, mas contribui pouco na distribuição mais homogênea na cavidade peritoneal. A porção da névoa terapêutica com diâmetro menor de 1 µm se comporta como um gás contribuindo mais para a distribuição na cavidade peritoneal, no entanto com uma entrega de doses menores de quimioterapia.¹⁰ À exceção do modelo animal 1, nossas amostras não conseguiram determinar uma diferença estatística na distribuição entre os 3 setores avaliados no abdômen. No entanto quando observamos a diferença de mediana obtida considerando todas as regiões dos 5 animais estudados percebemos uma diminuição na taxa de tingimento entre o

abdômen superiores 1 (fraco) e o abdômen médio 3 (forte). Isso reforça a idéia apontada por Khosrawipour (2017) de que as regiões diretamente expostas ao jato terapêutico no centro do abdômen ficam mais expostas a substância terapêutica. As regiões mais afastadas do jato central ficam mais suscetíveis a ação das partículas menores contidas na névoa terapêutica.¹⁰ Em trabalho anterior realizado para validação de equipamento de aerossolização brasileiro BhioQap modelo 1, buscamos explorar o conceito multidirecional tentando minimizar o efeito de jato central descrito. Identificamos um padrão amplo de distribuição intra-abdominal sem uma homogeneidade de impregnação da substância analisada na superfície peritoneal, demonstrando um padrão aleatório de dispersão da substância terapêutica.¹²

A análise granulométrica da névoa terapêutica produzida pela PIPAC reforçou os dados que apontam o tamanho da gotícula como uma característica fundamental na capacidade de dispersão da névoa terapêutica dentro da cavidade peritoneal. As gotículas maiores estão muito suscetíveis a deposição devido à ação gravitacional e impactação inercial ($>5\ \mu\text{m}$) enquanto as gotículas mais próximas ao tamanho na faixa de micrômetro ($<1\ \mu\text{m}$) estão relacionadas à difusão da substância aerossolizada.¹³ A medida granulométrica direta do padrão de aerossolização do equipamento analisado pelo grupo alemão coordenado por Göhler (2017) aponta que a característica dominante do aerossol em 97,5% da névoa terapêutica é de gotículas de tamanho médio de 3 micrômetros e por isso estão suscetíveis a deposição gravitacional e impactação inercial.¹³ Isso determina um raio de tratamento mais consistente em uma área que abrange 15 cm de diâmetro do centro de aplicação da PIPAC.¹³ Esses achados levantam a possibilidade de mesmo que a PIPAC aumente a distribuição intra-abdominal da

substância terapêutica, ainda assim existirá áreas isentas de tratamento, tornando a distribuição na técnica marcadamente heterogênea em sua distribuição no espaço peritoneal. Nossos achados reforçam a ideia de distribuição heterogênea no abdômen principalmente no abdômen superior. Além de afastado do raio de ação central do aerossol produzido pelo equipamento o abdômen superior apresenta características anatômicas que tornam esse espaço um desafio ao tratamento peritoneal por aerossolização. A presença da retrocavidade dos epíplons e o pequeno omento protegido pelos lobos hepáticos tornam esses acidentes anatômicos um desafio a exposição ao fármaco no abdômen superior. Como podemos ver na figura 4 mesmo com impregnação importante da face anterior do fígado o pequeno omento ainda se mantém “protegido” da ação da névoa terapêutica.



Figura 4- impregnação abdômen superior e abdômen médio

Surpreendentemente o abdômen inferior apresentou uma mediana de escore de tingimento de 3 sugerindo impregnação forte nessa região mesmo ela estando longe do jato central como discutido anteriormente. Bellendorf *et al* (2018) realizaram uma análise cintilográfica da distribuição peritoneal de um radiotraçador no abdômen de modelos suínos e identificaram uma tendência a concentração na

parte central do abdômen (intestino delgado e goteiras parieto-cólicas) e no fundo de saco. Os dados de distribuição deles se assemelham muito aos obtidos em nossas amostras. No entanto, não levantam nenhuma hipótese sobre as altas concentrações no fundo de saco.¹⁴ Nossa impressão foi que o fato se deve a deposição natural do conteúdo líquido do abdômen. A exposição de 30 minutos do peritônio a substância aerossolizada, leva a formação natural de conteúdo líquido que vai se depositar na pelve aumentando a exposição da região a substância analisada.

5. Referências:

1. Markman M. **Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results.** Lancet Oncol. 2003 May;4(5):277-83. Review
2. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. **Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device.** Surg Endosc. 2012 Jul;26(7):1849-55.
3. 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 Jan;14:51
4. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. **Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis.** Eur J Surg Oncol. 2017 Nov;43(11):2178-2183
5. 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 Apr;18(4):364-71
6. Tempfer CB, Reznicek GA, Ende P, Solass W, Reymond MA. **Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy with Cisplatin and Doxorubicin in Women with Peritoneal Carcinomatosis: A Cohort Study.** Anticancer Res. 2015 Dec;35(12):6723-9.
7. Khosrawipour T, Khosrawipour V, Giger-Pabst U. **Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma.** PLoS One. 2017 Oct 19;12(10)
8. Sampson JA. **Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin.** Am J Pathol. 1931 Sep;7(5):423-444.39.
9. Flessner MF. **Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat.** J Am Soc Nephrol. 1996 Feb;7(2):225-33
10. Khosrawipour V, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J, Giger-Pabst U. **Exploring the Spatial Drug Distribution Pattern of Pressurized**

- Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC).** Ann Surg Oncol. 2016 Apr;23(4):1220-4
11. Rubin BK. **Air and soul: the science and application of aerosol therapy.** Respir Care. 2010;55:911–21
 12. Seitenfus R, Ferreira PRW, Santos GOD, Alves RJV, Kalil AN, Barros ED, Glehen O, Casagrande TAC, Bonin EA, Silva Junior EMD. **A prototype single-port device for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. Technical feasibility and local drug distribution.** Acta Cir Bras. 2017 Dec;32(12):1056-1063
 13. Göhler D, Khosrawipour V, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, Falkenstein TA, Zieren J, Stintz M, Giger-Pabst U. **Technical description of the microinjection pump (MIP®) and granulometric characterization of the aerosol applied for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).** Surg Endosc. 2017 Apr;31(4):1778-1784
 14. Bellendorf A, Khosrawipour V, Khosrawipour T, Siebigteroth S, Cohnen J, Diaz-Carballo D, Bockisch A, Zieren J, Giger-Pabst U. **Scintigraphic peritoneography reveals a non-uniform ^{99m}Tc-Pertechnetat aerosol distribution pattern for Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in a swine model.** Surg Endosc. 2018 Jan;32(1):166-174

4. CONCLUSÃO

Acreditamos que apesar de a distribuição não atingir todas as regiões de forma homogênea a PIPAC consegue atingir de forma adequada tanto o abdômen superior, abdômen médio e abdômen inferior. O grande desafio à técnica ainda é o abdômen superior pela sua complexidade anatômica.