

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) como alternativa no tratamento  
do câncer peritoneal: uma revisão bibliográfica

**Aluna: Andressa Nardin Prestes**

**Orientador: Marcelo Dutra Arbo**

**Porto Alegre, 25 de Junho de 2018.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, profundamente, ao meu professor e orientador Dr. Marcelo Dutra Arbo, que, através da sua dedicação incansável, tornou possível a realização deste trabalho.

# **PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) como alternativa no tratamento do câncer peritoneal: uma revisão bibliográfica**

Andressa Nardin Prestes<sup>1\*</sup> & Marcelo Dutra Arbo<sup>1</sup>

1. Laboratório de Toxicologia (LATOX), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

## **\*Correspondência**

Andressa Nardin Prestes – Laboratório de Toxicologia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Ipiranga, 2752, Azenha, CEP: 90610-000 – Porto Alegre, RS – Brasil. Fone: (51) 3308 5297. E-mail: np\_andressa@hotmail.com .

## RESUMO

O carcinoma peritoneal (CP) é oriundo de metástases de cânceres de órgãos abdominais. Por se tratar de uma doença em estágio avançado, é diagnosticado tardiamente e, portanto, associado a um prognóstico ruim. As limitações das quimioterapias atuais existentes (como a sistêmica e a intraperitoneal) para o tratamento de CP tornam necessária a busca por um tratamento que consiga apresentar boa biodisponibilidade dos fármacos no tumor. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é apresentar, na forma de uma revisão narrativa, os pontos críticos que impedem o sucesso das terapias convencionais e os desafios encontrados na introdução da PIPAC (do inglês, Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) como terapia padrão para o tratamento de CP. Foram abordados 76 estudos clínicos e pré-clínicos desde o início do tratamento de CP por PIPAC e pôde-se observar que a PIPAC é uma técnica segura, viável e efetiva, tendo suas limitações (como, por exemplo, os efeitos adversos) compensadas pela sobrevida e melhor qualidade de vida oferecida a estes pacientes. Ainda, existem muitos estudos buscando testar variações da PIPAC padrão para melhorar cada vez mais os resultados obtidos na regressão tumoral, para que essa técnica seja usada como terapia de segunda linha, e não só como terapia paliativa.

**Palavras-chave:** PIPAC, Carcinoma peritoneal, Quimioterapia intraperitoneal, Quimioterapia intraperitoneal aerossolizada sob pressão.

## ABSTRACT

Peritoneal carcinoma (PC) comes from metastases of abdominal organ cancers. Because it is an advanced disease, it is diagnosed late and therefore associated with poor prognosis. The limitations of existing chemotherapies (such as systemic and intraperitoneal) for the treatment of PC make necessary the search for a treatment that achieves good bioavailability of the drugs in the tumor. In this context, the aim of this work was to present a narrative review of the critical points that prevent the conventional therapies from succeeding and the challenges encountered in the introduction of PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) as standard treatment therapy of PC. A total of 76 clinical and preclinical studies have been approached since the beginning of PIPAC treatment and it was observed that PIPAC is a safe, viable and effective technique, having its limitations (such as adverse effects) compensated by increasing of overall survival and better quality of life offered to these patients. Moreover, there are many studies seeking to test variations of the standard PIPAC to improve more and more the results obtained in tumor regression and apply this technique as a second line therapy, and not only as a palliative.

**Key words:** PIPAC, Peritoneal carcinomatosis, Intraperitoneal chemotherapy, Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy.

## Introdução

O Carcinoma Peritoneal (CP) é geralmente oriundo da disseminação de tumores de ovário (em mulheres) e do trato gastrointestinal (em homens) (Cazauran *et al.*, 2017; Simón-Gracia, Hunt & Teesalu, 2018). As terapias convencionais não obtêm sucesso no tratamento, pois a quimioterapia sistêmica não apresenta boa biodisponibilidade e a remoção cirúrgica pode ser insuficiente devido à extensão do tumor (Dueckelmann *et al.*, 2018; Falkenstein *et al.*, 2018). Sendo assim, a melhor escolha de tratamento são as quimioterapias intraperitoneais (IPC), como a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC – do inglês, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) e a PIPAC (do inglês, Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy), pois estas minimizam os efeitos colaterais sistêmicos e aumentam a exposição das células cancerígenas aos quimioterápicos. Apesar da HIPEC aumentar a sobrevida dos pacientes em comparação com a quimioterapia sistêmica, ela apresenta limitações relacionadas à baixa penetração tecidual e à baixa exposição dos fármacos na cavidade peritoneal (Dueckelmann *et al.*, 2018; Teixeira-Farinha *et al.*, 2018).

A fim de contornar estas limitações da HIPEC, a PIPAC vem sendo usada em humanos desde 2011 (Tempfer *et al.*, 2018b). O tratamento consiste em aplicar quimioterápicos de forma aerossolizada e sob pressão na cavidade peritoneal. Por causa do comportamento gasoso do aerossol, os fármacos geram um gradiente de pressão entre o espaço intra e extraperitoneal, o que eleva a difusão de substâncias através do peritônio, resultando em uma maior penetração dos fármacos. O tratamento de CP por PIPAC tem sido cada vez mais abordado, uma vez que é muito menos invasivo e tem se mostrado muito eficiente por permitir o tratamento de diferentes regiões peritoneais com alta concentração de quimioterápicos. A segurança clínica, a viabilidade e a eficácia antitumoral da PIPAC já foram relatadas em diversos estudos (Bellendorf *et al.*, 2018; Dueckelmann *et al.*, 2018; Grass *et al.*, 2017). Contudo, essa técnica requer uma equipe altamente treinada e procedimentos padronizados, pois a dificuldade de controlar a propagação do aerossol implica em maiores chances de exposição ocupacional para a equipe médica (Ametsbichler *et al.*, 2018).

A partir disto, este trabalho objetivou analisar todos os estudos já realizados desde o início da aplicação dessa terapia em pacientes com CP avaliando seus benefícios frente aos efeitos adversos do tratamento e da maior chance de exposição ocupacional dos trabalhadores dos centros de aplicações.

## **Material e métodos**

Durante o mês de maio de 2018, foi realizada uma revisão sistemática da literatura em 3 bases de dados distintas: Medline, ScienceDirect e Scielo, usando as seguintes palavras-chave: “*PIPAC*”, “*pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy*” e “*peritoneal carcinomatosis*”. Após seleção dos artigos com título e abstract relevantes ao estudo, contabilizou-se 65 publicações, que foram lidas criticamente de forma a verificar se preenchiam os critérios de inclusão. Também foram incluídos outros 11 estudos potencialmente relevantes através de referências bibliográficas cruzadas de artigos já incluídos. Totalizaram-se 76 artigos relevantes a esta revisão. Não se realizou busca de artigos relacionados à toxicologia ocupacional envolvida na prática da PIPAC, pois a maioria dos artigos encontrados na busca por “*PIPAC*” já abordam este estudo.

Os critérios de inclusão usados na realização deste estudo compreendem: artigos publicados após o ano 2000, em qualquer idioma (tendo sido encontradas publicações em alemão, francês, inglês e português), que abordassem o tratamento de carcinoma peritoneal e o resultado destas abordagens terapêuticas, assim como publicações que avaliassem a toxicologia ocupacional relacionada ao uso da PIPAC. Foram excluídas apenas publicações cujo assunto não se encaixava nos critérios de inclusão ou que não apresentaram “full text” disponível em nenhuma base de dados.

## **Resultados e discussão**

### ***Carcinoma peritoneal (CP)***

O CP é, na maioria das vezes, oriundo de tumores primários em órgãos da cavidade peritoneal, onde células malignas invadiram a serosa visceral, se disseminaram pela cavidade peritoneal e proliferaram-se em novos nódulos malignos (Simón-Gracia, Hunt & Teesalu, 2018; Cazauran *et al.*, 2017). Por se tratar justamente da proliferação e disseminação de nódulos tumorais sobre o peritônio visceral e parietal, o CP é frequentemente detectado em estágios muito avançados da doença, sendo associado a um mau prognóstico (Simón-Gracia, Hunt & Teesalu, 2018; Alyami *et al.*, 2017). Alguns estudos comparam a sobrevida dos pacientes com CP que utilizam diferentes tipos de tratamento (ver tópico B - Dificuldade de tratamento eficaz do carcinoma peritoneal) contudo, embora haja alguns resultados encorajadores, é um consenso de que mais estudos são necessários, uma vez que os tumores tem origens histológicas diferentes e, portanto, não devem ser abordados com a mesma terapêutica (Coccolini *et al.*, 2013).

### ***Dificuldade de tratamento eficaz do carcinoma peritoneal***

A terapia padrão do CP consiste em cirurgia citorrredutora e posterior quimioterapia sistêmica. Todavia, devido à má vascularização do tumor, a efetividade do tratamento é baixa enquanto a toxicidade ao paciente é alta (Dueckelmann *et al.*, 2018; Graversen *et al.*, 2017; Tempfer, 2015b; Tempfer, Solass & Reymond, 2014c). Além disso, é possível que as doses insuficientes de quimioterápicos gerem novas células malignas resistentes ao tratamento (Coccolini *et al.*, 2013).

A remoção cirúrgica do tumor raramente é suficiente, principalmente devido ao estágio avançado da doença (Falkenstein *et al.*, 2018; Sgarbura *et al.*, 2017). Mesmo com técnicas cirúrgicas avançadas é difícil que se consiga realizar a retirada de todo o tumor em consequência da grande área superficial do espaço peritoneal (Dueckelmann *et al.*, 2018; Seitenfus *et al.*, 2017).

A quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC – do inglês, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) consiste na administração de uma solução com altas doses de

quimioterápicos diretamente na cavidade peritoneal a altas temperaturas (40°C – 46°C). Este conceito baseia-se em investigações pré-clínicas sobre a citotoxicidade da cisplatina e outras drogas citostáticas que mostraram que a hipertermia aumenta a citotoxicidade dessas drogas e que o aumento da temperatura pode potencialmente superar a resistência das células malignas à platina (Dueckelmann *et al.*, 2018; Mosca & Barbosa, 2017). Entretanto, apesar de aumentar a sobrevida dos pacientes em comparação com a quimioterapia sistêmica, a HIPEC apresenta limitações relacionadas à baixa penetração tecidual ou à baixa exposição dos fármacos na cavidade peritoneal (Teixeira-Farinha *et al.*, 2018; Tempfer *et al.*, 2018a).

Ainda que o tratamento com cirurgia citorrredutora completa e HIPEC seja o ideal para tratar o CP, em casos de tumores extensos e doença muito avançada, esta técnica traz alto risco de morbidade e mortalidade (Solanki *et al.*, 2018; Gill *et al.*, 2011; Macrì, Fortugno & Saladino, 2011; Matharu, Tucker & Alderson, 2011).

### ***PIPAC – Descrição detalhada do procedimento***

A PIPAC (do inglês, Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) constitui-se na administração de fármacos na forma de aerossol e sob pressão na cavidade peritoneal. Os medicamentos pré-cirúrgicos consistem em um fármaco para prevenir tromboembolismo na noite anterior e anestesia geral 30 minutos antes do início da cirurgia. O procedimento PIPAC é realizado da mesma forma que uma laparoscopia diagnóstica. São inseridos dois trocartes de balão no abdômen e se estabelece um pneumoperitônio com CO<sub>2</sub> a uma pressão de 12mmHg a 37°C. Se presente, a ascite é removida e seu volume é determinado para maiores informações clínicas. Determina-se o índice de CP de acordo com a distribuição e tamanho das lesões e realizam-se quantas biópsias forem necessárias ou possíveis, sendo, normalmente, pelo menos uma por quadrante do abdômen. O nebulizador é conectado ao injetor e inserido no paciente através de um dos trocartes. O abdome é hermeticamente fechado (fluxo de CO<sub>2</sub> < 0,2 ml/min) e, então, realiza-se

a injeção dos quimioterápicos, que são aerossolizados em gotas de 6-11 $\mu$ m (este tamanho de gotícula garante que os fármacos permaneçam no gás por um período maior que 30 minutos) num fluxo de 30mL/min. O sistema é mantido a 37°C e pressão de 12mmHg por 30 minutos com pressão máxima de 200psi na entrada. Após, o aerossol tóxico é retirado para um sistema fechado com dois filtros de micropartículas e os trocartes são retirados do paciente. Todo o procedimento leva em torno de 90 minutos. O procedimento é realizado em sala de fluxo laminar (Figura 1) e as injeções são controladas remotamente, sem a presença de profissionais na sala de cirurgia no momento da administração dos quimioterápicos (Dueckelmann *et al.*, 2018; Giger-Pabst *et al.*, 2018; Teixeira-Farinha *et al.*, 2018; Solass *et al.*, 2012).

A metodologia terapêutica utilizada na PIPAC segue o padrão de quimioterápicos que foram definidos empiricamente pelo grupo pioneiro alemão Solass *et al.* (2013), sugerindo monoterapia com oxaliplatina 92 mg/m<sup>2</sup> em 150mL de solução de dextrose para CP de origem colorretal ou de apêndice; e cisplatina 7,5mg/m<sup>2</sup> em 150mL de NaCl 0,9% e doxorrubicina 1,5mg/m<sup>2</sup> em 50mL de NaCl 0,9% para CP de origem ovariana e gástrica (Teixeira-Farinha *et al.*, 2018; Hübner *et al.*, 2017a; Hübner *et al.*, 2017b; Solass *et al.*, 2013).

Como a PIPAC ainda é considerada como uma terapia experimental, ela usualmente só é administrada a pacientes impossibilitados de realizar alguma das terapias convencionais, pacientes resistentes às terapias convencionais ou pacientes com CP em estágios potencialmente fatais (Bellendorf *et al.*, 2018; Khosrawipour *et al.*, 2017a).

Um estudo recente comparou a forma com que os procedimentos de PIPAC são realizados em nove centros de seis países diferentes. Ao todo, se analisou 832 ciclos de PIPAC realizados em 349 pacientes. Os autores concluíram que, mesmo que a PIPAC seja uma técnica nova, a sua aplicação como nova abordagem de tratamento é bem padronizada no que diz respeito a indicações, aspectos técnicos, protocolo de segurança e protocolos de tratamento (Nowacki *et al.*, 2018).

## ***PIPAC – Uma nova alternativa terapêutica para tratar carcinoma peritoneal***

A PIPAC representa um novo método de quimioterapia intraperitoneal para o tratamento do CP. Seus princípios básicos foram publicados em 2000 e sua primeira aplicação *in vivo* foi realizada em 2011. O tratamento de CP por PIPAC tem sido cada vez mais abordado, uma vez que é muito menos invasivo e traz muito menos efeitos colaterais do que a quimioterapia sistêmica (Tempfer *et al.*, 2018b; Grass *et al.*, 2017; Demtröder *et al.*, 2016; Khosrawipour *et al.*, 2016d; Nadiradze *et al.*, 2016; Robella, Vaira & DeSimone, 2016b; Sabaila, Fauconnier & Huchon, 2015). Devido a maior extensão superficial alcançada pela PIPAC em relação a IPC líquida e a quimioterapia sistêmica, pode-se obter um resultado terapêutico com apenas 10% da dose utilizada nas terapias convencionais e, ainda assim, alcançar uma concentração cerca de 8 a 10% maior de quimioterápicos no tecido peritoneal. Sugere-se que isso aconteça devido às propriedades físicas da PIPAC, como a maior difusão de fármacos no tecido (difusão dependente da concentração – lei de Fick) e aumento do influxo de fármacos no tecido (devido à pressão aplicada). Além disso, ela tem se mostrado muito eficiente por permitir mais aplicações e acompanhamentos citológicos que a HIPEC e por já ter sido demonstrado em diversos estudos como um procedimento seguro e viável no tratamento de CP de origem de câncer colorretal, de ovário, do trato gastrointestinal e pancreático (Bellendorf *et al.*, 2018; Teixeira-Farinha *et al.*, 2017; Solass *et al.*, 2014; Tempfer *et al.*, 2014a; Facy *et al.*, 2012; Esquis *et al.*, 2006; Philibert *et al.*, 2005).

Outra possibilidade é a quimioterapia de aerossol aplicada com pressão sob hipoperitônio hipertérmico (HPAC) que busca combinar as vantagens da HIPEC com as vantagens da PIPAC. Além dos benefícios da alta temperatura citados anteriormente, a hipertermia também possibilita um aumento da profundidade de penetração da cisplatina (Dueckelmann *et al.*, 2018; Sleeman *et al.*, 2017). Após o desenvolvimento de um aparelho de aquecimento para geração do pneumoperitônio pressurizado hipertérmico (HPAC), os autores compararam os resultados obtidos com esta terapia em frente à terapia com HIPEC (terapia de segunda linha padrão no tratamento de CP). A HPAC apresentou ser uma melhor combinação com a citorredução cirúrgica do que a HIPEC e se mostrou

viável e segura em suínos. Contudo, existe a necessidade de aperfeiçoar o aparelho de aquecimento para melhor adequação do seu tamanho a uma sala de cirurgia, assim como de realizar mais testes comparativos entre a HIPEC e a HPAC (Jung *et al.*, 2016).

A precipitação eletrostática de quimioterapia aerossol intraperitoneal pressurizada (ePIPAC) fundamenta-se na criação de um gradiente eletrostático para aumentar a penetração dos citostáticos no tumor, reduzir o tempo do procedimento e melhorar sua distribuição tecidual (Dueckelmann *et al.*, 2018).

Também foram realizados estudos que testaram em modelos *ex vivo* a ação da radiação na região peritoneal após a aplicação de PIPAC. Não foi observado o aumento esperado da penetração de doxorubicina nos tecidos peritoneais no procedimento com radiação. Inclusive, a aplicação de radiação fracionária pode reduzir a profundidade de penetração de doxorubicina nos tecidos (Dueckelmann *et al.*, 2018; Khosrawipour *et al.*, 2017b; Khosrawipour *et al.*, 2016b; Khosrawipour *et al.*, 2016c).

Estudos recentes também buscam realizar a PIPAC com nanofármacos, buscando melhor distribuição e penetração tecidual do que a PIPAC padrão. Foi comprovado uma deposição quase uniforme das gotículas sobre todo o peritônio, assim como uma penetração significativamente mais profunda dos nanofármacos. Todavia a aplicação dos fármacos em nanomoléculas (<100nm) dispersas em solvente se torna menos eficiente devido a sua baixa permanência no abdômen. Mais estudos são necessários para o desenvolvimento de plataformas de liberação sustentada para que esse viés seja contornado (Dakwar *et al.*, 2017; Göhler *et al.*, 2017a; Nowacki *et al.*, 2017).

O uso de PIPAC com aerossolização multidirecional de substâncias terapêuticas obteve êxito nos seus primeiros testes *in vivo*, apresentando um amplo padrão de distribuição dos fármacos na cavidade peritoneal. Os autores concluíram que o tempo de administração é crucial para que os fármacos possam se distribuir homogeneamente (Seitenfus *et al.*, 2017).

Avaliando a influência da pressão exercida no pneumoperitônio na resposta terapêutica, foi observado que tanto pressões maiores quanto doses maiores aumentavam o efeito citostático dos quimioterápicos. Espera-se, futuramente, poder tratar pacientes que não apresentam resposta à terapia padrão com PIPAC com um aumento da pressão intra-abdominal para 15 a 20 mmHg, assim como escalonar a dose (Khosrawipour *et al.*, 2017a).

Outro estudo se propôs a avaliar a possibilidade de realizar a PIPAC com apenas uma incisão laparoscópica, sem prejudicar a viabilidade, segurança e eficiência da PIPAC padrão (com duas incisões). Observou-se que o pneumoperitônio se manteve estável e nenhum efeito colateral de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) de grau maior que dois foi relatado, concluindo, assim, que esse procedimento é viável e seguro (Vaira, Robella & DeSimone, 2016). A CTCAE, publicação oficial do departamento de saúde dos Estados Unidos, classifica os efeitos adversos em graus 1 a 5, onde: grau 1 – assintomático ou sintomas leves, sem necessidade de intervenção; grau 2 – sintomas moderados, com indicação de intervenção mínima e/ou local; grau 3 – sintomas severos e significativos, mas sem risco de vida imediato, aconselhamento de hospitalização; grau 4 – sintomas que causam riscos de vida e que a intervenção é necessária; e grau 5 – morte devido aos efeitos adversos (U.S. Department of Health, 2017).

### ***PIPAC – Dados pós-operatórios***

Dados de estudos *ex vivo*, experimentos com animais e estudos em humanos demonstraram uma maior biodisponibilidade local de fármacos e um melhor índice terapêutico após PIPAC em comparação com a IPC líquida (Montori *et al.*, 2018; Tempfer *et al.*, 2018b; Göhler *et al.*, 2017b; Khosrawipour, Khosrawipour & Giger-Pabst, 2017). Porém, ainda que se acreditasse que o comportamento “tipo gás” do aerossol permitiria uma distribuição homogênea dos fármacos no peritônio, estudos recentes com espectrometria de difração a laser e cintilografia mostraram que além de os quimioterápicos não se distribuírem homogeneamente (sendo encontrados em diferentes

concentrações nos tecidos), eles se depositam em quase sua totalidade a 15 cm da bomba de injeção. O radioativo  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat foi aplicado como um procedimento PIPAC padrão em porcos recém-falecidos e algumas regiões do peritônio chegaram a receber apenas 8% da dose total administrada, enquanto em outras regiões detectou-se até 62%. Independentemente da aplicação de PIPAC ou IPC líquido, todos os resultados apresentaram grande depósito de fármaco logo abaixo da bomba injetora, chegando a acumular cerca de 20 a 30% da quantidade total de aerossol administrado em apenas 2 a 3% do volume total intra-abdominal. Dessa forma, concluiu-se que o tratamento por PIPAC é incompleto e insatisfatório quando o tamanho da gota de aerossol é maior de  $1,2\mu\text{m}$ , devido à distribuição não homogênea e a penetração tecidual dependente da distância entre a bomba e o tecido alvo. Por fim, relacionam-se os casos de falha terapêutica com a distribuição inadequada dos fármacos (Bellendorf *et al.*, 2018; Göhler *et al.*, 2017a; Khosrawipour *et al.*, 2016a; Khosrawipour *et al.*, 2016e; Au *et al.*, 2002).

Um dos maiores problemas enfrentados pela aplicação desta técnica é que nem todos os pacientes são aptos à laparoscopia. Pacientes com grande quantidade de ascite; íleo iminente; condições de saúde gerais ruins; extensas e numerosas aderências enterais e parenterais, elevado número de fístulas; realização recente de cirurgia de citorredução; e efeitos colaterais (CTCAE  $\geq$  grau 3) relatados imediatamente após a realização do PIPAC ou até 10 dias após; são contraindicados ao tratamento (Dueckelmann *et al.*, 2018). Estudos recentes mostraram taxas de até 38% de impossibilidade de realizar o primeiro acesso laparoscópico (Giger-Pabst *et al.*, 2018). Outro ponto negativo é que, até o momento, não há estudos de controle de dose-efeito para as terapias intraperitoneais dos tumores de distintas origens (Dueckelmann *et al.*, 2018; Tempfer *et al.*, 2018a). Os achados pós-operatórios encontrados desde o início da aplicação de PIPAC em humanos encontram-se descritos na Tabela 1.

Recentemente, pela primeira vez, testou-se tratar CP oriundo de tumores do trato biliar com PIPAC. Infelizmente, a terapia falhou na maior parte dos pacientes estudados devido à rápida deterioração clínica causada pelo estágio avançado da doença. Todavia, 80% dos pacientes que

receberam pelo menos dois ciclos de PIPAC apresentaram regressão tumoral e nenhum evento adverso de CTCAE maior que dois foi observado. Os autores concluíram que, em consequência da rápida evolução da doença à letalidade, o tratamento com PIPAC deveria ser iniciado em estágios mais precoces da doença, acompanhando as quimioterapias sistêmicas de segunda linha (Falkenstein *et al.*, 2018).

Um estudo com 69 pacientes avaliou o desenvolvimento de esclerose peritoneal severa (EPS) devido ao tratamento com PIPAC. A EPS é uma complicação cirúrgica rara que pode ocorrer após tratamento intraperitoneal, sendo reconhecida através dos sintomas de anorexia, náusea, dor abdominal e distensão abdominal. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que tratavam tumores peritoneais de origem colorretal ou do apêndice com oxaliplatina 92mg/m<sup>2</sup>; e pacientes que tratavam tumores de outras origens com cisplatina 7,5 mg/m<sup>2</sup> e doxorrubicina 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Foi observado desenvolvimento de EPS em 8% dos pacientes do primeiro grupo, e em nenhum paciente do segundo grupo. Os autores consideraram uma alta porcentagem de risco de desenvolvimento de EPS após tratamento por PIPAC, todavia, deixaram clara a necessidade de mais estudos com um maior número de pacientes para estabelecer uma correlação significativa entre o tratamento com PIPAC e o EPS e entre o tratamento com oxaliplatina e o tratamento com cisplatina e doxorrubicina (Graversen *et al.*, 2018).

Recentemente, Tempfer *et. al* (2018) mostrou o aumento da concentração de cisplatina e doxorrubicina na ascite e nos tecidos tumorais do peritônio depois da aplicação de PIPAC em mulheres com CP de origem ginecológica. Foi observado que a absorção é fármaco-específica, uma vez que a doxorrubicina se encontrou em maiores quantidades na ascite (enquanto a cisplatina penetrou melhor no peritônio). Além disso, também se comprovou a citotoxicidade cumulativa da doxorrubicina após vários ciclos de PIPAC, enquanto a cisplatina é mais rapidamente excretada pelo organismo. Este achado mostra um duplo efeito da terapia com PIPAC: durante o procedimento (efeito causado principalmente pela cisplatina) e após o procedimento (devido à permanência de doxorrubicina na ascite). Dessa forma, sugeriu-se que estudos próximos trabalhem

com maiores doses de cisplatina em tumores menores e pontuais, assim como maiores doses de doxorubicina em tumores extensos. Por fim, os autores relatam a necessidade de avaliar constantemente o nível de fibrose induzido pelos ciclos de PIPAC, pois esta condição prejudica a penetração dos quimioterápicos nas aplicações seguintes (Tempfer *et al.*, 2018a). Outro estudo mostra a diminuição da concentração remanescente de quimioterápicos na ascite após a aplicação de PIPAC, aumentando a penetração tecidual dos citostáticos e diminuindo o efeito a longo prazo mencionado anteriormente (Dueckelmann *et al.*, 2018; Kakchekeeva *et al.*, 2016).

Um estudo clínico de fase 1 testou três diferentes doses de cisplatina + doxorubicina, administradas por PIPAC em mulheres com câncer de ovário recorrente, buscando descobrir a dose máxima tolerável destes quimioterápicos. As doses testadas de cisplatina e doxorubicina foram, respectivamente: grupo I – 7,5 mg/m<sup>2</sup> e 1,5 mg/m<sup>2</sup>; grupo II – 9,0 mg/m<sup>2</sup> e 1,8 mg/m<sup>2</sup>; e grupo III – 10,5 mg/m<sup>2</sup> e 2,1 mg/m<sup>2</sup>. Houve apenas um efeito adverso de CTCAE grau 3 (perfuração do cólon) e este ocorreu em um paciente do grupo I. Os demais efeitos adversos observados foram de grau 1 e 2 (fadiga, diarreia, febre, náusea/vômito, dor abdominal e insônia). Logo, concluiu-se que doses até 10,5 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina e 2,1 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina são toleráveis e seguras, podendo serem usadas como tratamento. Em todos os grupos observou-se aumento da proteína C reativa. Nenhum dos grupos apresentou toxicidade renal, hepática, hematológica ou neural, nem alopecia. Regressão tumoral foi observada em 64% dos pacientes que realizaram pelo menos 2 ciclos de PIPAC (66% dos pacientes do grupo I, 75% dos pacientes do grupo II e 50% dos pacientes do grupo III). O não aumento da toxicidade conforme o aumento da dose comprova que a farmacocinética obtida por esta via de administração impede majoritariamente a passagem destes quimioterápicos para a corrente sanguínea (Tempfer *et al.*, 2018b).

Uma nova abordagem para definir o prognóstico dos pacientes em tratamento com PIPAC é a avaliação de padrões de expressão gênica. Esses padrões permitem diferenciar o tumor primário da metástase peritoneal e detectar a presença de ascite. Em uma análise retrospectiva, 22 genes foram avaliados durante a terapia com PIPAC. Os padrões de expressão gênica exibidos no início

da quimioterapia não puderam prever o sucesso do tratamento, todavia após a terapia com PIPAC, 18 dos 22 genes apresentaram níveis de expressão significativamente mais baixos. Essas expressões foram uma forma de correlacionar a resposta clínica à terapia, podendo ajudar a prever a sobrevida global dos pacientes. Devido a falta de dados específicos de cada paciente (origem histológica do tumor e classificação) na maioria dos estudos já publicados, torna-se necessário mais experimentos para se fazer afirmações válidas sobre a correlação da expressão gênica com a terapia com PIPAC a longo prazo (Dueckelmann *et al.*, 2018; Rezniczek *et al.*, 2016).

### ***PIPAC - Toxicologia ocupacional***

Com o uso de agentes quimioterápicos aerossolizados a PIPAC trouxe um maior risco de exposição ocupacional da equipe do centro cirúrgico em consequência da dificuldade de controlar a propagação do aerossol gerado (Ametsbichler *et al.*, 2018; Hanser *et al.*, 2016; Solass *et al.*, 2013). A exposição a medicamentos quimioterápicos pode ocorrer por inalação, contato com a pele ou ingestão, sendo os dois primeiros as mais prováveis rotas de exposição dos trabalhadores (Solanki *et al.*, 2018; Connor *et al.*, 2014; Jakubowski, 2012).

Os compostos de platina, como a cisplatina, são fármacos alquilantes, que formam ligações covalentes com DNA, RNA e proteínas, formando adutos de DNA, que são responsáveis pela atividade antineoplásica. A IARC (Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer) inclui cisplatina no Grupo 2A (provavelmente carcinogênico em humanos). No entanto, todos os fármacos citostáticos contendo platina são mutagênicos *in vitro*, teratogênicos e carcinogênicos em animais. Já as antraciclina (derivados glicosídicos do tetrahidronaftaleno que pertencem à classe de antibióticos da tetraciclina), têm sua atividade antineoplásica atribuída principalmente às suas fortes interações com o DNA nas células-alvo (perturbando a síntese e/ou função dos ácidos nucleicos). Além disso, elas podem ser reduzidas à sua forma de semiquinona por agentes redutores biológicos, como NADH e NADPH e os radicais livres gerados podem atacar os componentes celulares, como

lipídios de membrana e DNA, parando o crescimento celular. A doxorubicina não apenas intercala entre pares de bases, como também alquila macromoléculas. Após sua metabolização pelo fígado, gera antraciclínóis que também apresentam propriedades citotóxicas. De acordo com a IARC, esses agentes são provavelmente carcinogênicos para humanos (Grupo 2A). Existe evidência suficiente de carcinogenicidade em animais (Ametsbichler *et al.*, 2018; Polovich, 2016; Turci *et al.*, 2003; IARC, 2000). Os efeitos adversos desses agentes incluem perda de cabelo, dores de cabeça, irritação aguda, hipersensibilidade, problemas ao feto (como aumento de aborto espontâneo, malformações congênitas e baixo peso ao nascer) infertilidade e aumento significativo do risco de leucemia. A cisplatina pode provocar reação anafilática, irritação e sensibilização dos olhos, da pele e das vias aéreas e efeito tóxico cumulativo nos rins, medula óssea e no ouvido interno. A doxorubicina pode causar inflamações das mucosas, leucopenia e cardiomiopatia dilatada. Ambos os fármacos causam danos ao DNA, mesmo em doses muito pequenas, como é o caso dos trabalhadores envolvidos na manipulação e aplicação dos quimioterápicos (Solanki *et al.*, 2018; Oyais *et al.*, 2016).

A exposição ocupacional a fármacos citostáticos tem sido reconhecida como um risco potencial à saúde desde a década de 1970 (Turci *et al.*, 2003). A exposição pode surgir durante a fase de preparação do medicamento, na gestão dos resíduos, mas, especialmente, durante o procedimento (em caso de vazamento nas junções do equipamento). Uma liberação de aerossol pode contaminar todas as superfícies do bloco operatório e expor, por contato cutâneo, qualquer pessoa que tenha que ser exposta ao bloco, incluindo pessoas encarregadas da limpeza. No final do procedimento, a aspiração dos gases e aerossóis pode levar a um depósito citotóxico nos dutos da rede de coleta e expor o pessoal de manutenção da rede pela via cutânea (Passeron *et al.*, 2016).

Para evitar a exposição ocupacional da equipe do centro cirúrgico, as seguintes medidas de segurança devem ser implementadas: 1) o procedimento deve ser realizado em sala de cirurgia equipada com fluxo de ar laminar; 2) o fluxo de CO<sub>2</sub> deve ser mantido a zero, para assegurar que o sistema permaneça hermético e não ocorram vazamentos; 3) o procedimento deve ser controlado

remotamente para que ninguém permaneça na sala de cirurgia durante a aplicação; e 4) o aerossol de quimioterapia deve ser exaurido para o sistema de tratamento de ar do hospital ou, mais seguro ainda, para um sistema fechado. A equipe cirúrgica deve usar luvas especiais de quimioterapia (luvas duplas), óculos de proteção, aventais descartáveis feitos de polipropileno revestido com polietileno, para proteção contra vazamentos acidentais, e máscaras N95, para prevenir a inalação de drogas quimioterápicas aerossolizadas (Solanki *et al.*, 2018; Oyais *et al.*, 2016). Já foi documentado que vapores menores que o tamanho do poro do filtro HEPA (supressor de partículas de alta eficiência) podem ser produzidos durante a preparação das terapias, sugerindo a possibilidade de que essas pequenas gotículas passem através do filtro, e contaminem as demais áreas de trabalho. Portanto, o uso de cabine biológica de classe II e tipo B (esgotamento total) devem ser a escolha mínima (Turci *et al.*, 2003).

Um estudo recente coletou amostras antes e depois de 14 aplicações de PIPAC realizados em dois hospitais (7 PIPAC em cada hospital, sendo 12 delas com cisplatina + doxorrubicina e 2 com oxaliplatina). Todos os envolvidos passaram por treinamento prévio antes de ambos os hospitais implementarem a PIPAC como procedimento para tratamento de CP. Foi utilizado a estrutura de amostra fixa, em razão das restrições de uma operação em andamento. As amostras coletadas foram: A) amostras de limpeza coletadas antes e depois da PIPAC (três amostras das superfícies dos injetores [suporte da seringa de quimioterápico; tela “touch screen” e superfície “pé da mesa” de onde ficam as seringas e injetores] e duas amostras do chão [ao lado da mesa cirúrgica e próxima ao injetor]); B) amostras de esfregaço das partes externas dos trocartes após sua remoção do abdômen; C) luvas dos cirurgiões e assistentes após o procedimento (foram amostradas após quatro tarefas distintas e claramente definidas: carregamento do injetor com os quimioterápicos e conexão do injetor no trocarte; remoção da seringa de quimioterápico do injetor; limpeza do injetor com pano e desinfetante após a PIPAC; e suturas das incisões laparoscópicas após a PIPAC); e D) amostras de ar (volume médio de amostragem de  $1,95\text{m}^3 [\pm 0,26]$ ) filtradas usando filtro com  $2,0\ \mu\text{m}$  de tamanho de poro e 37 mm de diâmetro. A amostragem de superfícies foi feita limpando cada

superfície com três lenços umedecidos (0,1% de HCl) e utilizando um novo par de luvas para cada local de coleta para evitar contaminações cruzadas. Para as amostras de luvas, foram utilizados três filtros (um para a palma de uma mão, um para a palma da outra mão e um para o dorso da mão dominante). Os resultados demonstraram muito baixa contaminação do ar ( $< 3,1\text{pg}/\text{m}^3$ ) pelos medicamentos administrados. Já a contaminação em diferentes superfícies e luvas variou amplamente e pôde ser atribuída a deficiências de limpeza ou contaminação cruzada. Sendo assim, os autores concluíram que é possível realizar a aplicação da PIPAC com baixo risco ocupacional e sugerem que todos os centros implementem padrões de segurança e limpeza, assim como um monitoramento regular, buscando controlar e minimizar os riscos de exposição ocupacional (Ametsbichler *et al.*, 2018).

## **Conclusão**

Diversos estudos já provaram a segurança e viabilidade da aplicação da PIPAC. Esses dados são encorajadores, visto que inspiram cada vez mais novos estudos na área, que buscam aprimorar esta técnica até que ela possa ser considerada uma terapia de segunda linha, e não só uma terapia paliativa. Todavia, os maiores problemas enfrentados se encontram na falta de padronização das pesquisas realizadas até agora. É necessário que se crie um protocolo para definir quem são os pacientes aptos aos estudos com PIPAC, assim como separá-los entre os que utilizam alguma outra terapia (como a sistêmica ou a citorredução cirúrgica) e os que aplicam apenas a PIPAC. Além disso, muitos estudos acabam por não conseguirem concluir a relação da PIPAC com o efeito terapêutico ou com os efeitos adversos devido ao baixo número de pacientes participantes da pesquisa. Outro ponto chave deste tratamento é a padronização das biópsias realizadas para que se possa agregar uma maior confiança nos achados histológicos de regressão tumoral obtidos. Por fim, ainda que a PIPAC tenha se apresentado como uma fonte perigosa de contaminação ocupacional foi

possível comprovar que, ao se adotar todas as medidas de segurança padronizadas, é possível realizar o tratamento sem expor a equipe médica aos agentes citotóxicos.

## Referências

Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, Quenet F, Glehen O, Bakrin N & Passot G. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 43(11): 2178 – 2183, 2017.

Ametsbichler P, Böhländt A, Nowak D & Schierl R. Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)? *Eur. J. Surg. Oncol.* 18: 31074 – 31076, 2018.

Au JLS, Jang SH & Wientjes MG. Clinical aspects of drug delivery to tumors. *J. Control. Release.* 78(1-3): 81– 95, 2002.

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 <sup>99m</sup>Tc-pertechnetat aerosol distribution pattern for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a swine model. *Surg. Endosc.* 32: 166 – 174, 2018.

Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J & Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann. Surg. Oncol.* 20(7): 2311– 2316, 2013.

Cazauran JB, Alyami M, Lasseur A, Gybels I, Glehen O & Bakrin N. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) procedure for non-resectable peritoneal carcinomatosis (with video). *J. Gastrointest. Surg.* 22: 374 – 375, 2017.

Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L & Catena F. Peritoneal carcinomatosis. *World J. Gastroenterol.* 19(41): 6979 – 6994, 2013.

Connor TH, Lawson CC, Polovich M & McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings a review of the evidence. *J. Occup. Environ. Med.* 56(9): 901– 910, 2014.

Dakwar GR, Shariati M, Willaert W, Ceelen W, DeSmedt SC & Remaut. Nanomedicine-based intraperitoneal therapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis — Mission possible? *Adv. Drug. Deliv. Ver.* 108: 13 – 24, 2017.

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.* 18(4): 364 – 371, 2016.

- Dueckelmann AM, Fink D, Harter P, Heinzlmann V, Marth C, Mueller M, Reinthaller A, Tamussino K, Wimberger P & Sehouli J. The use of PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) in gynecological oncology: a statement by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Kommission Ovar, AGO Study Group, North-Eastern German Society of Gynaecologic Oncology (NOGGO), AGO Austria and AGO Switzerland. *Arch. Gynecol. Obstet.* 297: 837 – 846, 2018.
- Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, Beltramo JL, Drogoul C, Simonet M, Benoit L, Rat P & Chauffert B. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann. Surg.* 244(1): 106 – 112, 2006.
- Facy O, Samman SA, Magnin G, Ghiringhelli F, Ladoire S, Chauffert B, Rat P & Ortega-Deballon P. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Ann. Surg.* 256(6): 1084 – 1088, 2012.
- Falkenstein TA, Götze TO, Ouaiissi M, Tempfer CB, Giger-Pabst U & Demtröder C. First clinical data of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as salvage therapy for peritoneal metastatic biliary tract cancer. *Anticancer Res.* 38(1): 373 – 378, 2018.
- Giger-Pabst U, Demtröder C, Falkenstein TA, Ouaiissi M, Götze TO, Rezniczek GA & Tempfer CB. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the treatment of malignant mesothelioma. *BMC Cancer.* 18: 442, 2018.
- Giger-Pabst U, Solass W, Buerkle B, Reymond MA & Tempfer CB. Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian cancer in an octogenarian patient. *Anticancer Res.* 35(4): 2309 – 2314, 2015.
- Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E & Schiller D. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J. Surg. Oncol.* 104(6): 692 – 698, 2011.
- 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.* 14: 253, 2016.
- Göhler D, Große S, Bellendorf A, Falkenstein TA, Ouaiissi M, Zieren J, Stintz M & Giger-Pabst U. Hyperthermic intracavitary nanoaerosol therapy (HINAT) as an improved approach for pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Technical description, experimental validation and first proof of concept. *Beilstein. J. Nanotechnol.* 8: 2729 – 2740, 2017b.
- 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.* 31(4): 1778 – 1784, 2017a.
- Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N & Hübner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br. J. Surg.* 104(6): 669 – 678, 2017.

Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Pfeiffer P & Mortensen MB. Peritoneal metastasis from pancreatic cancer treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Clin. Exp. Metastasis*. 34: 309 – 314, 2017.

Graversen M, Detlefsen S, Pfeiffer P, Lundell L & Mortensen MB. Severe peritoneal sclerosis after repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC OX): report of two cases and literature survey. *Clin. Exp. Metastasis*. 2018.

Hanser O, Ndaw S, Vidal M, Bakrin N, Guilleux A, Passeron J, Piliere F, Melczer M, Denis F & Robert A. Suivi biométriologique des équipes médicales exposées aux médicaments cytotoxiques durant les chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales (CHIP et PIPAC). *Arch. Mal. Prof.* 77(3): 479, 2016.

Hübner M, Grass F, Teixeira-Farinha H, Pache B, Mathevet P & Demartines N. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy - Practical aspects. *Eur. J. Surg. Oncol.* 43(6): 1102 – 1109, 2017b.

Hübner M, Teixeira-Farinha H, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloser D & Demartines N. Feasibility and safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: a retrospective cohort study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017: 1 – 7, 2017a.

IARC. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. *Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2000.

Jakubowski M. Biological monitoring versus air monitoring strategies in assessing environmental–occupational exposure. *J. Environ. Monit.* 14(2): 348 – 352, 2012.

Jung do H, Son SY, Oo AM, Park YS, Shin DJ, Ahn SH, Park J & Kim HH. Feasibility of hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in a porcine model. *Surg. Endosc.* 30(10): 4258 – 4264, 2016.

Kakchekeeva T, Demtröder C, Herath NI, Griffiths D, Torkington J, Solass W, Dutreix M & Reymond MA. *In vivo* feasibility of electrostatic precipitation as an adjunct to pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (ePIPAC). *Ann. Surg. Oncol.* 23(5): 592 – 598, 2016.

Khosrawipour T, Khosrawipour V & Giger-Pabst U. Pressurized intra peritoneal aerosol chemotherapy in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of pancreatic adenocarcinoma. *PLoS One*. 12(10), 2017.

Khosrawipour V, Bellendorf A, Khosrawipour C, Hedayat-Pour Y, Diaz-Carballo D, Förster E, Mücke R, Kabakci B, Adamietz IA & Fakhrian K. Irradiation does not increase the penetration depth of doxorubicin in normal tissue after pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in an *ex vivo* model. *In vivo*. 30(5): 593 – 597, 2016c.

Khosrawipour V, Diaz-Carballo D, Acikelli AH, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Wu D, Zieren J & Giger-Pabst U. 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.* 15(1): 43, 2017a.

Khosrawipour V, Giger-Pabst U, Khosrawipour T, Pour YH, Diaz-Carballo D, Förster E, Böse-Ribeiro H, Adamietz IA, Zieren J & Fakhrian K. Effect of irradiation on tissue penetration depth of doxorubicin after pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a novel *ex vivo* model. *J. Cancer*. 7(8): 910 – 914, 2016b.

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.* 23(4): 1220 – 1224, 2016a.

Khosrawipour V, Khosrawipour T, Falkenstein TA, Diaz-carballo D, Förster E, Osma A, Adamietz IA, Zieren J & Fakhrian K. Evaluating the effect of micropump© position, internal pressure and doxorubicin dosage on efficacy of pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in an *ex vivo* model. *Anticancer Res.* 36(9): 4595 – 4600, 2016d.

Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJ, Osma A, Kabakci B, Diaz-Carballo D, Förster E, Zieren J & Fakhrian K. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 142(11): 2275 – 2280, 2016e.

Khosrawipour V, Khosrawipour T, Pour YH, Diaz-Carballo D, Bellendorf A, Böse-Ribeiro H, Mücke R, Mohanaraja N, Adamietz IA & Fakhrian K. Effect of whole-abdominal irradiation on penetration depth of doxorubicin in normal tissue after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a post-mortem swine model. *Anticancer Res.* 37(4): 1677 – 1680, 2017b.

Macrì A, Fortugno A & Saladino E. Rationale and techniques of cytoreductive surgery and peritoneal chemohyperthermia. *World J. Gastrointest. Oncol.* 3(12): 169 – 174, 2011.

Matharu G, Tucker O & Alderson D. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *Br. J. Surg.* 98(9): 1225 – 1235, 2011.

Montori G, Coccolini F, Fugazzola P, Ceresoli M, Tomasoni M, Rubicondo C, Raimondo S, Pinelli D, Colledan M, Frigerio L & Ansaloni L. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. *J. Gastrointest. Oncol.* 9(2): 241 – 253, 2018.

Mosca AMSS & Barbosa LE. Abordagem terapêutica da carcinomatose peritoneal em doentes com carcinoma colorretal. *Ver. port. cir.* 2(40): 35 – 50, 2017.

Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W & Reymon MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg.* 20(2): 367 – 373, 2016.

Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, Ceelen W, Reymond M, Pezet D, Arvieux C, Khomyakov V, Lay L, Gianni S, Zegarski W, Bakrin N & Glehen O. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 44(7): 991 – 996, 2018.

- Nowacki M, Peterson M, Kloskowski T, McCabe E, Guiral DC, Polom K, Pietkun K, Zegarska B, Pokrywczyńska M, Drewa T, Roviello F, Medina EA, Habib SL & Zegarski W. Nanoparticle as a novel tool in hyperthermic intraperitoneal and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy to treat patients with peritoneal carcinomatosis. *Oncotarget*. 8(44): 78208 – 78224, 2017.
- Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C & Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Eur. J. Surg. Oncol.* 41(10): 1379 – 1385, 2015.
- Oyais A, Solass W, Zieren J, Reymond MA & Giger-Pabst U. Arbeitssicherheitsaspekte der intraperitonealen druck-aerosol-chemotherapie (PIPAC): Bestätigung der Unbedenklichkeit. *Zentralbl Chir.* 141(4): 421 – 424, 2016.
- Passeron J, Guilleux A, Ndaw S, Vidal M, Bakrin N & Pilliere F. La chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosolisation (PIPAC) : quels risques pour le personnel soignant ? *Arch Mal Prof.* 77(3) 422 – 423, 2016.
- Philibert J. one and a half century of diffusion: Fick, Einstein, before and beyond. *Diffusion Fundamentals*. 2(1): 1 – 10, 2005.
- Polovich M. Minimizing occupational exposure to antineoplastic agents. *J. Infus. Nurs.* 39(5): 307 – 313, 2016.
- Rezniczek GA, Jüngst F, Jütte H, Tannapfel A, Hilal Z, Hefler LA, Reymond MA & Tempfer CB. Dynamic changes of tumor gene expression during repeated pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in women with peritoneal cancer. *BMC Cancer*. 16: 654, 2016.
- Robella M, Vaira M & DeSimone M. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: An innovative approach for peritoneal carcinomatosis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 42(9): S155, 2016b.
- Robella M, Vaira M & DeSimone 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*. 14: 128, 2016a.
- Sabaila A, Fauconnier A & Huchon C. Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosol (CIPPA): une nouvelle voie d'administration dans les carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 43: 66 – 67, 2015.
- Seitenfus R, Ferreira PRW, Santos GO, Alves RJV, Kalil NA, Barros ED, Glehen O, Casagrande TAC, Bonin EA & Junior EMS. A prototype single-port device for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. Technical feasibility and local drug distribution. *Acta. Cir. Bras.* 32(12): 1056 – 1063, 2017.
- Sgarbura OA, Alyami M, Passot G, Bakrin N, Gagniere J, Villeneuve L, Quenet F & Glehen O. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal carcinomatosis: The French experience. *Eur. J. Cancer*. 72(1): S65, 2017.
- Simón-Gracia L, Hunt H and Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptid. *Molec.* 23(5): 1190, 2018.

- Sleeman JP. PIPAC puts pressure on peritoneal metastases from pancreatic cancer. *Clin. Exp. Metastasis*. 34: 291 – 293, 2017.
- Solanki SL, Kumar PP, DeSouza A & Saklani AP. Perioperative concerns and management of pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy: Report of two cases. *Indian. J. Anaesth.* 62(3): 225 – 228, 2018.
- Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J & Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Occupational health and safety aspects. *Ann. Surg. Oncol.* 20(11): 3504 – 3511, 2013.
- 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.* 26(7): 1849 – 1855, 2012.
- Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M & Reymond MA. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: First evidence for efficacy. *Ann. Surg. Oncol.* 21(2): 553 – 559, 2014.
- Teixeira-Farinha H, Grass F, Kefleyesus A, Achtari C, Romain B, Montemurro M, Demartines N & Hübner M. Impact of Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy on quality of life and symptoms in patients with peritoneal carcinomatosis: A retrospective cohort study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2017: 1 – 10, 2017.
- Teixeira-Farinha H, Grass F, Labгаа I, Pache B, Demartines N & Hübner M. Inflammatory response and toxicity after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. *J. Cancer.* 9(1): 13 – 20, 2018.
- Tempfer CB. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy as an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *Med. Hypotheses.* 8(4): 480 – 484, 2015b.
- Tempfer CB, Celik I, Solass W, Buerkle B, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D & Reymond MA. Activity of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: Preliminary clinical experience. *Gynecol. Oncol.* 132(2): 307 – 311, 2014a.
- Tempfer CB, Giger-Pabst U, Seebacher V, Petersen M, Dogan A & Rezniczek GA. A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol.* 150(1): 23 – 30, 2018b.
- Tempfer CB, Hartmann F, Hilal Z & Rezniczek GA. Intraperitoneal cisplatin and doxorubicin as maintenance chemotherapy for unresectable ovarian cancer: a case report. *BMC Cancer.* 17(1): 26, 2017.
- Tempfer CB, Hilal Z, Dogan A, Petersen M & Rezniczek GA. Concentrations of cisplatin and doxorubicin in ascites and peritoneal tumor nodules before and after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal metastasis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 44(7): 1112 – 1117, 2018a.

Tempfer CB, Rezniczek 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.* 35(12): 6723 – 6729, 2015c.

Tempfer CB, Solass W, Buerkle B & Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in a woman with pseudomyxoma peritonei: A case report. *Gynecol. Oncol. Rep.* 10: 32 – 35, 2014b.

Tempfer CB, Solass W & Reymond MA. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. *Wien. Med. Wochenschr.* 164(23-24): 519 – 528, 2014c.

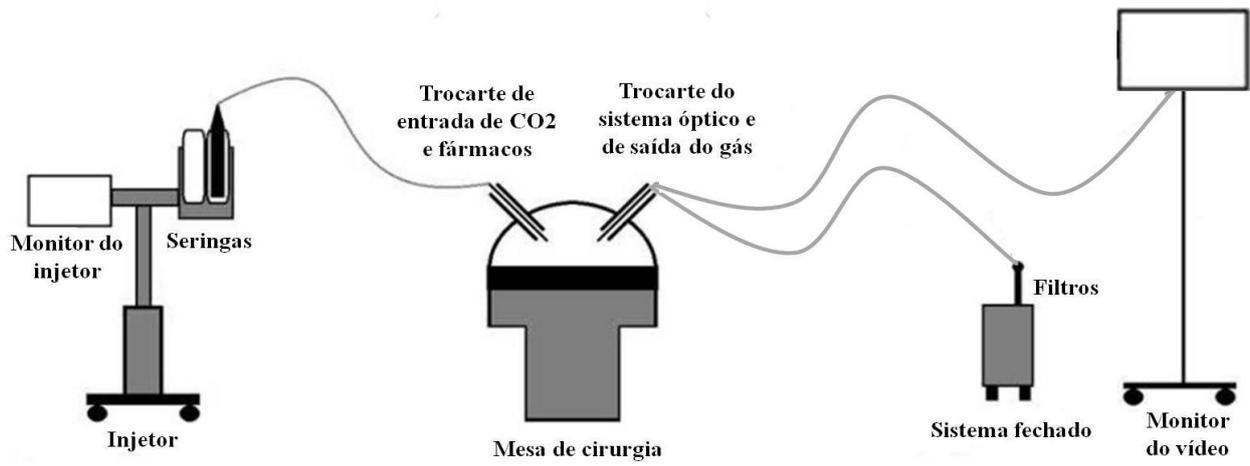
Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, Rezniczek GA & Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol.* 137(2): 223 – 228, 2015a.

Turci R, Sottani C, Spagnoli G & Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J. Chromatogr. B.* 789: 169 – 209, 2003.

U.S. Department of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0., 2017.

Vaira M, Robella M & DeSimone M. Single-port access for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Technique, feasibility and safety. *Eur J Surg Oncol.* 42(9): S155 – S156, 2016.

**Figura 1.** Posição dos equipamentos na sala de cirurgia.



Adaptada de Ametsbichler *et al.* (2018).

**Tabela 1.** Dados pós-operatórios de tratamentos de CP com PIPAC

Referência	Número de pacientes	Câncer de origem	Total de PIPACs	Número de pacientes que receberam $\geq 2$ ciclos de PIPAC	CTCAE grau 1-2	CTCAE grau 3-4	CTCAE grau 5	Histologia	Sobrevida, qualidade de vida, toxicidade hepática, renal, hematológica ou outras alterações
Giger-Pabst <i>et al.</i> , 2018	29	Mesotelioma maligno	79	20	Dor abdominal, dor nas incisões e vômito/náusea. Um caso de extravasamento temporário de ascite através da incisão de um dos trocartes. Lesão renal transitória.	Um extravasamento subcutâneo de quimioterápico no local da incisão de um dos trocartes. Dois pacientes, que haviam sido submetidos à cirurgia de citorredução simultaneamente ao tratamento com PIPAC, apresentaram extravasamentos anastomóticos no intestino delgado.	Um paciente, que apresentava manifestações tumorais extensas e volumosas, desenvolveu os achados metabólicos típicos da síndrome de lise tumoral após a PIPAC e faleceu por insuficiência renal aguda.	Regressão de 75%	Sobrevida de 14,4 meses para 26,6 meses. Os pacientes relataram melhoras físicas, emocionais, cognitivas, sociais e na qualidade de vida geral. Toxicidade gastrointestinal (como perda de apetite, constipação, náusea e vômito) reduziu durante o tratamento.
Solanki <i>et al.</i> , 2018	2	Diferentes				Aumento da PCR de 4,63 a 22,7 mg/dL no primeiro paciente e de 3,87 para 8,91 mg/dL no segundo paciente, no segundo dia pós-operatório.			Toxicidades ausentes.
Teixeira - Farinha <i>et al.</i> , 2018	42		91						Toxicidades ausentes. 40% de alterações significativas nos níveis de células sanguíneas, PCR e prolactina. O hemograma apresentou um aumento na quantidade de leucócitos no primeiro dia pós-operatório (DPO), quadro que foi revertido nos seguintes DPOs. Houve um caso de leucopenia após a primeira aplicação de PIPAC, mas esta condição se reverteu no terceiro DPO. Foi observada uma queda na quantidade de albumina a partir do segundo DPO. A PCR e a procalcitonina tiveram aumentos significativos após o segundo DPO. Todas as alterações relatadas foram similares entre o tratamento com oxaliplatina ou com cisplatina/doxorubicina, com exceção da procalcitonina que teve um aumento maior na terapia com oxaliplatina.
Alyami <i>et al.</i> , 2017	73	Diferentes	164		9,7%	Duas obstruções intestinais	Uma morte por pneumonia durante a anestesia	Regressão de 64,5% Duas progressões	Dos 57 pacientes que tinham sintomas prévios, 63,5% tiveram desaparecimento total dos sintomas.

**Tabela 1.** Continuação

Referência	Número de pacientes	Câncer de origem	Total de PIPACs	Número de pacientes que receberam $\geq 2$ ciclos de PIPAC	CTCAE grau 1-2	CTCAE grau 3-4	CTCAE grau 5	Histologia	Sobrevida, qualidade de vida, toxicidade hepática, renal, hematológica ou outras alterações
Sgarbura <i>et al.</i> , 2017	45	Diferentes	89			14,6% (principalmente náusea e vômito)			Dos 31 pacientes que tinham sintomas prévios, mais de 50% tiveram desaparecimento total dos sintomas.
Teixeira - Farinha <i>et al.</i> , 2017	42		91						Sintomas como diarreia, constipação e náusea não modificaram significativamente entre antes e depois das PIPACs.
Tempfer <i>et al.</i> , 2017	1 (mulher de 75 anos)	Câncer de ovário	13		Febre e dor abdominal	Dois derrames pleurais sintomáticos	Ausente	Regressão	Toxicidades ausentes Qualidade de vida alta e sintomas estáveis.
Graversen <i>et al.</i> , 2017	5	Câncer de pâncreas	16		Eventos adversos e complicações cirúrgicas leves, transitórios e autolimitados.	Ausente	Ausente	Regressão de 80% e Estabilização de 20%	Aumento da qualidade de vida
Sleeman <i>et al.</i> , 2017	5	Câncer de pâncreas						Regressão de 80%	
Khosrawipour, Khosrawipour & Giger-Pabst, 2017	20	Câncer de pâncreas	41	10	34% desconforto e dor abdominal 2,4% náusea e vômito	Ausente	Um paciente morreu no pós-operatório devido à obstrução do intestino delgado	Regressão de 35%	Sobrevida de 36,6 semanas
Girshally <i>et al.</i> , 2016	21	Diversos	45	9				Regressão de 89%	Estabilização da qualidade de vida
Robella, Vaira & DeSimone, 2016b	14		40		15% de dores abdominais e 20% de náuseas	Ausente	Ausente		Toxicidades ausentes
Robella, Vaira & DeSimone, 2016a	13		40		6 casos de dores abdominais 8 casos de náuseas	Ausente	Ausente	5 regressões, 2 estabilizações e 5 progressões	Toxicidades ausentes Alguma leucocitose foi relatada, muitas vezes combinada com PCR elevada
Giger-pabst <i>et al.</i> , 2015	1 (mulher de 84 anos)	Câncer de ovário	8		Náusea e dores abdominais	Ausente	Ausente	Regressão.	Toxicidades ausentes. Melhora na qualidade de vida..

**Tabela 1. Continuação**

Referência	Número de pacientes	Câncer de origem	Total de PIPACs	Número de pacientes que receberam $\geq 2$ ciclos de PIPAC	CTCAE grau 1-2	CTCAE grau 3-4	CTCAE grau 5	Histologia	Sobrevida, qualidade de vida, toxicidade hepática, renal, hematológica ou outras alterações
Tempfer <i>et al.</i> , 2015a	53	Câncer ginecológico	130	34		9 casos (hérnia, obstrução intestinal, dor abdominal severa, hematoma, sangramento intraoperatório e cistite)	Ausente	Regressão de 76%	Melhora na qualidade de vida (superior a 50%). Escores da saúde física, náusea/vômito, perda de apetite, diarreia e constipação melhoraram durante a terapia  A sobrevida global cumulativa após 1 ano foi de 63%. A sobrevida global média foi de 407 dias e a média de sobrevida livre de progressão tumoral foi de 174 dias Estabilização da qualidade de vida
Odendahl <i>et al.</i> , 2015	91	Diferentes	158		Apenas sintomas gastrointestinais leves e transitórios, não apresentando vômito ou diarreia.	8 casos de toxicidade hepática, dor abdominal severa, fêlego e colangite. Um choque anafilático após aplicação de metamizol	Duas mortes devido a perfuração intestinal seguida de peritonite		
Tempfer <i>et al.</i> , 2015c	99	Câncer ginecológico	252	50	57 casos (principalmente dor abdominal e febre) e 60 casos (principalmente dor abdominal e anemia)	17 casos (principalmente dificuldade respiratória e anemia) e 3 casos de perfuração do intestino, obstrução intestinal e anastomose intestinal)	Ausente	Regressão de 76%	A sobrevida global foi de 14,1 meses. As taxas de sobrevida acumulada foram de 56% após 12 meses e de 28% após 24 meses. Melhora na qualidade de vida.
Tempfer <i>et al.</i> , 2014b	1 (mulher de 62 anos)	Pseudo mixoma peritoneal	3		Náusea e dor abdominal	Ausente	Ausente	Regressão	Toxicidades ausentes.
Tempfer <i>et al.</i> , 2014a	18	Câncer de ovário	34	8		5 casos (sendo 3 em quem tinha realizado cirurgia citorrédução: 2 fistulas e 1 perfuração digestiva)	Ausente	3 de 8	Sobrevida cumulativa após 400 dias de 62%  Média de sobrevida de 442 dias.
Blanco <i>et al.</i> , 2013	3	Diferentes		8					Toxicidades ausentes.

## INSTRUÇÕES GERAIS

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. **O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.**

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores *ad hoc*, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

## FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A RBF aceita artigos para as seguintes seções:

Artigos originais ou de revisão (**até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela**): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (*double-blind peer review*) - e conforme disponibilidade de espaço.

**Artigos originais por convite (até 8.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela)**: textos inéditos de temas previamente solicitados pelo editor (a) Chefe ou Conselho Editorial a autores/pesquisadores de reconhecida experiência no campo das Ciências Farmacêuticas, que poderão resultar em artigos resultado de pesquisa ou de revisão. Os artigos originais serão publicados com base em pareceres (*double-blind peer review*). Apenas artigos que, devido a seu caráter autoral, não podem ser submetidos anonimamente a um parecerista, serão analisados, com ciência do autor, com base em pareceres em que só o parecerista é anônimo (*single-blind peer review*).

**Resumo de Tese de Doutorado ou Dissertações de Mestrado (até 1500 palavras, incluindo notas e referências. Máximo de 3 figuras, tabela ou quadro/gráfico)**: Trata-se de um Resumo ampliado de estudos acadêmicos que tenham relevância no campo das ciências farmacêuticas. Serão aceitos os Resumos de pesquisas que tenham sido defendidas até dois anos antes da publicação da RBF. O número de Resumos não poderá ultrapassar 15% do total de artigos apresentados por edição, e deverá contemplar as seções Introdução, Metodologia, Resultados e Discussão e Conclusão de forma resumida.

## ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Deverá ser adotado o **Sistema Internacional** (SI) de medidas.

As equações necessárias a compreensão do texto deverão ser editadas utilizando *software* compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação.

Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos, mas que a utilização de programas específicos para o tratamento dos dados estatísticos deve constar da seção de Metodologia.

### ATENÇÃO:

**QUADROS/ TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS** devem ter largura de no máximo 18,25 cm, com alta resolução e enviados em arquivo separado. Nesse caso, sua posição deve ser identificada no texto. **CASO CONTRÁRIO, O MANUSCRITO SERÁ DEVOLVIDO AOS AUTORES, que acarretará em nova submissão.**

A RBF recomenda a utilização de Referências Bibliográficas atualizadas, salvo aquelas consagradas em trabalhos de autores seminais de cada área específica, ou ainda em textos que necessitem de informações históricas relevantes na compreensão da argumentação apresentada. Consideraremos atualizadas aquelas com data de publicação em periódicos indexados a pelo menos 5 anos da data de envio do manuscrito.

TODAS as correções sugeridas durante o processo de submissão deverão ser destacadas em **VERMELHO e devolvidas à Comissão Editorial através do e-mail: [revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br](mailto:revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br)**

### FORMATÇÃO DO TEXTO

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o **Microsoft Word**. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas do título até a página final.

Devem ser adotadas no texto apenas **abreviações padronizadas**. Por exemplo: Kg (quilograma)

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O **estilo de itálico** deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e **apresentadas em arquivo separado**.

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

**Autores:** deverão ser inseridos os nomes completos dos autores, sem abreviaturas, adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados e separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor. (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso).

**Título:** deverá ser informativo e conciso, **não** poderá ultrapassar 30 palavras, digitado em negrito em letras minúsculas, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos. Fonte *Times New Roman* (tamanho 14).

**Afiliação do autor:** cada nome de autor deverá receber um **número arábico** sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP, telefone e fax do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

**Resumo (Abstract):** deverá ser escrito na **segunda página** do manuscrito, não excedendo a 200 palavras, contendo informações sucintas que descrevam o **objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão**. Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na **terceira página** do manuscrito e revisado por um profissional de edição de língua inglesa. **Os manuscritos em inglês deverão apresentar Resumo em português.** **Palavras-chave (Keywords):** são fundamentais para a classificação e indexação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por **vírgula** e a **primeira letra** de cada palavra-chave deverá estar em maiúscula.

**Introdução:** Situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

**Metodologia ou Percurso Metodológico:** Nessa seção o autor (es) deve (m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão, de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa, população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados. Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados é necessário informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais é imprescindível informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Quanto ao estudo de espécies vegetais, deve-se indicar o seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

**Resultados e Discussão:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema, ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

**Conclusões:** apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

**Agradecimentos:** opcional, deverá aparecer antes das referências.

**Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos:** Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior, numerada consecutivamente em algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito, legenda em fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado, com largura máxima de 18,25cm.

As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com seus respectivos símbolos. **Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela.** Não é permitida a utilização de figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico **sem autorização prévia dos autores e/ou da revista.**

**Ilustrações com baixa resolução poderão ser excluídas durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito.**

As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar termo de autorização de uso de imagem para a publicação das mesmas.

## **Referências:**

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por *et al.* (Wayner *et al.*, 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo **sobrenome do primeiro autor**. A citação de mais de uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica, com cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

### **a) Artigos de periódicos:**

As abreviaturas dos títulos dos periódicos deverão ser grafadas em itálico, definidas através de consulta ao Chemical Abstracts Service Source Index (<http://www.cas.org/sent.html>); Base de dados PubMed; Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde (<http://portal.revistas.bvs.br/>); US National Library of Medicine (<http://www.pubmed.gov>), consultando em Journals Database e para títulos nacionais ABNT NBR 6032, agosto de 1989 (Abreviatura de títulos de periódicos e publicações seriadas). Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo.

Autor (es)\*. Título do artigo. *Título do periódico em itálico*. Número do volume(indicação do fascículo entre parênteses): página inicial – página final do artigo, ano de publicação.

Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. *Rev. Bras. Farm.*90(1): 14 – 18, 2009.

Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. *Rev. Bras. Farm.* 90(1): 14–18, 2009.

### **b) Livros:**

#### **Com 1 autor**

Autor. Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. volume, capítulo, número total de páginas.

Casciato DA. Manual de oncologia clínica. 2. ed. São Paulo: Tecmed, 2008. v. 3, cap. 1, 1136 p.

### **Com 2 autores**

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

### **Com autoria corporativa**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: O farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF, 2008. 68p.

### **Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):**

Autor (es) da obra ou do capítulo. Título do capítulo. *In*\_\_\_\_\_. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Rang HP, Dale MM & Ritter JM. Quimioterapia do câncer. *In*\_\_\_\_\_. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

### **Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):**

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. *In*: Autor (es) da obra (ou editor). Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada.

Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. *In*: Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

### **c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:**

Autor. *Título* (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau e especialidade), Instituição (Faculdade e Universidade) onde foi defendida. Local.

Sampaio IR. *Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae*. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

**d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):**

Autor (es). Título do trabalho. *Nome do evento*, nº do evento. Cidade, País, Ano. p.

Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. *Reunião Anual da SBPC*, 54. Goiânia, Brasil, 2002. p. 126

**e) Patentes:**

Entidade responsável e/ou autor(es). *Título*. Número da patente, data(s) (do período de registro). Se possível o número encontrado no do Chemical Abstracts.

Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. *Antiallergic flavone glycoside from Kalanchoe pinnatum*. JP 61,118,396, 1986. Chemical Abstracts 105: 178423q.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). Unidade de Apoio, Pesquisa e Desenvolvimento de Instrumentação Agropecuária (São Carlos, SP). Paulo Estevão Cruvinel. *Medidor digital multissensor de temperatura para solos*. BR n. PI 8903105-9, 26 jun. 1989, 30 maio 1995.

**f) Bulas de medicamentos**

Conforme modelo:

Resprin: comprimidos. Responsável técnico Delosmar R. Bastos. São José dos Campos: Johnson & Johnson, 1997. Bula de remédio.

**g) Leis, Resoluções e demais documentos**

Conforme o modelo:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n o 44, de 17 de agosto de 2009.

**Brasil. Lei no 9.887, de 7 de dezembro de 1999. Altera a legislação tributária federal. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 8 dez. 1999. Seção 1, p. 29514.**

## h) Banco/Base de Dados

Conforme o modelo:

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em:

<<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p>>. Acesso em: 27 ago. 2009.

## SUBMISSÃO

Todos os manuscritos deverão ser submetidos **exclusivamente** através do e-mail: [revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br](mailto:revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br), em texto compatível com o editor **Word**, acompanhado de todos os apêndices devidamente preenchidos e assinados.

Os autores deverão informar a área de concentração (**Apêndice 1**), a categoria do manuscrito (Artigo Original, Artigo de Revisão ou Resumo de Tese/Dissertação); apresentar carta de encaminhamento ao Editor (a) Chefe (**Apêndice 2**) e declaração de originalidade e cessão de direitos autorais (**Apêndice 3**). É responsabilidade dos autores reconhecer e informar ao Conselho Editorial da existência de conflitos de interesse, que possam exercer qualquer influência em seu manuscrito. Desta forma, as relações financeiras ou de qualquer outra ordem deverão ser comunicadas por cada um dos autores em declarações individuais (**Apêndice 4**).

**Confirmação de submissão:** O autor receberá por e-mail um documento com o número do protocolo confirmando o recebimento do artigo pela Revista Brasileira de Farmácia - RBF, caso o artigo esteja de acordo com os padrões técnicos estabelecidos pelas normas da Revista. Em caso de adequações a equipe da RBF encaminhará um e-mail com esta notificação, caso o autor não receba qualquer comunicação no período de 72 horas, o mesmo deverá entrar em contato com o Conselho Editorial da RBF através do email: [revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br](mailto:revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br).

A Revista Brasileira de Farmácia submeterá os manuscritos recebidos à análise de dois consultores *ad hoc*, que emitirão seu pareceres através de formulário específico de avaliação, os mesmos terão autoridade para decidir sobre a pertinência de sua aceitação ou não, podendo inclusive, apresentar ao(s) autor (es) sugestões para que sejam feitas as alterações necessárias e/ou para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da Revista. Solicita-se aos autores que, na eventualidade de reapresentação do texto, **o façam evidenciando as alterações através da sinalização do texto em cor vermelha** como forma de identificação rápida e facilitação do processo de avaliação. Caso necessário, poderá o autor dispor de argumentação teórica em carta anexa resumizando as alterações realizadas ou não, que poderão ser aceitas ou não pelos revisores.

Os nomes dos autores e dos avaliadores dos manuscritos permanecerão em sigilo.

O trabalho aceito para publicação só poderá seguir para diagramação caso **TODOS** os autores tenham assinado o termo de publicação (**Apêndice 3**). Qualquer tipo de solicitação ou informação quanto ao andamento ou publicação do artigo poderá ser solicitado através do email: [revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br](mailto:revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br) baseado no número do protocolo recebido pelo autor

correspondente. O Conselho Editorial da RBF se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa e tem plena autoridade de decisão sobre a publicação de manuscritos, quando os mesmos apresentem os requisitos adotados para a avaliação de seu mérito científico, considerando-se sua originalidade, ineditismo, qualidade e clareza. Todas as ideias e conclusões apresentadas nos trabalhos publicados são de total responsabilidade do(s) autor(es) e não reflete, necessariamente, a opinião do Editor Chefe ou dos membros do Conselho Editorial da RBF.

A RBF não cobra taxas ou qualquer valor para publicação de artigos.

## **ITENS DE VERIFICAÇÃO PARA SUBMISSÃO**

Como parte do processo de submissão, os autores deverão verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores. Somente receberão número de protocolo os artigos que estiverem em conformidade com as Normas para Publicação na RBF: O manuscrito se encontra de acordo com o escopo da Revista Brasileira de Farmácia.

A contribuição é original, inédita e não está sendo avaliada por outra revista.

Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word ou equivalente.

O e-mail para envio do manuscrito está disponível.

O texto está em espaçamento duplo; fonte tamanho 12, estilo *Times New Roman*; com figuras e tabelas não inseridas no texto, mas em arquivo separado.

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos em **Critérios** para preparação dos manuscritos. (**Atenção às citações no texto e referências bibliográficas**).

Todos os apêndices estão preenchidos e devidamente assinados. (**Atenção especial ao preenchimento dos apêndices**).

Ao submeter um manuscrito, os autores aceitam que o *copyright* de seu artigo seja transferido para a Revista Brasileira de Farmácia, se e quando o artigo for aceito para publicação. Artigos e ilustrações aceitos tornam-se propriedade da **Revista Brasileira de Farmácia**.

**APÊNDICE 1 - Áreas temáticas**

**APÊNDICE 2 - Modelo de carta de responsabilidade**

**APÊNDICE 3 - Declaração de originalidade e cessão de direitos**

**APÊNDICE 4 - Modelo de declaração de conflitos de interesse**

**ANEXO - LEI Nº 9.610, DE 19 DE FEVEREIRO DE 1998** - Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências.

**ANEXO - INSTRUÇÕES PARA AUTORES EM PDF**