

USO DA PERFUSÃO DE MEMBRO ISOLADO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Ana Carla de Oliveira Veloso¹, Maria Eduarda Gama¹, Samara Rodrigues da Silva¹ Patrícia Campos da Rocha Loss²

- 1- Acadêmico do curso de Biomedicina
- 2- Doutoranda em Ciência Biomédicas e Docente Multivix – Vitória

INTRODUÇÃO

A perfusão de membro isolado (PMI) é o procedimento pelo qual a circulação sanguínea é feita por um maquinário, operado por um profissional capacitado. Esse maquinário fica temporariamente responsável pelas funções do coração e dos pulmões, transportando o sangue e os nutrientes nele contidos e realizando trocas gasosas. Por esse mesmo maquinário também podem ser infundidos medicamentos na corrente sanguínea conforme a necessidade. Em 1957, os cirurgiões Creech e Kremenz, desenvolveram a perfusão de um membro ou órgão isolado, que com os mesmos equipamentos e técnicas utilizados na perfusão extracorpórea tradicional, o sangue e a medicação de escolha são bombeados pela circulação apenas do membro a ser tratado, excluindo-o da circulação do resto do corpo durante o procedimento (RASTRELLI, M. et al., 2015).

Isso permite que medicações quimioterápicas possam ser infundidas apenas no órgão de interesse, para obter o máximo de resposta de morte tumoral com o mínimo de toxicidade para o restante do corpo. Assim, comparando com administrações sistêmicas, na PMI as doses dos agentes citostáticos são mais elevadas, e isso é possível pois, sua toxicidade está largamente restrita a apenas um membro (KATSARELIAS, D., et al. 2018).

Tendo isso posto, o uso da PMI em tratamento oncológico é o tema que guia este trabalho. A PMI é a forma de tratamento de câncer mais eficiente entre as que preservam o membro?

A hipótese do trabalho é que a PMI seja o tratamento oncológico mais indicado para que não seja necessário amputar o membro acometido pelo tumor. Porém ao final de nossos estudos também podemos chegar a conclusão de que outra técnica similar ou alternativa, como a infusão de membro isolado (IMI) ou a radiação intraoperatória (IORT), seja mais proveitosa para os pacientes.

O objetivo geral deste trabalho é analisar o papel da PMI em tratamento oncológico, uma vez que seu maquinário e suas técnicas podem ser utilizados para administrar o tratamento quimioterápico isoladamente em um órgão ou membro. Também objetivamos, avaliar a eficiência da PMI como terapia oncológica de preservação de membro acometido pelo tumor e comparar a eficácia do uso da PMI com outras formas de tratamento oncológico de preservação de membro.

A técnica de perfusão pode ser performada por biomédicos (como consta nas Normas Brasileiras para o Exercício da Especialidade de Perfusionista em Circulação Extracorpórea). Oferece uma forma de tratamento na qual a quimioterapia gera menos toxicidade sistêmica ao paciente, torna o aprofundamento em seu conhecimento algo de suma relevância para acadêmicos da biomedicina. Pois em verdade, encontrar e aperfeiçoar mecanismos eficientes de tratamento, que gerem menos efeitos colaterais nocivos e proporcionam maior conforto e qualidade de vida para o paciente em seu momento de enfermidade, deve ser uma constante busca dos profissionais da saúde (CARVALHO, E.); (KATSARELIAS, D., et al., 2018).

Este trabalho é uma pesquisa exploratória e bibliográfica, para a qual será realizada a seleção, leitura e revisão sistêmica de artigos científicos internacionais e nacionais, publicados entre os anos de 2015 e 2022 sobre a PMI e seu papel em tratamentos oncológicos. Também serão utilizadas informações do site da Sociedade Brasileira de Circulação Extracorpórea, para obter algumas informações pertinentes a essa pesquisa. Os artigos serão coletados da base de dados do Scholar Google (Google Acadêmico) e da plataforma Pubmed, alguns sendo estudos qualitativos e outros comparativos ou revisionais. Serão excluídos da pesquisa os artigos publicados anteriormente a 2015 (com uma exceção que faz referência a uma imagem), pois as tecnologias em foco evoluem continuamente, fazendo com que alguns conceitos e informações se tornem ultrapassados rapidamente. A leitura dos artigos selecionados para este estudo será feita de forma que a soma de suas informações possa ser condensada na presente escrita, para que essa seja capaz de elucidar o procedimento de PMI, bem como avaliar sua eficiência no tratamento de sarcomas e melanomas avançados e os possíveis efeitos colaterais advindos do procedimento. As palavras utilizadas na busca desses artigos serão: perfusão de membro isolado, tratamento e hipertermia.

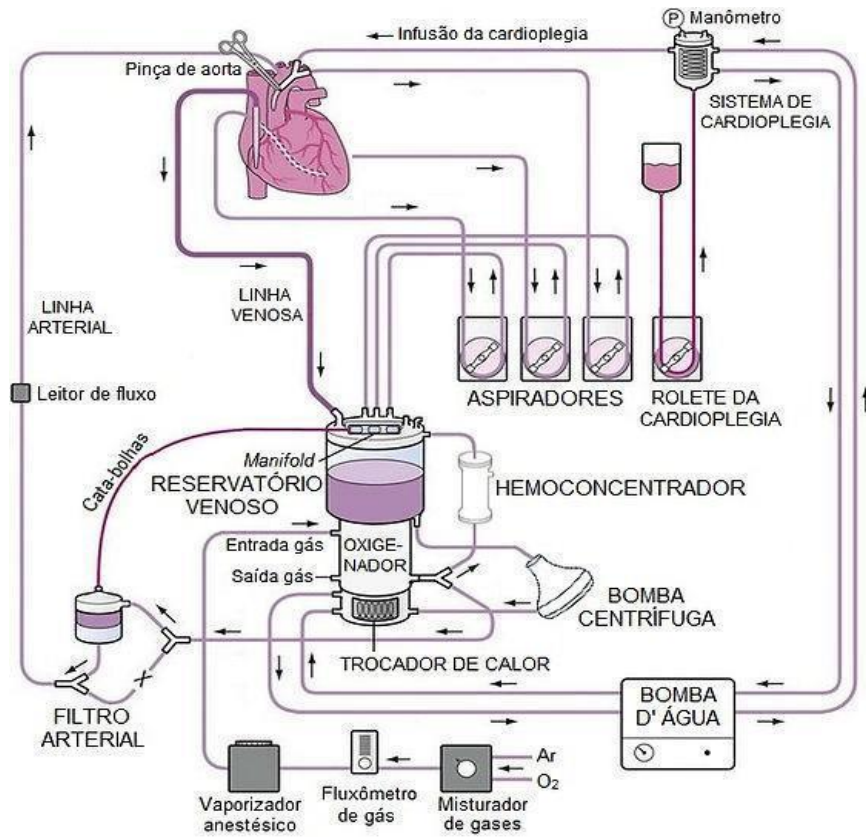
O presente estudo está estruturado da seguinte maneira, em seu início a

introdução faz o resumo do assunto a ser discutido, a questão a ser respondida, algumas das hipóteses de resposta, os objetivos do estudo, a justificativa e o método pesquisa adotado. Em seguida, no desenvolvimento, os primeiros parágrafos trazem uma breve explicação dos procedimentos da perfusão extracorpórea tradicional e da PMI e seus benefícios. Ao longo do desenvolvimento explica-se como o biomédico perfusionista realiza o procedimento e qual seria a forma de agir do tratamento, e informa que não está isenta de efeitos colaterais. Também são mostrados dois outros procedimentos, a IMI explicando como é realizada, sendo um pouco similar com a PMI, mas sendo menos agressiva. Posteriormente é discutido sobre a IORT que é uma administração de altas doses de radiação com menor toxicidade para tecidos saudáveis. Em nossa conclusão, realizamos as últimas considerações sobre o tema e respondemos se nossa hipótese é confirmada ou não. As referências bibliográficas consistem nas informações coletadas para a elaboração das diferentes visões que cercam o assunto do estudo proposto.

DESENVOLVIMENTO

A perfusão extracorpórea surgiu e evoluiu junto com a modernização das cirurgias cardíacas, sendo que esse ainda é seu uso principal, porém não o único. De acordo com a Sociedade Brasileira de Circulação Extracorpórea (SBCEC), a Perfusão Extracorpórea é um procedimento pela qual a circulação sanguínea é realizada por equipamentos e técnicas que substituem, temporariamente, as funções do coração e dos pulmões. Ela é utilizada para desviar para um dispositivo mecânico fora do corpo o sangue não oxigenado do paciente e devolver a ele sangue reoxigenado para a sua circulação (figura 1). O procedimento é utilizado, principalmente, em cirurgias cardiovasculares. No entanto, a circulação extracorpórea também possui outras finalidades, como a PMI (CARVALHO, E., 2022).

Figura 1- Como funciona a circulação extracorpórea

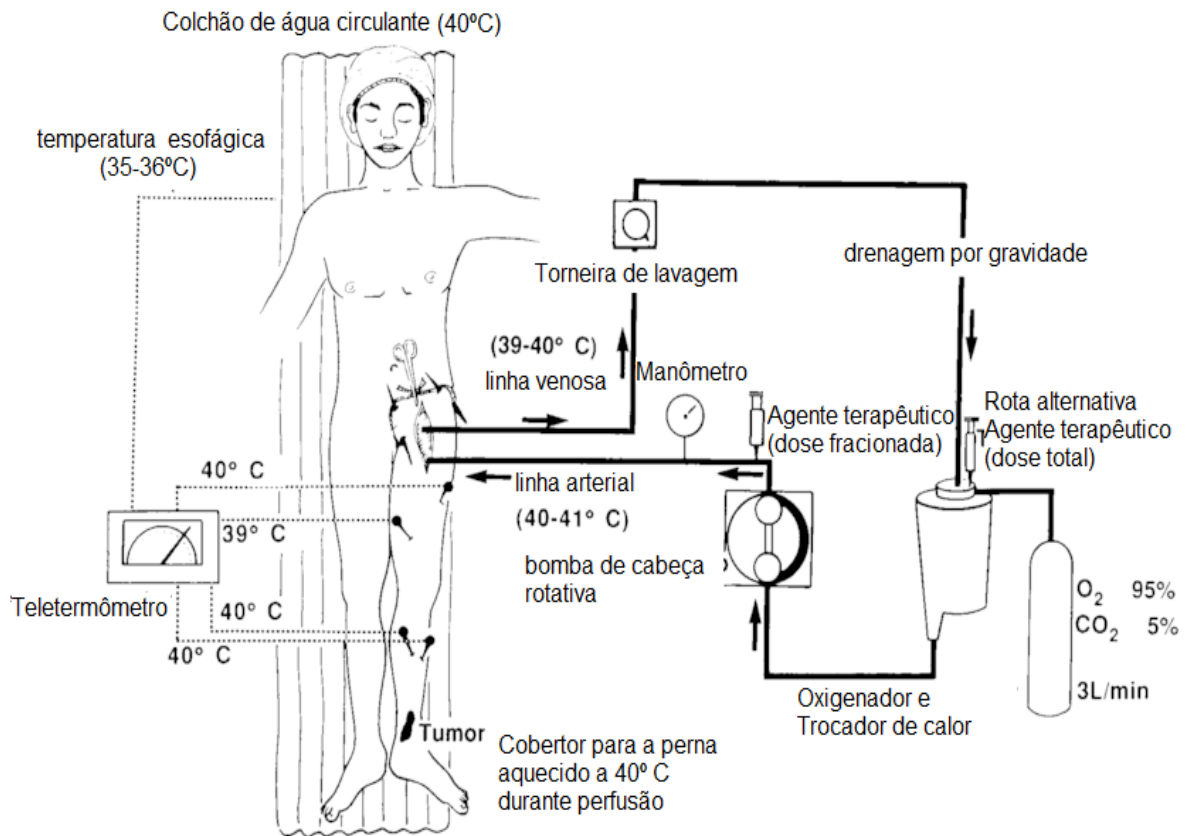


Fonte: HENNEMANN, 2020.

Como descrito por Belgrano, V., et al. (2019), e demonstrado na figura 2, para a realização de PMI, é feita a canulação com cateter na artéria que leva o sangue ao membro e outra na veia que drena o sangue dele, isso na raiz do membro com tumor. Também se faz a dissecação de ramos secundários de artérias, e aplicação de um torniquete acima do nível das cânulas, no limite proximal do membro, a fim de o isolar do restante da circulação corporal. Assim, a artéria e veia centrais do membro ficam temporariamente conectadas ao maquinário com oxigenador extracorpóreo.

Os vasos podem ser canulados em diferentes níveis: ilíaco, iliofemoral, femoropoplíteo e poplíteo. Além disso, a hipertermia local é alcançada colocando-se uma manta térmica ao redor da extremidade afetada para aumentar os efeitos citotóxicos (ZUCAL, I., et al., 2021).

Figura 2- PMI



Fonte: ZEITOUNI, 2011 (adaptado)

O perfusionista faz o controle dessa circulação monitorando trocas gasosas (figura 3), temperatura do sangue e administrando a medicação quimioterápica no paciente. (CARVALHO, E.)

Figura 3- Perfusionista realizando a técnica



Fonte: CARVALHO, E.

E para garantir uma aplicação de PMI segura, é importante fazer constante verificação de que não há vazamentos, segundo Spasojevic, M. et al., 2021:

O marcador radioativo (albumina marcada com 99 mTc) é administrado através da máquina de perfusão até a extremidade. Um detector gama é colocado sobre o coração para medir qualquer vazamento de traçador da extremidade para a circulação sistêmica. Se o vazamento for menor que 10% e a temperatura na extremidade estiver dentro do alvo terapêutico (38-40°C), a perfusão da extremidade é iniciada com melfalano, possivelmente em combinação com TNF- α . A duração do tratamento é de 60 a 90 minutos. Finalmente, os cateteres na artéria e na veia são removidos e a circulação para a extremidade é restabelecida.

O uso da PMI também possibilita manter o membro em hipertermia durante o procedimento, geralmente leve, entre 39°C e 40°C, aquecendo o sangue com o aparelho. Essa associação da medicação com a hipertermia tem efeito sinérgico e está correlacionada a melhores respostas ao tratamento (COLOMBO, C et al. 2014).

A hipertermia (de 41 °C ou mais) causa maior dano vascular e apoptose celular, sendo mais eficiente em combater os tumores do que a hipertermia leve que fica entre 39 e 40°C. Contudo, a verdadeira hipertermia faz com que os quimioterápicos se degradam mais rapidamente, o que acaba por reduzir as concentrações efetivas e aumentar as taxas de toxicidade (TERAS, J.; CARR M. J.; ZAGER J.S.; KROON, H.M., 2021).

A preservação do membro afetado pelo tumor é de grande importância na recuperação e manutenção da qualidade de vida do paciente. Isso porque gera impactos na sua autoestima e na sua rotina. Por exemplo, entrar em remissão preservando o membro, pode significar uma volta mais tranquila ao trabalho. De acordo com Roeder, F. e Krempien, R. (2017):

Conceitos modernos no tratamento na oncologia não focam apenas em alcançar controle local (CL) e sobrevida global (SG) mas também na preservação de funcionalidade e qualidade de vida.

E levando em consideração o que está demonstrado por estudos tais como Rastrelli, M. et al. (2015) e Grueneisen, Johannes et al. (2019), que a chance de sobrevivência proporcionada pela amputação é igual a de terapias que preservam o membro, a importância dessa preservação fica ainda mais destacada.

Sobre os tipos de câncer tratados com PMI:

No caso de melanomas ou sarcomas localmente avançados estarem confinados a um membro, esses pacientes muitas vezes podem ser efetivamente tratados por quimioterapia loco-regional de alta dose administrada por perfusão isolada hipertérmica do membro (HILP) (TERAS, J.; CARR M. J.; ZAGER J.S.; KROON, H.M., 2021).

Como relatado por Katsarelias, D., et al. (2018), a PMI é comumente usada para tratar metástases em trânsito de melanoma das extremidades. Sarcomas ósseos e de tecido mole (principalmente não ressecável das extremidades), também são frequentemente tratados com esse procedimento, que avançou bastante ao longo dos anos e atualmente é uma forma de tratamento bem estabelecida com grande taxa de sucesso (PODLESKA, L. E.; KAYA, N.; FARZALIYEV, F.; PÖTTEGEN, C.; BAUER, S.; TAEGER G., 2017).

Nos casos de melanoma, Marcos, L. e Hermes, D. (2019) afirmam que:

O câncer de pele melanoma corresponde a cerca de 3% das neoplasias malignas na pele e é o tipo mais grave de câncer de pele. De todos os casos de melanoma cutâneo primário, 50% das lesões ocorrem em extremidades. O tratamento regional e concentrado tem a capacidade de diminuir as recidivas e melhorar o prognóstico do paciente e é feito em uma dose que chega a ser até 10 vezes a dose aplicada em tratamentos sistêmicos.

Segundo Kroon e Thompson (2019), a resposta do tratamento de melanoma com PMI varia entre 64 e 96%, sendo que a resposta completa pode ficar na faixa de 25 a 69%. No entanto, é visto que quando o paciente não responde a PMI logo de início, o melhor é que, a partir de então, outros métodos sejam adotados.

Mas em pacientes com respostas, se houver necessidade, o procedimento pode ser repetido com segurança nos casos de metástases em trânsito ou recidivas sem agravar complicações e gerar toxicidade sistêmica (BELGRANO, 2019).

Aqueles que desenvolvem doença recorrente são frequentemente idosos, muitos deles fisicamente frágeis e sofrendo de múltiplas comorbidades. Tratamento desses pacientes é, portanto, focado em alcançar controle efetivo da doença e, o mais importante, preservação de membro, usando um tratamento com toxicidade loco-regional limitada, que seja improvável de causar efeitos colaterais sistêmicos sérios (KROON, H. M., THOMPSON, J. F., 2019).

Sarcomas ósseos e de tecido mole (principalmente não ressecável das extremidades), também são frequentemente tratados com esse procedimento, que avançou bastante ao longo dos anos e atualmente é uma forma de tratamento bem

estabelecida com grande taxa de sucesso (PODLESKA, L. E.; KAYA, N.; FARZALIYEV, F.; PÖTTEGEN, C.; BAUER, S.; TAEGER G., 2017).

Segundo Grueneisen (2019), a PMI em associação com leve hipertermia (cerca de 39°C) do membro e administração de Melfalano combinado a fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), obtém taxas de respostas entre 60 e 90% e taxas de sucesso na preservação do membro acima de 70%.

A PMI com hipertermia também pode ser utilizada como um procedimento pré-operatório, como uma alternativa a radioterapia pré-operatória em membros com sarcoma de tecidos moles em estado avançado. De acordo com esse estudo, o procedimento propicia uma boa chance de preservar o membro e sua funcionalidade e de estabelecer controle duradouro do tumor em pacientes com doença primária, recorrente e metastática (JAKOB, J., et al., 2018).

A administração de fator de necrose tumoral (TNF) por meio de PMI tem resposta de ressecção de tumor com preservação do membro em 82% dos casos de pacientes previamente candidatos a amputação.

Remissão patológica completa após PMI com TNF, foi descrita como elevada a 47%, e a taxa de resposta geral (mais de 50% de fator de necrose tumoral no espécimen ressecado) foi reportada como elevada a 91% (JAKOB e HOHENBERGER, 2016).

Durante a PMI são administradas altas doses de quimioterápicos, o estudo farmacológico com Melfalano, mostrou que o pico de concentração deste medicamento pode ser de 20 à 100 vezes maior na PMI do que em uma quimioterapia intravenosa tradicional (KATSARELIAS, D., et al. 2018).

Apesar de a forma de realização do procedimento reduzir o nível de toxicidade sistêmica, isso não a torna isenta de efeitos colaterais. As complicações advindas da PMI foram classificadas por Wieberdink em 5 graus:

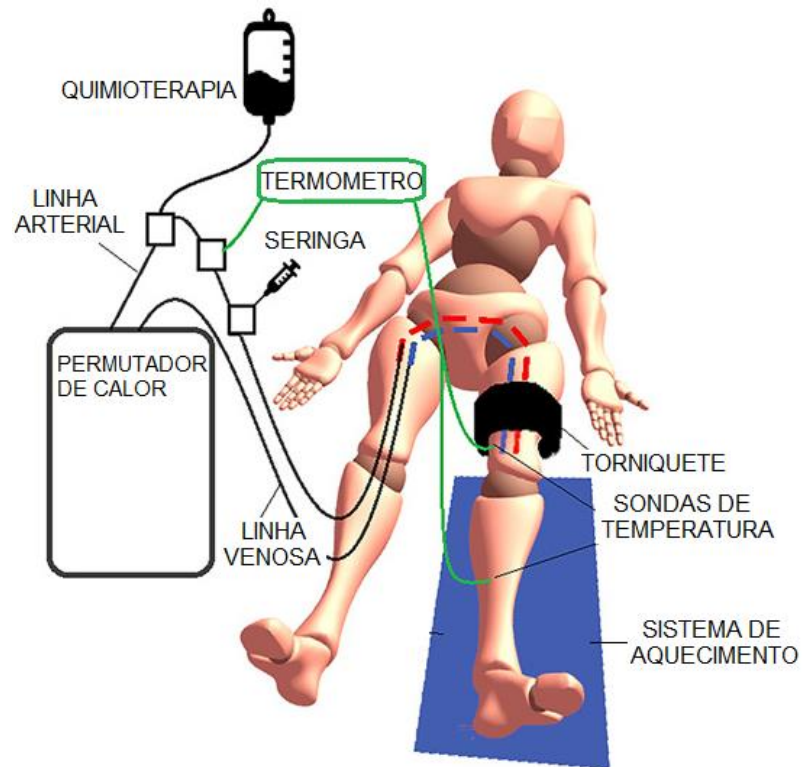
Grau 1 (sem reação), grau 2 (leve eritema ou edema), grau 3 (grande eritema, edema e formação de bolhas), grau 4 (epidermólise extensa e/ou danos a tecidos mais profundos, causando desordens funcionais, risco ou manifestação de síndrome compartimental) e grau 5 (reação de necessidade de amputação) (BELGRANO, V., et al., Apud WIEBERDINK, 2019).

Cerca de 80% dos pacientes sentem apenas sintomas de grau 1 ou 2. E esses sintomas serão sentidos pela maioria, independentemente dos medicamentos utilizados e do número de PMIs pela qual o paciente passou. Já os efeitos mais graves parecem ter relação com as drogas utilizadas. No estudo feito ao longo de 24 anos, foram acompanhados pacientes que foram submetidos a PMI com diferentes esquemas de drogas: doxorubicina, alta dose de TNF- α combinada a doxorubicina, e baixa dose de TNF- α combinada a L-PAM. Nesse estudo “os efeitos colaterais mais severos foram observados naqueles tratados com doxorubicina, que experimentaram toxicidade loco-regional de graus 3 e 4” (RASTRELLI, M., et al., 2015).

Segundo Katsarelis, D., et al., (2018), nos casos mais severos, pode ocorrer perda de cabelo, enfraquecimento e/ou perda das unhas, formação de bolhas na pele que pode até mesmo chegar a descascar. Esses sintomas são geralmente temporários, mas também podem ser permanentes. Em ocasiões ainda mais raras e pode desenvolver a Síndrome compartimental, quando o inchaço dos tecidos (linfedemas) geram um acúmulo de pressão que limita o fluxo sanguíneo dificultando a suplementação de músculos e nervos. Sintomas como neuralgia (dor em nervos danificados) e formicação, também podem ser sentidos, além de ter o risco de desenvolver rabdomiólise, que é a degradação do tecido muscular que causa ruptura de suas fibras com liberação de proteína mioglobina no sangue, o que causa uma série de prejuízos ao organismo, como dor, fadiga e dano renal.

Outro procedimento de preservação de membro em tratamento oncológico que pode ser utilizado é a IMI, bastante similar a PMI. Para sua realização, com auxílio de orientação fluoroscópica, são aplicadas cânulas na artéria e veia principais do membro e quando a temperatura atinge os 37°C é feito o torniquete para isolar a circulação do restante do corpo (figura 4). A resposta obtida pela IMI para tratar melanoma varia entre 54 e 84% e a resposta completa está entre 24 e 38%. Como visto anteriormente no presente estudo, essas são respostas inferiores a PMI, porém o nível de toxicidade da IMI também é menor. Esse é um procedimento menos agressivo, uma vez que o volume e o fluxo de circulação são inferiores a PMI e sua duração é mais curta. Além disso, as doses de quimioterápicos também são mais baixas (O'DONOGHUE, C. et al. Apud Chai et al., 2017).

Figura 4- esquema de IMI



Fonte: CARR, M. J.; SUN, J.; ZAGER, J. S., 2020(adaptado)

“A maioria dos pacientes não apresenta toxicidade visível após IMI (toxicidade grau I em 33%) ou desenvolve leve eritema e/ou edema (toxicidade grau II em 46%)” (TERAS, J.; CARR M. J.; ZAGER J.S.; KROON, H.M., 2021).

Ademais, por ser um procedimento mais simples, pode ser repetido com maior facilidade e tranquilidade caso necessário. E a repetição da IMI pode ser feita no mesmo paciente com eficácia semelhante e sem grande adicional à morbidade para o organismo (CARR, M. J.; SUN, J.; ZAGER, J. S., 2020).

As técnicas de radioterapia regional também têm avançado. E uma das alternativas para que seja feita a administração de altas doses de radiação com menor toxicidade para tecidos saudáveis é a IORT (no inglês). Durante a cirurgia, o médico pode realizar o afastamento manual dos tecidos saudáveis e posicionar um cone metálico que irradiará somente a área de interesse (figura 5) (ROEDER, F.; KREMPIEN, R., 2017).

Figura 5- Realização da IORT



Fonte: ROEDER, F.; KREMPIEN, R., 2017

A IORT permite:

Localização precisa do leito tumoral e entrega direcionada de alta dose de radiação ao leito tumoral.

Exposição mínima dos tecidos normais limitantes de dose que são deslocados do leito tumoral e protegidos da radiação.

Oportunidades de escalonamento de dose além do que pode ser alcançado com radioterapia externa (EBRT).

Oportunidades para re-irradiação, especialmente em cânceres recorrentes, onde a irradiação adicional com EBRT pode não ser possível.

Assim, a IORT pode fornecer uma dose efetiva total mais alta no leito tumoral, facilitar o escalonamento da dose sem aumentar significativamente as complicações do tecido normal e melhorar a proporção terapêutica em comparação com a EBRT (PILAR, A.; GUPTA, M.; GHOSH L. S.; LASKAR, S., 2017).

É difícil comparar as estratégias de tratamento oncológico locoregionais, tais como PMI, IMI e a IORT. Uma das razões para isso é a raridade de casos específicos, nos quais esses tratamentos seriam utilizados. A variação do tipo de quimioterápicos utilizados e dos próprios pacientes também fazem com que os resultados dos estudos sejam difíceis de comparar. E por fim, também há relativa escassez de centros especializados na sua realização (JAKOB, J., et al., 2018).

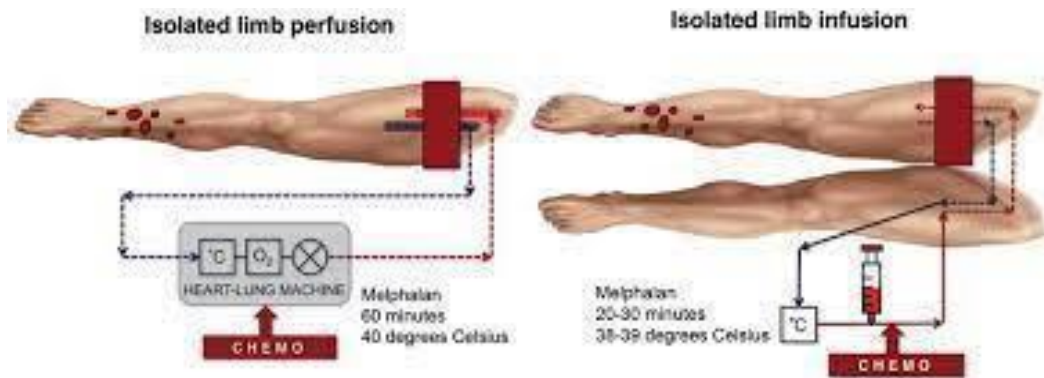
Como representado na figura 6, o método PMI:

Requer dissecação vascular dos vasos de entrada e saída da extremidade e colocação intraluminal de cateteres vasculares de grande calibre. Um torniquete é aplicado proximamente ao acesso vascular para isolar ainda mais a extremidade por compressão dos vasos colaterais. Os cateteres são conectados a uma máquina extracorpórea de circulação extracorpórea e a extremidade é então perfundida com quimioterápicos aquecidos por 60 a 90 minutos (BAGGE, 2018).

Já a IMI é realizada por via percutânea pelo lado contrário a lateral e a

quimioterapia é infundida utilizando um isolamento de torniquete em ambiente isquêmico por 20 a 30min, não precisando ser utilizado oxigenador extracorpóreo (BAGGE, 2018).

Figura 6- Representação de acesso vascular na PMI e na IMI



Fonte: BAGGE, 2018.

Grande parte dos estudos se mostra favorável à escolha do tratamento com PMI, por essa ter taxas maiores de resposta completa do que a IMI. Porém é notado que nem sempre as populações de pacientes tratados pelos dois procedimentos são realmente semelhantes. É visto que em jovens, como a PMI apresenta alta resposta, esse é provavelmente o melhor tratamento, no entanto a IMI, por ser menos agressiva, é melhor tolerada por idosos. Sendo assim, em pacientes mais fragilizados a escolha de tratamento por IMI pode ser mais apropriada (KROON, H.M., THOMPSON, J.F., 2019).

Já quando comparamos a PMI com a IORT, essa última aparenta ter maior probabilidade de preservar o membro. A IORT chega a ter 95% de sucesso na preservação de membro e a manutenção da funcionalidade fica em 83%, podendo então ser mais indicada do que a PMI para alguns pacientes (ROEDER, F.; KREMPIEN, R., 2017).

CONCLUSÃO

A PMI não é sempre a forma de tratamento oncológico com preservação de membro em sarcomas e melanomas mais eficiente, mas é uma boa opção quando sua toxicidade puder ser bem tolerada pelo paciente. Há certos fatores que devem ser

levados em consideração antes de se definir por essa rota. A pouca idade ou idade avançada, por exemplo, são importantes para determinar o nível de toxicidade que o paciente tem a probabilidade de suportar. Em pacientes com baixa tolerância à toxicidade é melhor optar por um dos métodos alternativos discutidos neste trabalho, a IMI e a IORT.

A PMI é utilizada para a conservação do membro afetado por tumor e apresenta aumento da sobrevida do paciente, contribuindo na perpetuação da sua qualidade de vida. Tal recurso reduz as chances de amputação do membro e desacelera a disseminação da doença. Porém, a PMI tem a possibilidade de causar efeitos colaterais ao paciente, desde os mais leves como eritema e edema até os mais graves como, formação de bolhas, danos a tecidos mais profundos e até mesmo reação de necessidade de amputação.

A IORT é uma das técnicas alternativas que pode ser utilizada. Essa forma de tratamento tem alta probabilidade de preservar o membro, por conta de altas doses de administração de radiação, com menor toxicidade para tecidos saudáveis. Suas taxas de sucesso chegam a ser um pouco mais altas do que as da PMI e pode ser mais indicada para pacientes que são sensíveis aos quimioterápicos.

Em casos que a quimioterapia é mais indicada que a radioterapia, a IMI surge como uma opção que oferece menos toxicidade do que a PMI. Os estudos de comparação dessas técnicas, como os de Bagge e os de Kroon e Thompson, indicam que a IMI tem a vantagem de apresentar menor probabilidade de efeitos colaterais graves. Contudo esses mesmos estudos demonstram que a PMI é relativamente mais eficiente do que a IMI na preservação dos membros acometidos.

É necessário avaliar cada caso individualmente, pesando o custo-benefício dos procedimentos e determinando qual é o mais indicado para a preservação do membro acometido de cada paciente. Quando a quimioterapia for mais indicada do que a radioterapia e o paciente conseguir tolerar bem sua toxicidade, então a PMI será melhor a melhor escolha.

REFERÊNCIAS

BAGGE, R.; CARLSON, P.; RAZZAZIAN, R.; HANSSON, C.; Hjärpe, A.; MATTSSON, J.; KATSARELIAS, D. Minimally invasive isolated limb perfusion –

technical details and initial outcome of a new treatment method for limb malignancies. **International Journal of Hyperthermia**. 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/02656736.2018.1522000>>. Acesso em 25 ago. 2022.

BELGRANO, V., et al. Response and Toxicity of Repeated Isolated Limb Perfusion (re-ILP) for Patients With In-Transit Metastases of Malignant Melanoma. **Annals of Surgical Oncology**. Jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399180/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

CARR, M. J.; SUN, J.; ZAGER, J.S. Isolated limb infusion: Institutional protocol and implementation. **J Surg Oncol**. Jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162353/>. Acesso em: 9 set. 2022.

CARVALHO, E. Importância do perfusionista. **SBCEC**. Disponível em: <https://www.sbcec.com.br/br/index.php/26-home/slider/17-informe-se-sobre-perfusao.html>. Acesso em: 25 fev. 2022.

COLOMBO, C et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and isolated perfusion (ILP) interventions in sarcoma. **Journal of surgical oncology**. Out. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.23808>. Acesso em: 07 Set. 2022.

GRUENEISEN, Johannes et al. 18 F-FDGPET/MRI for Therapy Response Assessment of Isolated Limb Perfusion in Patients with Soft-Tissue Sarcomas. **Jornal of Nuclear Medicine**. Nov. 2019. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/60/11/1537.long>. Acesso em: 9 mar. 2022.

HENNEMANN, M.M. Componentes do circuito de circulação extracorpórea. **Cardio Surgery post**, 2020. Disponível em: <<https://www.cardiosurgerypost.com/single-post/componentes-do-circuito-de-circulacao-extracorporea>>. Acesso em 25 ago. 2022.

JAKOB, J.; HOHENBERGER, P. Role of isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor α and melphalan in locally advanced extremity soft tissue sarcoma. **Cancer**. Mai. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/303390467_Role_of_isolated_limb_perfusion_with_recombinant_human_tumor_necrosis_factor_a_and_melphalan_in_locally_advanced_extremity_soft_tissue_sarcoma_ILP_in_Extremity_Soft_Tissue_Sarcoma. Acesso em: 26 fev. 2022.

JAKOB, J., et al. Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts. **Clinical Sarcoma Research**. Dec. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027577/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

KATSARELIAS, D., et al. The Effect of Temperature and Perfusion Time on Response, Toxicity, and Survival in Patients with In-transit Melanoma Metastases Treated with Isolated Limb Perfusion. **Society of Surgical Oncology**. Mai. 2018.

Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245/s10434-018-6459-9>. Acesso em: 22 mar. 2022.

KROON, H. M., THOMPSON, J. F. Isolated Limb Infusion and Isolated Limb Perfusion for Melanoma: Can the Outcomes of these Procedures be Compared?. **Society of Surgical Oncology**. Set. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-018-7067-4>. Acesso em: 5 abr. 2022.

MARCOS, L., HERMES, D. Perfusão regional de membros no tratamento quimioterápico de melanoma: uma revisão de literatura. **VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde**. Dec. 2019. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/9327>. Acesso em: 10 mar. 2022.

O'DONOGHUE, C. et al. Isolated Limb Infusion: A Single-Center Experience with Over 200 Infusions. **Annals of surgical oncology**. Out. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7771340/>. Acesso em: 11 mar. 2022.

PILAR, A.; GUPTA, M.; GHOSH L. S.; LASKAR, S. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. **E cancer medical science**. Jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493441/>. Acesso em: 9 set. 2022.

PODLESKA L. E., KAYA N., FARZALIYEV F., PÖTTEGEN C., BAUER S., TAEGER G. Lower limb function and quality of life after ILP for soft-tissue sarcoma. **World J Surg Oncol**. Abr. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390463/>. Acesso em: 8 set. 2022.

RASTRELLI, M. et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: a 24-year single-centre experience. **International Journal of Hyperthermia**. Nov. 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/02656736.2015.1101170?needAccess=true&redirect=1>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ROEDER, F.; KREMPIEN, R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. **Radiation Oncology**. Jan. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13014-016-0751-2>. Acesso em: 22 mar. 2022.

SPASOJEVIC, M. et al. Kreftbehandling med isolert ekstremitetsperfusjon. [Cancer therapy with isolated limb perfusion]. **Tidsskrift for den Norske laegeforening**. Aug. 2021. Disponível em: <https://tidsskriftet.no/2021/08/klinisk-oversikt/kreftbehandling-med-isolert-ekstremitetsperfusjon>. Acesso em: 7 set. 2022

TERAS, J.; CARR M. J.; ZAGER J.S.; KROON, H.M. Molecular Aspects of the Isolated Limb Infusion Procedure. **Biomedicines**. Fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915579/>. Acesso em: 8 set. 2022

ZEITOUNI, N.C. et al. In-transit Merkel cell carcinoma treated with isolated limb perfusion or isolated limb infusion: a case series of 12 patients. **Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**. Mar. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324044/>. Acesso em: 07 set. 2022.

ZUCAL, I et al. Indocyanine Green for Leakage Control in Isolated Limb Perfusion. **Journal of personalized medicine**. Nov. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8619565/>. Acesso em 7 set. 2022.