Edição XIII

Oncologia e Hematologia

Capítulo 7

HIPEC E PIPAC NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PERITÔNIO

AMANDA LUZARDO SEUS[1]
ISABELA MALMACEDA DE MORAES[1]
JÚLIA FOCHESATTO SCUSSEL[1]
KAEL ASAEL FERNANDES BARRETTO CORDEIRO[1]
LÍVIA DE LIMA PRESTES[1]
LORENNA LIMA REGUEIRA COSTA[1]
NATHÁLIA POZZOBON BRUM[1]
PÂMELA SABRINA LAPINSKI RUTIKOSKI[1]

[1]*Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS.*

Palavras-chave: *HIPEC; PIPAC; Carcinomatose Peritoneal.*

DOI: 10.59290/978-65-6029-251-2.7

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) e a quimioterapia intraperitoneal pressurizada em aerossol (PIPAC) são técnicas locorregionais desenvolvidas com o objetivo de ampliar a eficácia da administração de agentes antineoplásicos diretamente na cavidade peritoneal, surgindo como uma alternativa para o tratamento de neoplasias peritoneais avançadas. A HIPEC consiste na infusão de quimioterápicos aquecidos diretamente na cavidade abdominal após a cirurgia redutora do tumor, de 30 a 90 minutos, utilizando drogas como mitomicina C e cisplatina, para que o calor aumente a permeabilidade das membranas e o quimioterápico consiga entrar em camadas mais profundas. Já a PIPAC é uma técnica realizada via laparoscópica e promove a dispersão dos antineoplásicos, como doxorrubicina, oxaliplatina ou cisplatina, em aerossol sob pressão controlada, a fim de garantir uma distribuição mais homogênea do fármaco, facilitando a sua entrada nos tecidos tumorais pela pressão intra-abdominal (BENOIST *et al*., 2022).

A cirurgia citorredutora combinada com HIPEC – que associa a remoção cirúrgica dos tumores peritoneais à aplicação de quimioterapia hipertérmica –, juntamente com a PIPAC, tem se destacado como uma abordagem promissora no tratamento da carcinomatose peritoneal, uma condição complexa e multifacetada, frequentemente associada a mau prognóstico e baixa sobrevida. Caracteristicamente, essa patologia origina-se de tumores gastrointestinais e ginecológicos e resulta da invasão de células neoplásicas através da serosa dos órgãos intraperitoneais. Esse processo leva à dispersão celular na cavidade peritoneal e à formação de nodulações tumorais, que caracterizam uma disseminação locorregional do câncer (COUTO *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a citorredução cirúrgica emerge como uma estratégia fundamental no manejo da carcinomatose peritoneal, principalmente quando é associada à abordagem da HIPEC. Essa técnica possibilita a administração de altas concentrações de quimioterápicos diretamente na cavidade peritoneal, aumentando a eficácia do tratamento. O superaquecimento dos agentes quimioterápicos retarda a absorção sistêmica, permitindo uma erradicação mais eficiente das células tumorais presentes. Além disso, a PIPAC representa uma alternativa valiosa, especialmente para pacientes que não conseguem alcançar uma citorredução completa. Embora ainda esteja em fase de investigação para melhor elucidar seus benefícios clínicos, destaca-se como uma opção promissora no manejo da carcinomatose peritoneal. Assim, essas estratégias terapêuticas oferecem novas esperanças para pacientes que enfrentam essa condição desafiadora, refletindo o avanço contínuo em práticas clínicas e na compreensão das neoplasias peritoneais (COUTO *et al*., 2023).

Apesar dos avanços proporcionados pelas técnicas de HIPEC e PIPAC, ainda existem desafios significativos a serem superados. A aplicação dessas abordagens exige infraestrutura hospitalar especializada, equipe multidisciplinar treinada e protocolos bem estabelecidos, o que pode limitar seu acesso em muitos centros. Além disso, os custos elevados dos procedimentos e a escassez de estudos randomizados de grande escala dificultam a padronização e a ampla adoção dessas terapias. Questões como toxicidade, seleção adequada de pacientes e impacto na qualidade de vida também permanecem como pontos críticos a serem melhor investigados, reforçando a necessidade de mais pesquisas clínicas robustas (MONTORI *et al.*, 2024).

Com base em uma análise aprofundada de artigos científicos, este capítulo tem como objetivo apresentar e discutir o papel das técnicas HIPEC e PIPAC no tratamento de carcinomatose peritoneal, destacando suas aplicações na prática onco-hematológica e comparando os di-

ferentes tipos de uso de cada uma dessas quimioterapias no cuidado do paciente.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no período de abril a maio de 2025, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores controlados: “HIPEC”, “PIPAC” e “PERITONEAL CANCER”. Para definição dos mesmos, inicialmente selecionou-se apenas “HIPEC”, obtendo 3.649 resultados. Posteriormente, buscou-se “HIPEC” e “PIPAC”, obtendo 105 resultados. Na sequência, adicionou se “PERITONEAL” e “CANCER”, com 88 resultados; e por fim, “PERITONEAL CANCER”, dando origem aos 14 artigos que embasaram o estudo.

Além disso, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos; disponíveis nos idiomas inglês e/ou espanhol; que abordassem diretamente a temática proposta e estivessem alinhados aos objetivos do estudo. Para os critérios de exclusão estabeleceu-se: artigos duplicados; não disponíveis na íntegra; textos publicados apenas na forma de resumo; que não apresentassem relação direta com o foco central do trabalho. A partir disso, foram submetidos à leitura cuidadosa e análise crítica, uma vez que alinhavam-se à temática de forma relevante para construção dos resultados e discussão. Os dados foram sintetizados e discutidos com base nos principais achados da literatura atual e nas correlações do uso de técnicas como HIPEC e PIPAC no tratamento do câncer peritoneal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o avanço das estratégias terapêuticas direcionadas para o tratamento das neoplasias peritoneais, técnicas como a HIPEC e a PIPAC vêm ganhando destaque devido ao seu potencial de melhorar os desfechos clínicos de pacientes com carcinomatose peritoneal. Esta seção analisa e discute os principais achados relacionados à eficácia, indicações, limitações e perspectivas dessas abordagens, com base em estudos recentes e experiências clínicas. A avaliação crítica dos dados disponíveis permite compreender os mecanismos de ação e os benefícios das técnicas, e também os desafios que ainda são presentes quanto à sua aplicabilidade, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Com os resultados obtidos em diferentes contextos clínicos, é possível delinear melhor o papel de cada técnica no cenário da oncologia peritoneal atual.

Histórico e Desenvolvimento das Técnicas HIPEC e PIPAC

O uso da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) e da quimioterapia aerossolizada pressurizada intraperitoneal (PIPAC) representa um avanço significativo no tratamento do câncer peritoneal. Essas técnicas foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar o potencial terapêutico no controle da carcinomatose peritoneal, um tipo de disseminação tumoral com prognóstico desfavorável. O desenvolvimento dessas técnicas indica um esforço contínuo em oferecer alternativas menos invasivas e com menores efeitos colaterais sistêmicos (PAHLKOTTER *et al.*, 2024).

A HIPEC foi introduzida na década de 1980, sendo uma evolução do tratamento para pacientes com carcinomatose peritoneal, um subtipo de disseminação tumoral com poucas opções terapêuticas eficazes na época. A técnica foi aprimorada por diversos pesquisadores, sendo o trabalho de Paul Sugarbaker, na década de 1990, fundamental para sua consolidação. Sugarbaker, reconhecido por seu trabalho em cirurgia citorredutora (CRS), foi o primeiro a padronizar a combinação de CRS com HIPEC, com o objetivo de melhorar os resultados em pacientes com

tumores peritoneais avançados, como os de câncer colorretal e ovariano. Nesse procedimento, a cavidade peritoneal é preenchida com uma solução quimioterápica aquecida a temperaturas entre 41°C e 43°C, o que potencializa o efeito citotóxico da quimioterapia, além de permitir uma alta concentração do medicamento diretamente no local afetado (NEUWIRTH *et al*., 2016).

Em contraste, a PIPAC surgiu mais recentemente, em 2013, na Alemanha, como uma alternativa menos invasiva e com potencial para tratar carcinomatoses peritoneais em estágios avançados e refratários, e foi realizada pela primeira vez, no Brasil, em 12 de dezembro de 20 17, no Hospital Santa Rita - Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (SEITENFUS *et al.* 2018). A PIPAC utiliza a administração de quimioterapia sob a forma de aerossol, em um procedimento realizado por laparoscopia. A solução quimioterápica é nebulizada sob pressão controlada (geralmente entre 12 a 15 mmHg), permitindo uma distribuição mais uniforme nos tecidos peritoneais. Esse método oferece vantagens em relação à HIPEC, como a possibilidade de ser repetido em sessões periódicas e a menor morbidade associada – devido à natureza minimamente invasiva do procedimento (SOLASS *et al*., 2014).

Ambas as técnicas têm sido investigadas em diversos estudos clínicos, e sua evolução é acompanhada por resultados que mostram uma promissora eficácia em termos de controle da doença e sobrevida. Contudo, a escolha entre HIPEC e PIPAC depende de vários fatores, incluindo o tipo de câncer, a extensão da doença peritoneal e o estado geral do paciente (AULICINO *et al.*, 2024).

Princípios Técnicos e Mecanismos de Ação

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) segue princípios técnicos bem estabelecidos, que envolvem a administração de uma solução quimioterápica aquecida diretamente na cavidade peritoneal após a realização de uma cirurgia citorredutora. O objetivo da HIPEC é maximizar a exposição das células tumorais ao quimioterápico, ao mesmo tempo em que se minimiza a toxicidade sistêmica. A hipertermia induz um aumento da permeabilidade das membranas celulares, facilitando a penetração do quimioterápico nas células tumorais, além de amplificar os efeitos citotóxicos da quimioterapia. Esse procedimento pode ser realizado de forma aberta ou fechada, dependendo da preferência do cirurgião, com a técnica fechada sendo mais comum por apresentar menor risco de complicações pós-operatórias (VALLE *et al.*, 2016).

O mecanismo da HIPEC é multifatorial. Primeiramente, a quimioterapia aquecida melhora a penetração do fármaco no tecido tumoral, aumentando a sua eficácia. Além disso, a temperatura elevada pode diretamente induzir a morte celular por apoptose e necrose, além de alterar e o microambiente tumoral, tornando-o mais suscetível à quimioterapia. Outro fator importante é a possibilidade de alcançar altas concentrações do medicamento diretamente nas células tumorais, algo que não seria viável com a quimioterapia sistêmica, dada a toxicidade generalizada que ela causaria (VALLE *et al.*, 2016).

Por outro lado, a PIPAC foi desenvolvida com o intuito de oferecer um tratamento mais seguro e repetível para pacientes com carcinomatoses peritoneais refratárias, sendo realizada por laparoscopia. A quimioterapia é administrada sob a forma de aerossol, o que permite uma distribuição mais uniforme nas superfícies peritoneais e nas células tumorais, mesmo nas áreas mais distais ou difíceis de atingir. Esse método baseia-se na distribuição homogênea do quimioterápico nas superfícies peritoneais, uma vez que o aerossol pressurizado consegue penetrar

em áreas de difícil alcance. Além disso, a pressão interna aumenta a absorção do medicamento pelas células tumorais, o que potencializa a eficácia terapêutica. A temperatura do medicamento, que é mantida em torno de 37°C a 42°C, é ideal para maximizar a penetração sem causar danos significativos aos tecidos normais (NADIRADZE *et al*., 2019).

A principal vantagem da PIPAC está na menor toxicidade sistêmica, uma vez que a administração do quimioterápico é feita diretamente no peritônio, com pouca absorção para a circulação sistêmica. Ambas as técnicas possuem um objetivo comum: melhorar o controle local do câncer peritoneal. No entanto, a escolha entre elas depende de uma série de fatores clínicos, como o tipo de câncer, a resposta ao tratamento e o estado geral do paciente. Enquanto a HIPEC oferece um tratamento potencialmente mais agressivo e com maior concentração do fármaco no local da doença, a PIPAC se destaca por ser uma abordagem menos invasiva, com menor risco de complicações e possibilidade de ser repetida várias vezes (NADIRADZE *et al*., 2019).

Indicações e Critérios de Seleção

As técnicas de HIPEC e PIPAC apresentam indicações específicas conforme as condições clínicas do paciente, o tipo de tumor e a resposta à quimioterapia prévia. A HIPEC é indicada para pacientes com carcinoma epitelial primário de ovário, trompa de Falópio ou carcinoma peritoneal primário em estágio III recém-diagnosticado, desde que tenham apresentado doença estável ou em regressão após quimioterapia neoadjuvante, e que seja possível atingir citorredução completa (CC-0) ou ideal durante a cirurgia (AUER *et al*., 2020; GIRSHALLY *et al*., 2016). A cirurgia citorredutora (CRS), componente primordial do tratamento, deve visar à remoção de toda a doença macroscópica, sendo a HIPEC aplicada após a CRS, na presença de doença residual mínima ou microscópica (AUER *et al*., 2020; GIRSHALLY *et al*., 2016). No entanto, não há evidências suficientes que justifiquem o uso rotineiro da HIPEC com CRS em casos de câncer colorretal, gástrico, neoplasias mucinosas do apêndice ou mesotelioma peritoneal fora de protocolos clínicos controlados, sendo recomendado, em vez disso, o encaminhamento desses pacientes para centros multidisciplinares especializados (AUER *et al*., 2020).

A PIPAC, por sua vez, é indicada para pacientes com carcinomatose peritoneal avançada, recidivada ou irressecável, e se mostra particularmente útil naqueles com sintomas obstrutivos leves ou que não tolerariam grandes procedimentos cirúrgicos (BALMER *et al*., 2022; GIRSHALLY *et al*., 2016). O protocolo terapêutico padrão, associado à melhor sobrevida global, prevê ao menos três sessões de PIPAC e, para que essa meta seja atingida, a seleção de pacientes deve considerar fatores como a ausência de ascite volumosa (geralmente < 500 mL), a ausência de obstrução intestinal prévia, o desempenho funcional satisfatório (ECOG 0–2) e a viabilidade de tratamento sistêmico concomitante (BALMER *et al*., 2022; GIRSHALLY *et al*., 2016). A combinação de PIPAC com quimioterapia sistêmica (tratamento bimodal) se relaciona com a maior chance de completar o ciclo terapêutico e está associada a um melhor desfecho oncológico (BALMER *et al*., 2022). Os principais motivos para interrupção precoce da PIPAC incluem progressão da doença, obstrução intestinal, recusa do paciente, conversão para cirurgia curativa ou complicações clínicas como embolia pulmonar ou infecção grave (BALMER *et al*., 2022).

A aplicação da PIPAC pode ter papel estratégico como terapia neoadjuvante em pacientes inicialmente inelegíveis para CRS e HIPEC, particularmente naqueles com disseminação peritoneal extensa, como o acometimento difuso

do intestino delgado – condição que contraindica a citorredução cirúrgica por ser incompatível com a vida. Nesses casos, após múltiplas aplicações de PIPAC (média de 3,5 ciclos), observaram-se respostas significativas, tanto radiológicas quanto histológicas, que permitiram a posterior realização da cirurgia citorredutora e da HIPEC (GIRSHALLY *et al*., 2016). Essa abordagem possibilita não apenas a redução do volume tumoral, mas também a seleção de tumores com maior sensibilidade quimioterápica e perfil biológico favorável (GIRSHALLY *et al*., 2016; BALMER *et al*., 2022).

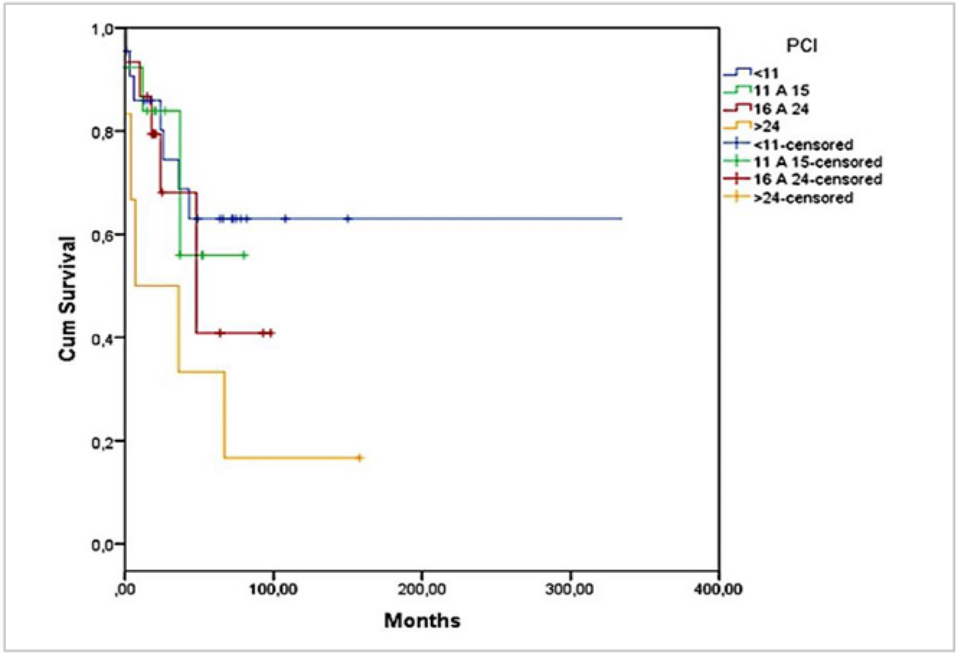
Entretanto, a viabilidade técnica da PIPAC depende diretamente do grau de aderências intra-abdominais, sendo que, em cerca de 12% dos casos avaliados, o acesso laparoscópico foi inviabilizado – sobretudo em pacientes previamente submetidos a peritonectomias extensas – o que sugere que essa abordagem deva ser considerada o mais precocemente possível na sequência terapêutica (GIRSHALLY *et al*., 2016).

Resultados Oncológicos e Sobrevida

A combinação entre cirurgia citorredutora (CRS) e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) tem se consolidado como uma estratégia eficaz no tratamento da carcinomatose peritoneal (CP), promovendo aumento expressivo na sobrevida global dos pacientes, especialmente em neoplasias de origem colorretal e no pseudomixoma peritoneal – doenças que tradicionalmente apresentam prognóstico reservado com terapias sistêmicas isoladas (VALLEJO *et al*., 2023; KRYH-JENSEN *et al*., 2023).

Em estudo retrospectivo conduzido por Vallejo *et al*. (2023), envolvendo 56 pacientes submetidos à CRS completa seguida de HIPEC, as taxas de sobrevida global observadas foram de 81% em 12 meses, 74% em 24 meses e 53% em cinco anos (**Figura 7.1**).

Figura 7.1 Curva de sobrevida global (Kaplan-Meier) de pacientes com carcinomatose peritoneal tratados com cirurgia citorredutora (CRS) associada à quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC)



Legenda: A taxa de sobrevida global foi de 81% em 12 meses, 74% em 24 meses e 53% em 60 meses. Esses resultados demonstram o potencial da estratégia CRS + HIPEC em prolongar a sobrevida de pacientes com doença peritoneal avançada, em comparação com dados históricos de terapias isoladas cirúrgicas ou sistêmicas. **Fonte:** VALLEJO *et al.*, 2023.

Os pacientes com pseudomixoma apresentaram taxas de 87%, 82% e 47%, respectivamente, enquanto aqueles com câncer colorretal alcançaram 77%, 72% e 57%. Esses números contrastam com séries históricas de pacientes submetidos apenas à cirurgia citorredutora ou à quimioterapia sistêmica, em que a sobrevida raramente ultrapassava 12 meses (VALLEJO *et al*., 2023; TIDADINI *et al*., 2022). No contexto de doenças avançadas ou irressecáveis, a quimioterapia pressurizada em aerossol (PIPAC) tem se mostrado uma alternativa promissora, com boa tolerabilidade e perfil de segurança aceitável mesmo em pacientes previamente submetidos a múltiplas linhas de tratamento (KRYH-JENSEN *et al*., 2023; TIDADINI *et al*., 2022). A técnica, realizada por via laparoscópica, permite a nebulização do agente quimioterápico diretamente na cavidade peritoneal, atingindo altas concentrações locais com efeitos adversos reduzidos. Kryh-Jensen *et al*. (2023) destacam que, embora os dados de sobrevida a longo prazo ainda sejam limitados, observou-se regressão citológica significativa em pacientes submetidos a três ciclos de PIPAC, especialmente com esquemas à base de cisplatina e doxorrubicina para neoplasias não colorretais, e oxaliplatina para casos de CP de origem colorretal. Ainda assim, os autores ressaltam que a definição de resposta duradoura (long-term survival) e sua relação direta com a modalidade de tratamento ainda carece de consenso na literatura.

Em consonância com esses achados, Tidadini *et al*. (2022) avaliaram 49 pacientes com CP tratados com PIPAC, observando mediana de sobrevida global de 29,1 meses a partir do diagnóstico. A sobrevida foi significativamente maior em pacientes com CP colorretal (29,1 meses) em comparação àqueles com origem gástrica (11,3 meses), reforçando achados prévios sobre o comportamento clínico mais agressivo das metástases gástricas (TIDADINI *et al*., 2022; KRYH-JENSEN *et al*., 2023). Quando considerada a sobrevida a partir da primeira sessão de PIPAC, os valores foram de 13,3 meses para CP colorretal e 6 meses para CP gástrica, com mediana geral de 11,6 meses. Apesar dessas diferenças, a estratificação por número de procedimentos, linhas de quimioterapia sistêmica ou tempo de surgimento da CP (síncrona ou metacrônica) não revelou significância estatística quanto à sobrevida (TIDADINI *et al*., 2022). Estes resultados, corroborados por Kryh-Jensen *et al*. (2023), reforçam a complexidade na análise de desfechos oncológicos em CP e apontam para a necessidade de estudos randomizados que avaliem de forma comparativa os reais benefícios de cada abordagem terapêutica.

Segurança, Complicações e Reações Ad--versas

Apesar das inúmeras vantagens da HIPEC (*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*) e da PIPAC (*Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy*) no tratamento contra o câncer peritoneal, é importante ressaltar algumas adversidades apresentadas em estudos recentes.

Do ponto de vista da saúde do paciente, apesar das inúmeras vantagens, a PIPAC não está isenta de complicações. Há relatos de aumento no risco de vazamento anastomótico (A-L), quando associado a ressecções digestivas – cirúrgicas ou endoscópicas. Sendo assim, é recomendado evitar a aplicação da técnica em casos que envolvam lesões serosas perioperatórias ou procedimentos de ressecção intestinal. Embora menos invasiva, a técnica demonstra um perfil de segurança superior apenas quando administrada isoladamente ou em associação com quimioterapia sistêmica. Estudos apontam que a combinação da PIPAC com a cirurgia citorredutora (CRS) pode resultar em complicações pós-operatórias significativas. Além disso, a cirurgia citorredutora associada ao HIPEC (C-RS-

HIPEC), por sua vez, apresenta alta morbidade e mortalidade pós-operatória, mesmo em centros especializados (TAVERNIER *et al*., 2020). A presença de invasão difusa do intestino delgado é considerada contraindicação para a realização da CRS-HIPEC, pois a remoção extensa desse segmento é incompatível com a vida. Isso ressalta a necessidade de terapias alternativas para pacientes com metástases peritoneais não elegíveis para abordagens cirúrgicas radicais, como a CRS (GIRSHALLY *et al*., 2016).

Do ponto de vista da segurança da equipe multidisciplinar que atua lado a lado com o paciente, seja administrando o medicamento ou auxiliando nos cuidados diários, estudos demonstram que a HIPEC está associada a um risco significativamente maior de exposição a agentes quimioterápicos do que a PIPAC. Além disso, os equipamentos de proteção individual (EPIs) são considerados menos adequados no contexto da HIPEC em comparação à PIPAC. Ainda no que diz respeito à segurança ocupacional, no artigo revisado, 15,7% (n=6) dos profissionais que atuam com HIPEC relataram sintomas adversos, em contrapartida, apenas 2,6% (n=1) citaram esse problema ao utilizar a PIPAC. Com isso, para a equipe que realiza HIPEC e PIPAC, a percepção e o conhecimento dos riscos de manuseio de ADs devem estar no nível mais alto possível, dados as informações disponíveis sobre a possível contaminação. Da mesma forma, as práticas de proteção devem ser totalmente respeitadas (BENOIST *et al*., 2022).

Em relação à administração de fármacos na cavidade peritoneal, é conhecido, do ponto de vista da física, que substâncias líquidas apresentam dificuldade em atingir de forma homogênea toda a área. Isso ocorre devido à propriedade segundo a qual o líquido se desloca do local de menor resistência para o de maior resistência. A irregularidade anatômica da cavidade peritoneal, portanto, dificulta esse processo. Para contornar esse obstáculo, outras propriedades físicas podem ser utilizadas, como o aumento da pressão, o uso de aerossóis e a aplicação de hipotermia (NADIRADZE *et al*., 2019). Com a baixa penetração dos fármacos com HIPEC em decorrência da distribuição heterogênea e das irregularidades da cavidade, a PIPAC foi criada com melhorias que extinguissem essas características, porém, a distribuição homogênea do quimioterápico ainda não foi alcançada (DAVIGO *et al*., 2020).

Vantagens, Limitações e Perspectivas Futuras

Desenvolvida como uma alternativa mínimamente invasiva à HIPEC, a PIPAC é administrada na forma de aerossol diretamente na cavidade peritoneal, o que tende a resultar em maior eficácia em comparação à HIPEC (WEINREICH *et al*., 2019). Trata-se de uma técnica intraabdominal criada recentemente para abordar a carcinomatose peritoneal (PC) não ressecável. Pode ser realizada isoladamente ou alternada com quimioterapia sistêmica com o objetivo de aumentar a regressão tumoral. Além disso, caracteriza-se por uma abordagem inovadora que permite a entrega de quimioterapia intraperitoneal nebulizada por laparoscopia, sem grandes riscos para os pacientes, sendo descrita como um procedimento seguro, viável e minimamente tóxico (CERIBELLI *et al*., 2020).

A PIPAC combina as vantagens farmacocinéticas teóricas da quimioterapia intraperitoneal de baixa dose (baixa toxicidade, alta concentração intraperitoneal e baixa concentração sistêmica) com os princípios do aerossol (distribuição intraperitoneal praticamente homogênea e penetração tecidual mais profunda do que fármacos líquidos). Nos últimos anos, muitos estudos mostraram que esse método é viável para a administração de medicamentos intraperitoneais e, dada sua natureza minimamente invasiva e perfil de segurança, parece uma ferramenta

promissora (DI GIORGIO *et al*., 2023). Ele permite a aplicação repetida e a avaliação objetiva da resposta tumoral, comparando biópsias entre os ciclos de quimioterapia. Embora não compreendidas de maneira suficiente, as razões que possibilitam superar a quimiorresistência estabelecida provavelmente estão ligadas à intensificação da dose local (NADIRADZE *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que nos descritos constam poucas limitações causadas pelo procedimento, tendo em vista seus estudos ainda iniciais. Contudo, é de conhecimento que o quimioterápico utilizado na PIPAC depende do tipo de câncer que será tratado, e os efeitos colaterais dependem dos fármacos usados – a oxaliplatina, em alguns casos estudados, tem sido associada à dor abdominal intensa (CERIBELLI *et al*., 20 20). Além disso, a PIPAC pode ser combinada com segurança com quimioterapia sistêmica, mas alguns autores relataram um risco excessivo de AL (vazamento anastomótico) quando a PIPAC é realizado após a CRS (cirurgia citorredutora), como no procedimento CRS-HIPEC (TAVERNIER *et al*., 2020). Por outro lado, as advertências da HIPEC são mais conhecidas e limitadoras, a penetração limitada do medicamento nos gânglios tumorais, por exemplo, representa um desafio para futuros protocolos de quimioterapia intraperitoneal com HIPEC (NADIRADZE *et al*., 2019).

A PIPAC demonstrou ser uma opção viável para melhorar a qualidade de vida e reduzir sintomas em casos de metástase peritoneal (PM) irressecável, comparada à CRS-HIPEC. Estudos mais rigorosos são necessários para validar essas descobertas (LL *et al*., 2022). Além disso, pode ser utilizada como terapia neoadjuvante para melhorar os resultados cirúrgicos e pós-cirúrgicos, selecionando pacientes com tumores quimiossensíveis e biologicamente favoráveis, ampliando as indicações da CRS e HIPEC (GIRSHALLY *et al.*, 2016). A rápida difusão global da técnica reforça seu potencial como avanço decisivo no tratamento da PM isolada e quimiorresistente de várias origens (NADIRADZE *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

A incorporação de estratégias terapêuticas como a HIPEC e a PIPAC no manejo do câncer abdominal representa um avanço significativo na oncologia, especialmente diante da complexidade imposta pela disseminação peritoneal da doença. A análise aqui apresentada reforça que a adoção dessas técnicas deve estar fundamentada em uma abordagem multidisciplinar, que considere não apenas os aspectos clínicos e anatômicos da neoplasia, mas também os contextos específicos da prática onco-hematológica.

Apesar de ainda estarem restritas a casos selecionados, HIPEC e PIPAC têm demonstrado potencial para melhorar desfechos clínicos por meio de maior concentração local de fármacos e menor toxicidade sistêmica. Para que sejam consolidadas como práticas amplamente recomendadas, será necessário evidências mais robustas, padronização de protocolos e do aperfeiçoamento contínuo da experiência clínica.

Este capítulo, ao integrar dados da literatura científica com uma visão prática e colaborativa do cuidado, destaca a importância de posicionar essas abordagens não como soluções isoladas, mas como parte de um modelo terapêutico mais amplo, focado no paciente e sustentado por evidências. A continuidade dos estudos clínicos e da inovação nas estratégias de tratamento será decisiva para que HIPEC e PIPAC possam ocupar um espaço sólido nas diretrizes futuras do tratamento do câncer abdominal, de uma forma segura e eficaz.

Dessa forma, conclui-se que o futuro do tratamento do câncer abdominal, principalmente em casos com comprometimento peritoneal, de-

penderá da conduta médica e científica de integrar inovações tecnológicas como a HIPEC e a PIPAC a uma prática clínica segura, individualizada e baseada em evidências. Neste capítulo, exploramos a necessidade de compreender os desafios ainda existentes e de investir na geração de conhecimento qualificado, pois, assim, será possível transformar essas estratégias em ferramentas terapêuticas acessíveis, eficientes e alinhadas com os princípios da medicina moderna, centrada no cuidado integral ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUER, R.C. *et al*. Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a clinical practice guideline. Curr Oncol. 2020 Jun;27(3):146-154. doi: 10.3747/co.27.6033. Epub 2020 Jun 1.

AULICINO M, *et al.* Efficacy and Insights from an Extensive Series of Cytoreductive Surgery for Peritoneal Neoplasms: A High-Volume Single-Center Experience. Cancers (Basel). 2024 Dec 19;16(24):4229. doi: 10.3390/cancers16244229. PMID: 39766128; PMCID: PMC11726991.

BALMER A *et al.* Selection Criteria for Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Treatment in Patients with Peritoneal Metastases. Cancers (Basel). 2022 May 23;14(10):2557. doi: 10.3390/cancers14102557. PMID: 35626160; PMCID: PMC9139612.

BENOIST H *et al.* Perception, knowledge and protective practices for surgical staff handling antineoplastic drugs during HIPEC and PIPAC. Pleura Peritoneum. 2022 Apr 13;7(2):77-86. doi: 10.1515/pp-2021-0151. PMID: 35812009; PMCID: PMC9166181.

CERIBELLI, C *et al*. Initial experience of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a French hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) expert center. Surg Endosc 34, 2803–2806 (2020). https://doi.org/10.1007/s00464-020-07488-6

COUTO, *et al.* Cirurgia citorredutora, HIPEC e PIPAC: uma revisão das alternativas para intervenção em carcinomatose peritoneal. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 31996-32015, nov./dec. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-419.

DAVIGO, A *et al* PIPAC versus HIPEC: cisplatin spatial distribution and diffusion in a swine model. International Journal of Hyperthermia, 37(1), 144–150. https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1704891

DI GIORGIO, A *et al*. "10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis." Cancers vol. 15,4 1125. 9 Feb. 2023, doi:10.3390/cancers15041125

GIRSHALLY R *et al.*. 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. doi: 10.1186/s12957-016-1008-0. PMID: 27678344; PMCID: PMC5039790.

KRYH-JENSEN CG *et al.* What is long-term survival in patients with peritoneal metastasis from gastric, pancreatic, or colorectal cancer? A study of patients treated with systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Pleura Peritoneum. 2023 Dec 14;8(4):147-155. doi: 10.1515/pp-2023-0038. PMID: 38144215; PMCID: PMC10739291.

LI, Z *et al*. "A systematic review on quality of life (QoL) of patients with peritoneal metastasis (PM) who underwent pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)." Pleura and peritoneum vol. 7,2 39-49. 21 Apr. 2022, doi:10.1515/pp-2021-0154

MONTORI, G *et al*. Is Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Sustainable? A Cost Analysis from a High-Volume Center in Italy. Cancers, v. 16, n. 15, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6694/16/15/2637. Acesso em: 20 maio 2025.

NADIRADZE G, *et al.* Overcoming Drug Resistance by Taking Advantage of Physical Principles: Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). Cancers (Basel). 2019 Dec 20;12(1):34. doi: 10.3390/cancers12010034. PMID: 31877647; PMCID: PMC7016575.

NEUWIRTH MG, *et al*. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. J Gastrointest Oncol. 2016 Feb;7(1):18-28. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106. PMID: 26941981; PMCID: PMC4754315.

PAHLKOTTER *et al.* The history of cytoreduction and HIPEC: Heating up or just blowing smoke? J Surg Oncol. 2024 Oct;130(5):1130-1138. doi: 10.1002/jso.27802. Epub 2024 Nov 3. PMID: 39491830.

SEITENFUS R *et al*. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) through a single port: alternative delivery for the control of peritoneal metastases. Rev Col Bras Cir. 2018 Aug 20;45(4):e1909. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20181909. PMID: 30133548.

SOLASS W *et al.* Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. Ann Surg Oncol. 2013 Oct;20(11):3504-11. doi: 10.1245/s10434-013-3039-x. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23765417; PMCID: PMC3764316.

TAVERNIER, C., *et al*. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) might increase the risk of anastomotic leakage compared to HIPEC: an experimental study. Surg Endosc 34, 2939–2946 (2020). https://doi.org/10.1007/s00464-019-07076-3

TIDADINI F, *et al.* Oncological Outcomes After Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. J Gastrointest Cancer. 2023 Jun;54(2):632-641. doi: 10.1007/s12029-022-00843-x. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35778645.

VALLE SJ, *et al.* Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, Drugs and Bidirectional Chemotherapy. Indian J Surg Oncol. 2016 Jun;7(2):152-9. doi: 10.1007/s13193-016-0498-0. Epub 2016 Feb 5. PMID: 27065705; PMCID: PMC4818620.

VALLEJO JSA, *et al.*Assessing morbidity, mortality, and survival in patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Rev Col Bras Cir. 2023 Apr 14;50:e20233421. doi: 10.1590/0100-6991e-20233421-en. PMID: 37075463; PMCID: PMC10508679.

WEINREICH, J *et al*. Chemosensitivity of various peritoneal cancer cell lines to HIPEC and PIPAC: comparison of an experimental duplex drug to standard drug regimens in vitro. Invest New Drugs 37, 415–423 (2019). https://doi.org/10.1007/s10637-018-0641-6