

Segurança e eficácia no uso de Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (HIPEC) e Cirurgia Citorredutora Peritoneal (CCP) no tratamento de Pseudomixoma Peritoneal de origem no apêndice cecal: Revisão Sistemática.

Antonio Silvinato, Claudia Cafalli, Idevaldo Floriano, João C. Reis, Wanderley Marques Bernardo.

PALAVRAS-CHAVE:

Pseudomixoma peritoneal; quimioterapia; hipertérmica intra-abdominal; apêndice cecal; cirurgia citorredutora; HIPEC; CCR; Carcinomatose abdominal.

RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática é oferecer dados de eficácia e segurança na aplicação da quimioterapia com hipertérmica intra-abdominal (HIPEC), associada à cirurgia citorredutora (CCR), em pacientes com pseudomixoma peritoneal (PMP) de origem no apêndice cecal. **Metodologia:** foram selecionados estudos por meio dos bancos de dados: Medline e Central Cochrane. Pacientes com PMP de origem no apêndice cecal, classificados como baixo grau, alto ou indeterminados, submetidos a HIPEC e CCR. Os resultados foram metanalisados pelo software Comprehensive Metanalysis. **Resultados:** foram selecionados 25 estudos¹³⁻³⁷ para suportar esta revisão. Para desfecho PMP baixo grau, o risco de mortalidade em 36 meses foi de 34.4% (IC 95% 28.6 a 40.7; I² 68.61%), em 60 meses, 22.5% (IC 95% 13.9 a 34.4; I² 90.93%); sobrevida livre de doença (SLD), em 60 meses, 57% (IC 95% 50.2 e 63.6; I² 25.57%); eventos adversos (EAD) em 60 meses, 24.2 % (IC 95% 19,7 a 29.3; I² 94.7%); para PMP alto grau, o risco de mortalidade em 36 meses foi de 56.9% (IC 95% 52 a 61.7%; I² 46.4%), em 60 meses, 55% (IC 95% 51.9 a 59.5; I² 73.17%); a sobrevida livre de doença

(SLD), em 36 meses, foi 45.6% (IC95% 25.7 a 67; I² 94.13%), em 60 meses, 20.1% (IC95% 15.5 a 25.7; I² 70.84%), os EAD em 60 meses ocorreram em 33.1% (IC 95% 16 a 56.3; I² 92.8%); para PMP grau indeterminado, o risco de mortalidade em 36 meses foi de 28.4 % (IC 95% 21 a 37.2; I² 88.91%), 60 meses, 29.2% (IC 95% 21 a 39.2; I² 94.45%); sobrevida livre de doença (SLD), em 36 meses, 35.1% (IC 95 % 17 a 58.9; I² 94.29%), em 60 meses, 56% (IC 95% 41.7 a 69.3; I² 93.51%); EAD em 60 meses, 35% (IC 95% 25.2 a 46.1; I² 93.58%). **Conclusão:** a técnica HIPEC pode ser aplicada a casos selecionados de pacientes com PMP de origem peritoneal, com resultados satisfatórios.

INTRODUÇÃO

O pseudomixoma peritoneal (PMP) foi primeiramente descrito por Rokitansky em 1842. Werth, 1884, introduziu o termo pseudomixoma peritoneal, descrevendo carcinoma mucinoso ovariano e presença de ascite gelatinosa. Em 1901, Frankel descreveu o primeiro caso de síndrome pseucomixomatosa peritoneal resultante de ruptura cística em apêndice cecal.

Essa doença é um tipo raro de câncer que envolve a superfície peritoneal, cuja origem mais comum é o apêndice cecal, mas também ocorre em outros locais, como: estômago, cólon, meso, útero ou ovários. Caracteriza-se pela grande produção de mucina, com conseqüente ascite mucinosa.

Em 1995, Sugarbaker¹ quantificou a dispersão da doença abdominal por meio de valores numéricos, correlacionados a quadrantes do abdome, determinando o Índice de Carcinomatose Peritoneal (ICP), classificação abaixo:

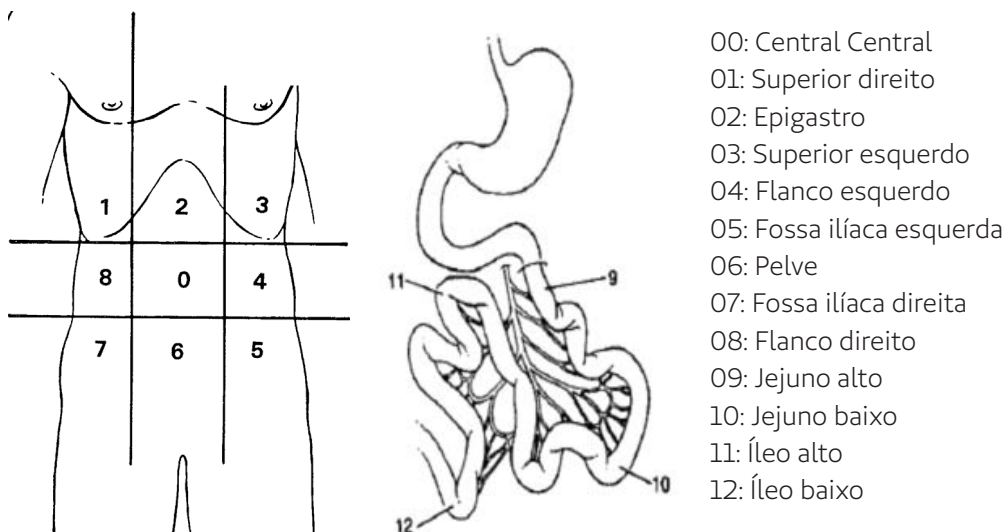


Figura 1. Sugarbaker, Classificação do Índice de Carcinomatose Peritoneal ¹. Fonte: Adaptado de Brucher et al. (2012, p 2012) ².

O tratamento cirúrgico aplicado ao PMP é realizado por meio de cirurgia citorrredutora peritoneal (CCP), que pode ser classificada cirurgicamente ³ em:

- § CC-0 – Completa citorrredução, sem doença visível macroscopicamente.
- § CC-1 – Resíduo tumoral até 2,5mm
- § CC-2 – Resíduo tumoral entre 2,5 mm a 25mm
- § CC-3 – Resíduo tumoral maior que 25mm

Em 2016, houve um consenso para adequação da classificação patológica ⁴:

1. Mucina sem células epiteliais.
2. PMP baixo grau. Carcinoma peritoneal mucinoso de baixo grau ou Disseminação Adenomatosa Peritoneal.
3. PMP de alto grau. Carcinoma peritoneal de alto grau ou Carcinomatose Mucínica Peritoneal.
4. PMP com células em Cinete. Carcinoma Mucinoso Peritoneal de alto grau com células em cinete.

O tratamento adjuvante, no intraoperatório, pode ser aplicado através da Quimioterapia Hipertérmica Peritoneal (HIPEC (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*)). Técnica descrita por Spratt et al., 1980 ⁵. Atualmente são utilizados os quimioterápicos Mitomicina, Oxaliplatina ou Cisplatina no intra operatório, aquecidos a 42 graus.

OBJETIVO

O objetivo desta avaliação é identificar a eficácia e a segurança na aplicação de quimioterapia hipertérmica intra-abdominal, associada à cirurgia citoreduzora, em pacientes com pseudomixoma peritoneal de origem no apêndice cecal.

MÉTODO

O protocolo deste estudo está registrado no PROSPERO (CRD42021252820). Esta revisão sistemática será elaborada segundo recomendações contidas no PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) ⁶.

Dúvida clínica: qual a eficácia e a segurança da aplicação da HIPEC intra-abdominal associada à cirurgia citoreduzora (CCP) em pacientes com pseudomixoma peritoneal de origem apêndice cecal?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

- 1.** Paciente adulto com PMP de origem no apêndice cecal;
- 2.** Tratamento – CCR associada à HIPEC;
- 3.** Desfechos – Mortalidade, sobrevida livre de doença e eventos adversos, maior ou igual a grau III 7;
- 4.** Tempo de seguimento em até 60 meses;
- 5.** Ensaio clínico de melhor qualidade possível, para sustentar esta revisão;
- 6.** Sem limite de período ou idioma;
- 7.** Texto completo disponível para acesso.

A busca por evidência será realizada nas bases de informação científica virtual, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- Medline/PubMed: ((Pseudomyxoma peritonei OR Syndrome of pseudomyxoma peritoneal OR gelatinous ascites) AND (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)).

- Central Cochrane: (Pseudomyxoma peritonei AND hyperthermic intraperitoneal chemotherapy).

Dos estudos, serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto de eventos dos desfechos, tempo de seguimento.

As medidas utilizadas para expressar benefício e dano variaram de acordo com desfechos expressos por meio de variáveis contínuas (média e desvio padrão) ou expressos por variáveis categóricas (número absoluto de eventos). Em medidas contínuas, os resultados são de diferença de médias e desvio padrão, em medidas categóricas, são de riscos absolutos, diferenças de riscos e número necessários para tratar ou para produzir dano, considerando-se o número de pacientes. O nível de confiança utilizado será de 95%. Quando na presença de desfechos comuns entre os estudos in-

cluídos, os resultados serão expressos por meio da metanálise.

Os estudos “série de casos” ou “antes e depois” terão seu risco de vieses analisados segundo o instrumento *Joanna Briggs Institute Critical*⁸. Estudos coorte e caso controle serão avaliados com *Robins – I*⁹, enquanto ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados utilizando o instrumento *RoB 2*¹⁰.

Os resultados dos ensaios clínicos observacionais comparativos serão agregados e metanalisados por meio do software *RevMan* 5.4¹¹, enquanto estudos não comparativos serão metanalisados utilizando o software *Comprehensive Metanalysis*. Havendo possibilidade de metanalisar heterogeneidade maior que 75%, será utilizado modelo de efeito randômico, sendo menor, o modelo de efeito fixo. A qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento *GRADE*¹², levando-se em consideração risco de vieses, presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos e presença de viés de publicação.

RESULTADOS

Na busca por evidência, executada em janeiro de 2020, foram recuperados 399 estudos, sendo selecionados pelo título e resumo, 93 estudos série de casos, sendo excluídos 68 e selecionados 25 estudos¹³⁻³⁷ para suportar esta revisão sistemática, dentre os quais, 10 estudos para PMP de baixo grau, 10 para alto grau e 22 estudos com resultados sem distinção de baixo ou alto grau, para suportar esta avaliação. Os motivos de exclusão e a relação dos estudos excluídos estão disponíveis nas referências e ANEXOS (Figura 2 e Tabela 1).

Nosso estudo incluiu uma população de 3.173 pacientes, com PMP do apêndice cecal, submetidos ao tratamento HIPEC e CCR, seguidos para análise dos desfechos morte, sobrevida livre de doença e efeitos adversos, em seguimento médio de 36 e 60 meses.

As características dos estudos selecionados estão descritas na Tabela 2, nos anexos. NiKiforchin *et al.*, 2020²⁹, avaliou como fator prognóstico a celularidade no líquido ascítico em PMP baixo grau: definiu como líquido ascítico acelular ou celular. Na extração dos resultados foram somados ambos os desfechos. Sugarbaker PH e Chang D, 1990³⁴, avaliaram a cirurgia citorrredutora completa e incompleta. Os resultados utilizados para metanálise foram somente de cirurgia completa. Munhoz-Zuluaga *et al.*, 2018²⁸, avaliou carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau (HGMCP) e carcinoma mucinoso peritoneal de alto grau com células em sinete (HGMCP-S). Durante extração de dados do estudo, foram somados ambos os resultados, para os desfechos em HGMCP E HGMCP-S. Polanco *et al.*, 2016³⁰, avaliaram ascite de baixo e grande volume, sendo que os resultados utilizados foram a somatória de ambos, para desfecho PMP alto grau. Huang Y et al., 2017¹⁹, avaliou pacientes com PMP sem classificação histopatológica, submetidos a HIPEC ou HIPEC associado à quimioterapia perioperatório (EPIC) (2 – 6 dias). Foram coletados dados apenas dos pacientes submetidos à HIPEC.

Em relação ao risco de vieses dos 25 estudos¹³⁻³⁷ incluídos e analisados pelo instrumento *Joanna Briggs Institute Critical*⁸, encontramos: 80% apresentaram baixo risco; 16% risco moderado e 4% alto risco. Portanto, o risco global de viés dos estudos incluídos pode ser considerado baixo (Tabela 3).

METANÁLISE

Pseudomixoma de baixo grau:

Dez estudos^(9,21,22,26,27,31,34-36,39), série de casos, analisaram HIPEC e CCR em pacientes com PMP de baixo grau, para o desfecho mortalidade, um total de 985 pacientes, em seguimento de 36 a 60 meses.

Três estudos^{29,23,33} com 242 pacientes, avaliaram mortes em 36 meses com aumento de risco em 34.4% (IC 95% 28.6 e 40.7; I2 68.61%).

Nove estudos^{13,21,22,26,27,29,32,34,36}, com 930 pacientes, analisaram mortes em 60 meses, mostrando um

aumento de risco em 22.5% (IC 95% 13.9 a 34.4; I^2 90.93%).

Sobrevida livre de doença (SLD) foi avaliada em outros 3 estudos ^{21,31,39}, com 209 pacientes, para desfecho em 60 meses, resultando em aumento de risco em 57% (IC 95% 50.2 e 63.6; I^2 25.57%).

Eventos adversos maiores ou iguais a grau III: quatro estudos ^{21,26,31,39}, com 254 pacientes, tiveram risco aumentado em 24.2 % (IC 95% 19,7 a 29.3; I^2 94.7%) de apresentarem efeitos adversos, no período até 60 meses.

Pseudomixoma de alto grau:

Dez estudos ^{9,21,22,26,28,32,34-36,39}, série de casos, avaliaram HIPEC e CCR em pacientes com PMP de alto grau, para o desfecho mortalidade, um total de 910 pacientes, em seguimento de 36 e 60 meses.

Cinco estudos ^{21,28,32,34,35}, com 409 pacientes, avaliaram morte em 36 meses com aumento de risco em 56.9% (IC 95% 52 a 61.7%, I^2 46.4%).

Outros 8 estudos ^{9,21,26,28,32,34,36,39}, com 749 pacientes, analisaram o risco de morte em 60 meses, resultando no aumento risco em 55% (IC 95% 51.9 a 59.5; I^2 73.17%).

Para o desfecho sobrevida livre de doença (SLD), foram selecionados três estudos ^(21,28,32), em um total de 373 pacientes e seguimento em 36 meses, com risco aumentado em 45.6% (IC95% 25.7 a 67; I^2 94.13%).

Três estudos ^{28,32,30}, 254 pacientes, analisaram SLD em 60 meses, com aumento de risco em 20.1% (IC95% 15.5 a 25.7; I^2 70.84%).

Eventos adversos maiores ou iguais a grau III: quatro estudos ^{21,28,32,39}, 379 pacientes, com risco aumentado em 33.1% (IC 95% 16 a 56.3; I^2 92.8%), em até 60 meses.

Pseudomixoma em geral, sem classificação histopatológica:

Quinze estudos ^{11,13-15,18,19-21,23,24,26,33,35,37,39}, série de casos, avaliaram HIPEC em pacientes com PMP

sem classificação histopatológica, para o desfecho mortalidade, um total de 1829 pacientes, em seguimento de 36 a 60 meses.

Dez estudos^{13,15,18-21,23,24,33,35}, com total de 1271 pacientes, analisam morte em 36 meses, com risco aumentado em 28.4 % (IC 95% 21 a 37.2; I² 88.91%).

Outros 14 estudos^{11,14,15,18-20,23,25,26,27,35,37,39,40}, 2209 pacientes, avaliaram desfecho mortalidade em 60 meses, obtendo aumento do risco em 29.2% (IC 95% 21 a 39.2; I² 94.45%).

Sobrevida livre de doença: cinco estudos^{13,17,21,24,33} avaliaram desfecho em 36 meses, 1271 pacientes, com aumento do risco em 35.1% (IC 95 % 17 a 58.9; I² 94.29%).

Outros 9 estudos^{11,14,15,19,25-27,37,39}, com 1295 pacientes, em 60 meses apresentaram risco aumentado de 56% (IC 95% 41.7 a 69.3; I² 93.51%) na sobrevida livre de doença.

Eventos adversos grau ≥ 3 : foram selecionados 13 estudos^{11,15,18-21,23,24,26,34,37,39,40}, com 1709 pacientes, desfecho em até 60 meses, resultando em aumento do risco em 35% (IC 95% 25.2 a 46.1; I² 93.58%) com eventos.

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Qualidade da evidência foi avaliada pela ferramenta GRADE² (Tabela 3), como **muito baixa qualidade** para todos os desfechos, exceto para SLD, em 60 meses, em pacientes com PMP de baixo grau e mortalidade em 36 meses, para pacientes com PMP de alto grau, como **baixa qualidade**.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (TABELA 5)

PMP baixo grau: risco de mortalidade em 36 meses foi aumentado em 34.4% (IC 95% 28.6 e 40.7; I² 68.61%); para mortalidade em 60 meses, o aumento do risco foi 22.5% (IC 95% 13.9 a 34.4; I² 90.93%); SLD em 60 meses com risco aumentado em 57% (IC 95% 50.2 e 63.6; I² 25.57%). Para eventos adversos grau ≥ 3 , observou-se risco aumentado em 24.2 % (IC 95% 19,7 a 29.3; I² 94.7%), no período de 60 meses.

Revisão SISTEMÁTICA



PMP alto grau: risco de mortalidade em 36 meses foi aumentado em 56.9% (IC 95% 52 a 61.7%, I² 46.4%); para mortalidade em 60 meses, o aumento de risco foi de 55% (IC 95% 51.9 a 59.5; I² 73.17%); SLD em 36 meses mostrou aumento de risco em 45.6% (IC95% 25.7 a 67; I² 94.13%) e 60 meses, 20.1% (IC95% 15.5 a 25.7; I² 70.84%); Para eventos adversos grau ≥ 3 , observou-se risco aumentado em 33.1% (IC 95% 16 a 56.3; I² 92.8%), no período de 60 meses.

PMP sem classificação histopatológica: o risco mortalidade em 36 meses foi aumentado em 28.4% (IC 95% 21 a 37.2; I² 88.91%); para mortalidade em 60 meses, 29.2% (IC 95% 21 a 39.2; I² 94.45%); SLD em 36 meses mostrou aumento de risco em 35.1% (IC 95 % 17 a 58.9; I² 94.29%) e 60 meses, 56% (IC 95% 41.7 a 69.3; I² 93.51%); Eventos adversos grau ≥ 3 , observou-se risco aumentado em 35% (IC 95% 25.2 a 46.1; I² 93.58%), no período de 60 meses.

DISCUSSÃO

A ausência de estudos controlados e randomizados decorrem da baixa incidência da doença, 0,2 a 2 casos por 1.000.000 de habitantes por ano ⁴⁵. Em nossa revisão sistemática, com metanálise, encontramos apenas série de casos, fato que compromete a qualidade da evidência apresentada. Historicamente o prognóstico do pseudomixoma peritoneal está associado à origem (ovário, meso, útero, estômago, cólon e apêndice), grau histopatológico de malignidade (adenomatoso, carcinomatoso e intermediário) e índice de dispersão peritoneal ³.

Atualmente o tratamento é realizado por citoredução peritoneal com ou sem quimioterapia hiper-térmica intrabdominal.

Quando analisamos os desfechos em PMP de baixo grau e sem classificação histopatológica, em 36 meses, observamos melhora na sobrevida para os pacientes, mas em desfecho de 60 meses ocorre melhora importante em pacientes com PMP de baixo grau. O fato pode ser justificado pela lenta progressão da doença no PMP de baixo grau em relação ao de alto grau, podendo aumentar

a mortalidade nesse grupo, reduzindo a sobrevida a longo prazo.

Quando comparamos SLD nos grupos com PMP de baixo grau e sem classificação histopatológica, em 60 meses, observamos resultados semelhantes, 57 e 56%, fato esse que pode ser explicado pela sobrevida dos pacientes com melhores resultados cirúrgicos, os quais têm melhores chances de manter-se livres de doença.

Os estudos avaliados individualmente apresentam grandes diferenças entre si, como Masckauchan *et al.*, 2019²⁷, que relataram resultado de 0% na mortalidade dos pacientes com PMP de baixo grau em 60 meses, enquanto que Smeenk *et al.*, 2007³², apresentaram mortalidade de 34% dos pacientes. Essa variação importante entre os resultados pode correlacionar-se ao número da amostra, ao quimioterápico utilizado, às características clínicas e demográficas dos pacientes, à classificação cirúrgica e à experiência da equipe cirúrgica na execução do procedimento.

Atualmente, encontra-se dificuldade de comercialização do quimioterápico mitomicina, sendo o mais utilizado para execução da HIPEC. Marcotte *et al.*, 2014²⁶, e Masckauchan *et al.*, 2019²⁷, analisaram sobrevida de pacientes com PMP submetidos a CCR e HIPEC, com oxaliplatina, quimioterápico da mesma família que cisplatina e carboplatina, obtendo resultados semelhantes a mitomicina, portanto, podendo ser usada durante o procedimento HIPEC.

CONCLUSÃO

O polimixoma peritoneal do apêndice é uma doença rara, com evolução lenta e sobrevida que depende de fatores como: grau histológico, cirurgia citoredutora peritoneal e experiência da equipe cirúrgica. Recomenda-se aplicar quimioterapia hipertérmica em casos selecionados, com resultados satisfatórios.

FINANCIAMENTO

Esta revisão foi realizada pelo Núcleo de Medicina Baseada em Evidência, suportado pela Cooperativa Médica Unimed da Baixa Mogiana, Mogi-Guaçu, SP, Brasil.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359–74. Available from: doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23. PMID: 8849962.
2. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. *Cancer Invest* 2012;30(3):209–24. Available from: doi: 10.3109/07357907.2012.654871. PMID: 22360361.
3. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al; Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):128–33. Available from: doi: 10.1245/s10434-006-9185-7. PMID: 17072675.
4. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, et al; Peritoneal Surface Oncology Group International. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):14–26. Available from: doi: 10.1097/PAS.0000000000000535. PMID: 26492181.
5. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40(2):256–60. Available from: PMID: 6766084.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009 21;339:b2700. Available from: doi: 10.1136/bmj.b2700. PMID: 19622552; PMCID: PMC2714672.
7. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in

- a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13. Available from: doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
8. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic, Checklist for Case Series, 2017. Available from: <https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf>. Acesso on april 2019.
 9. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savovi J, Berkman ND, Viswanathan M. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016; 355:4919. Available from: <http://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i4919.full.pdf>.
 10. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
 11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014
 12. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.
 13. Alzahrani N, Ferguson JS, Valle SJ, Liauw W, Chua T, Morris DL. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia. *ANZ J Surg* 2016 86(11):937-941. Available from: doi: 10.1111/ans.13152. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26179296
 14. Azzam AZ, Alyahya ZA, Wusaibie AAA, Amin TM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of pseudomyxoma peritonei: A single-center experience. *Indian J Gastroenterol* 2017;36(6):452-458. Available from: doi: 10.1007/s12664-017-0799-4. Epub 2017 Nov 29. PMID: 29185227.
 15. Deraco M, Kusamura S, Laterza B, Favaro M, Fumagalli L, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. *In Vivo* 2006;20(6A):773-6. PMID: 17203766.
 16. Elias D, Honoré C, Ciuchendéa R, Billard V, Raynard B, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2008 95(9):1164-71. Available from: doi: 10.1002/bjs.6235. PMID: 18690633.
 17. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, et al; Association Française de Chirurgie. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(5):456-62. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2010.01.006. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20227231.
 18. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Traiki TB, Morris DL. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Low-Gr-

- de Appendiceal Mucinous Neoplasms with Pseudomyxoma Peritonei: Is it Beneficial? *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):176-183. Available from: doi: 10.1245/s10434-016-5529-0. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27718032.
19. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Soudy H, Alzahrani AM, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy is associated with survival benefit for appendiceal adenocarcinoma with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(12):2292-2298. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2017.09.002. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29017824.
20. Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R, Laurberg S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis*. 2013 ;15(7):e365-72. Available from: doi: 10.1111/codi.12185. PMID: 23458368.
21. Jimenez W, Sardi A, Nieroda C, Sittig M, Milovanov V, et al. Predictive and prognostic survival factors in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4218-25. Available from: doi: 10.1245/s10434-014-3869-1. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24986239.
22. Lansom J, Alzahrani N, Liauw W, Morris DL. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei and Appendix Tumours. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):166-76. Available from: doi: 10.1007/s13193-015-0478-9. Epub 2015 Oct 24. PMID: 27065707; PMCID: PMC4818618.
23. Li XB, Ma R, Ji ZH, Lin YL, Zhang J, et al. Perioperative safety after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin: Experience on 254 patients from a single center. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(4 Pt A):600-606. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.017. PMID: 31973925.
24. López-López V, Cascales-Campos PA, Gil E, Arevalo J, Gonzalez A, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei and appendix tumours in elderly patients: Is it justified? *Clin Transl Oncol*. 2017;19(11):1388-1392. Available from: doi: 10.1007/s12094-017-1728-9. PMID: 28812240.
25. Lord AC, Shihab O, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, et al. Recurrence and outcome after complete tumour removal and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 512 patients with pseudomyxoma peritonei from perforated appendiceal mucinous tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):396-9. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.476. PMID: 25216980.
26. Marcotte E, Dubé P, Drolet P, Mitchell A, Frenette S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin as treatment for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix and pseudomyxoma peritonei: a survival analysis. *World J Surg Oncol*. 2014; 12:332. Available from: doi: 10.1186/1477-7819-12-332. PMID: 25380618; PMCID: PMC4233099.
27. Masckauchan D, Trabulsi N, Dubé P, Aubé-Lecompte ME, Cloutier AS, et al. Long term survival analysis after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin as a treatment for appendiceal peritoneal carcinomatosis. *Surg*

- Oncol.* 2019;28:69-75. Available from: doi: 10.1016/j.suronc.2018.11.006. PMID: 30851915.
28. Munoz-Zuluaga CA, King MC, Ledakis P, Gushchin V, Sittig M, Nieroda C, Zambrano-Vera K, Sardi A, et al. Systemic chemotherapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade mucinous carcinoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1598-1606. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.008. PMID: 31109821.
29. Nikiforchin A, King MC, Baron E, MacDonald R, Sittig M, Nieroda C, Gushchin V, Sardi A. Impact of Mucin Cellularity and Distribution on Survival in Newly Diagnosed Patients with Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):4908-4917. Available from: doi: 10.1245/s10434-020-08535-1. PMID: 32409962.
30. Polanco PM, Ding Y, Knox JM, Ramalingam L, Jones H, et al. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Patients with High-Grade, High-Volume Disseminated Mucinous Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(2):382-90. Available from: doi: 10.1245/s10434-015-4838-z. PMID: 26429720.
31. Sinukumar S, Mehta S, As R, Damodaran D, Ray M et al. Analysis of Clinical Outcomes of Pseudomyxoma Peritonei from Appendicular Origin Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy—A Retrospective Study from INDEPSO. *Indian J Surg Oncol.* 2019;10(Suppl 1):65-70. Available from: doi: 10.1007/s13193-018-00870-w. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30886496; PMCID: PMC6397130.
32. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Progression of pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: management and outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):493-9. Available from: doi: 10.1245/s10434-006-9174-x. PMID: 17103067.
33. Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, Bradley RF, Hundley JC, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):624-34. Available from: doi: 10.1007/s10434-006-9708-2. PMID: 16538401.
34. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(8):727-31. Available from: doi: 10.1007/s10434-999-0727-7. PMID: 10622499.
35. Vaira M, Cioppa T, DE Marco G, Bing C, D'Amico S et al. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. *In Vivo.* 2009;23(4):639-44. Available from: PMID: 19567401.
36. Virzi S, Iusco D, Bonomi S, Grassi A. Pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy: a 7-year single-center experience. *Tumori.* 2012;98(5):588-93. Available from: doi: 10.1700/1190.13199.

Revisão SISTEMÁTICA



PMID: 23235753.

37. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, et al. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(3):293-9. Available from: doi: 10.1007/DCR.0b013e318202f026. PMID: 21304299.

38. M.E. McCusker, T.R. Cote, L.X. Clegg, L.H. Sobin, Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998, *Cancer* 94 (12) (2002) 3307-3312.

39. Järvinen P, Ristimäki A, Kantonen J, Aronen M, Huuhtanen R, Järvinen H, et al. Comparison of serial debulking and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(8):999-1007. Available from: doi: 10.1007/s00384-014-1933-8. PMID: 24965858.

ANEXOS

Diagrama de fluxo (figura 2)

A seleção dos trabalhos recuperados nas bases virtuais de informação científica está detalhada no fluxograma abaixo:

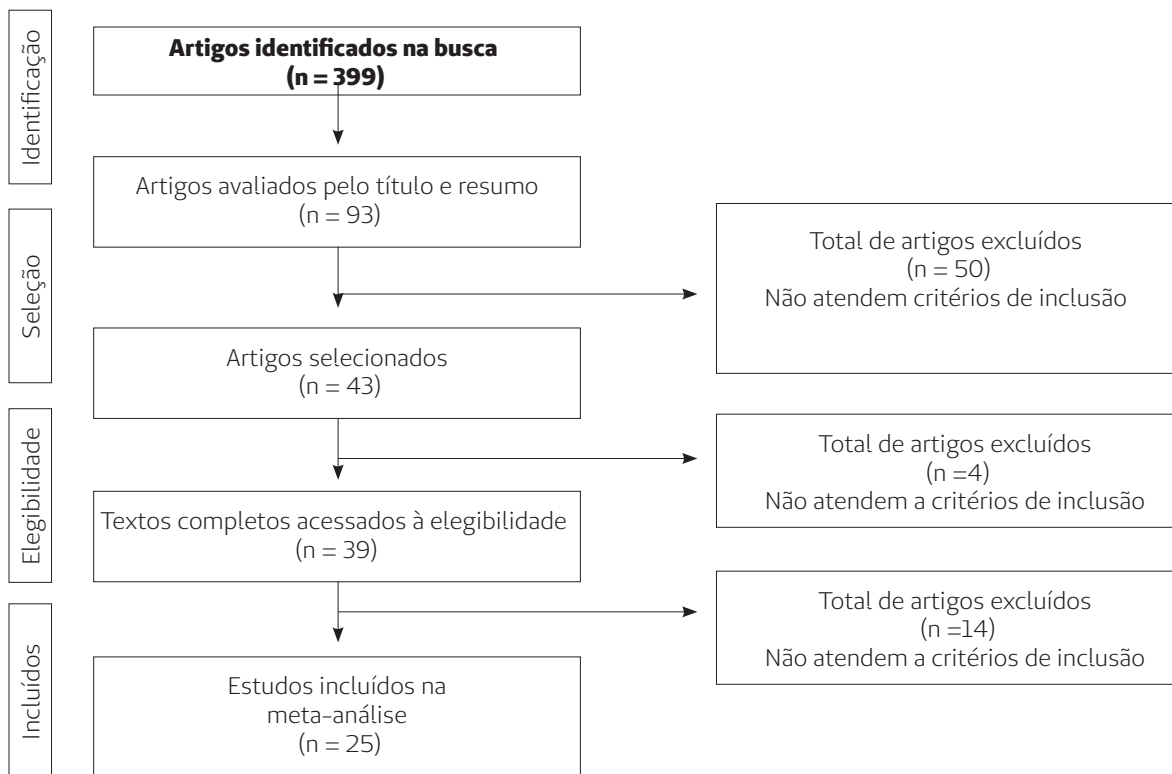


Tabela 1. Artigos excluídos e motivo da exclusão

Estudo	Motivo da exclusão
Austin 2015	Tempo de seguimento 24 meses
Auer RC 2020	Revisão sistemática
Bratt 2017	Tempo de seguimento 15 meses
Bartoška P2020	Artigo completo não localizado
Goslin 2012	Tempo de seguimento 14 meses
Hovath 2018	Tempo de seguimento 18 meses
Kusamura 2006	Estudo fase II
Kusamura S 2019	Compara pressão de infusão da HIPEC
Kusamura S 2014	Desfecho avalia curva de aprendizado
Leigh NL 2019	Desfecho avalia curva de aprendizado
Murphy 2007	Desfecho primários peri-operatórios
Mizumoto 2012	Tempo de seguimento 30 dias
Narasimhan 2019	seguimento de 104 e 120 meses
Narasimhan 2020	Tempo de seguimento 18 meses
Sugarbaker 2006	Morbi-mortalidade no intra operatório
Tabrizian 2014	Não atende critérios de inclusão
Van E 2019	Desfecho avalia fatores prognósticos
Van Leeuwen 2007	Tempo de seguimento 24 meses

Tabela 2. Descrição dos estudos incluídos

CCR ASSOCIADA À HIPEC EM PSEUDOMIXOMA PERITONEAL ORIGINÁRIO DO APÊNDICE CECAL						
Estudo	Desenho	Paciente	Intervenção	Comparação	Desfecho	Tempo de seguimento
alzahrani N 2015	Série de casos (N=675)	Pacientes submetidos a CRS+HIPEC com carcinomatose peritoneal de origens diferentes	CRS+HIPEC (QT dependente da origem).	Índice de carcinomatose Grau de malignidade	Morbi-mortalidade	60 meses
Azzam AZ 2017	Série de casos (n=38)	Pacientes com PMP submetidos a CRS + HIPEC	CRS+HIPEC (Mitomycin, alguns QT ante ou após CRS)	Gênero, PCI, CC, tempo cirúrgico, grau histológico, e perda de sangue.	Tempo livre de doença, mortalidade e complicações	Média 54 meses (1-84)
Deraco 2006	Série de casos (N=75)	Pacientes com PMP de origem em apêndice cecal	CRS + HIPEC (mytomycin+cis-platinun)	Fatores prognósticos	Morbi-mortalidade	Média 37 meses
Elias 2008	Série de casos (N= 105)	Pacientes com PMP de origem em apêndice cecal (88%) e outras 12%	CRS+HIPEC (oxaliplatin ou oxiplatin+irinotecan e 5 FU+leucovorin pré HIPEC)	PCI, histopatológico e marcadores	Morbi-mortalidade	Média 48 meses

Elias 2010	Série de casos (N=301)	Pacientes com PMP em apêndice (91%) e ovário 7%	CRS+HIPEC ((mitomycin e oxaliplatin) e alguns casos EPIC (fluorouracil por 4 dias) intraperitoneal)	Classificação cirúrgica, histologia, sexo, instituição, HIPEC	Morbi-mortalidade	Media 88 meses
Huang Y 2016	Série de casos (N=250)	Pacientes com PMP, baixo grau, submetidos a CRS + HIPEC	CRS+HIPEC (mitomycin)	EPIC (QT pós OP, 5-fluoracil, 2 -6 dias)	Tempo livre de doença, mortalidade e complicações	60 meses
Huang Y 2017	Série de casos (N=185)	Pacientes com adenocarcinoma peritoneal de apêndice cecal	CRS+HIPEC ou CRS+HIPEC+E-PIC (QT)	HIPEC + EPIC	Tempo livre de doença, mortalidade e complicações	60 meses
Iversen 2013	Série de casos (N=80)	Pacientes com carcinomatose peritoneal (origem cólon-reto, meso e apêndice) submetidos a CRS + HIPEC	CRS + HIPEC (mitomycin ou cisplatina)	Tipos de origem da carcinomatose	Morbi-mortalidade	Média de 26 meses
Jimenez 2014	Série de casos (N=202)	Pacientes com carcinomatose peritoneal de apêndice	CRS + HIPEC (não informa qual quimioterápico)	Tipo histológico, PCI, acometimento linfonodal e classificação cirurgia	Morbi-mortalidade	60 meses

Revisão SISTEMÁTICA

Lansom J 2016	Série de casos (N=345)	Pacientes com poseudomixo-ma de apêndice cecal	CRS+HIPEC (Mitomycin, se PMCA (oxaliplatin+Ac folinico + 5FU(IV))	Classificação cirúrgica	Morbi-mortalidade	60 meses
Li XB 2020	Série de casos (n=254)	Pacientes com poseudomixo-ma de apêndice cecal	CRS+HIPEC (cisplatina e mitomycin ou cisplatina e docetaxel)	HIPEC, PCI, transfusão e perda de sangue intra-operatório	Morbi-mortalidade	60 meses
López-López V 2017	Série de casos (N=17)	Pacientes maiores de 74 anos, com PMP submetidos a CRS + HIPEC	CRS+HIPEC (Mitomycin (sozinho ou em combinação com Doxorubicin, paclitaxel e oxaliplatin	Grau de complicações, eficácia CRS	Tempo livre de doença, mortalidade e complicações	36 meses
Lord AC 2015	Série de casos (N=512)	Pacientes com PMP originário de perfuração de tumor mucinoso de apêndice cecal	CRS+HIPEC (mitomycin)	Pacientes sem recorrência. Pacientes com recorrência e reoperados. Pacientes com recorrência não operados	Morbi-mortalidade	60 meses
Marcotte E 2014	Série de casos (N=58)	Pacientes com carcinomatose de apêndice e PMP	CRS+HIPEC (oxaliplatin) + QT para PMCA (5-fluorouracil com irinotecan ou oxaliplatin)	Tipos histológicos Resultados após primeira intervenção.	Morbi-mortalidade	Média 33.7 meses

Masckau- chan 2019	Série de ca- sos (N=92)	Carcinomatose peritoneal de apêndice	Peritonectomia + HIPEC(Oxi- platin)	Tipo histológicos	Morbi-mor- talidade	Média 42 meses
Munoz-Zu- luaga 2018	Série de casos (N=151)	Pacientes com carcinomatose peritoneal de alto grau, origem apêndice cecal	CRS + HIPEC (mitomicin)	Tipo histológico (cinete e não ci- nete) e linfonodos abdominal	Morbi-mor- talidade	Média 50 meses
Nikiforchin 2020	Série de ca- sos (N=121)	Pacientes com neoplasia de baixo grau de apêndice cecal	CRS + HIPEC (mitomycin)	Celularidade na mucina do PMP de baixo grau	Sobrevida	120 meses
Polanco PM 2016	Série de ca- sos (N=97)	Pacientes com neoplasia mucinosa de apêndice cecal alto grau e grande volume de carcinomatose	CRS+HIPEC (mitomycin + EPIC)	Alto volume de doença (SPCI) ≥ 12 VS Baixo volume (SPCI) < 12	Morbi-mor- talidade	Média de 50.8 meses
Sinukumar S 2019	Série de ca- sos (N=91)	Pseudomixoma peritoneal	Peritonectomia + HIPEC (Mi- tomycin e/ou QT (oxaliplatin and 5-FU-based)	tipos histológicos de origem (apên- dice, ovário, colon, meso)	Morbi-mor- talidade	36 meses
Smeenk 2007	Série de casos (N=103)	Pacientes com pseudomixoma peritoneal com origem em apên- dice (92%) e ou- tras (11%)	CRS + HIPEC (mitomycin), QT carcinoma (5 FU+leucovorin)	Fatores prognós- ticos	Tempo livre de doença, mortalidade e complica- ções	Média de 51 meses

Stewart 2006	Série de casos (N=110)	Pacientes com carcinomatose do apêndice cecal	CRS + HIPEC (mitomycin)	Fatores prognósticos	Morbi-mortalidade	Média de 34.8 meses
Sugarbaker 1999	Serie de casos (N=385)	Paciente com disseminação tumoral peritoneal de origem apêndice cecal	CRS + HIPEC (mitomycin), QT sist (5 FU+leucovorin)	CRS + HIPEC (mitomycin), EPIC (5 FU+leucovorin)	Morbi-mortalidade	Média de 37 meses
Vaira 2009	Série de casos (N=53)	Pacientes com pseudomixoma peritoneal	CRS+HIPEC ((mitomycin e cisplatinum) em casos de adenocarcinoma QT pré-cirúrgico))	Classificação cirúrgica, tipo histopatológico e QT sist.	Morbi-mortalidade	60 meses
Virzi 2012	Série de casos (N=26)	Pacientes com PMP	CRS + HIPEC (cisplatina+mitomicina)	Tipos histológicos	Morbi-mortalidade	60 meses
Youssef 2011	Série de casos (N=456)	Pacientes com polimixoma peritoneal com origem em apêndice	CRS+HIPEC ((mitomycin) e alguns casos-5-fluorouracil por 4 dias intraperitoneal))	Classificação cirúrgica	Morbi-mortalidade	Média 32 meses

CRS: cytoreductive surgery (cirurgia citorrredutora), HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (quimioterapia hipertérmica intrabdômnal), PCI: índice de carcinomatose peritoneal, QT: quimioterapia, PMP: pseudomixoma peritoneal, CC: classificação cirúrgica, EPIC: early postoperative intraperitoneal chemotherapy (quimioterapia precoce intraperitoneal pós-operatória), PMCA: peritoneal mucinous carcinomatosis (carcinomatose peritoneal mucinosa), SPCI: simplified peritoneal cancer index (índice de carcinomatose peritoneal simplificado)

Tabela 3. Descrição dos vieses dos estudos incluídos, para pseudomixoma peritoneal de origem apêndice cecal. Critérios de Joanna Briggs Institute Critical.

Estudos	Alzhrani	Azam	Deraco	Elias	Elias	Huang	Huang	Iverson	Jimenez	Lanson J	Li XB	Lopez	Lorif	Marcotte E	Maschauch	Onozaki	Wakforchin	Polaco PM	Smukner	Smeek	Stewart	Sugbater	Vaira	Viral	Yousaf	
Checklist	2015	2017	2006	2008	2010	2016	2017	2013	2014	2016	2020	2017	2015	2014	2019	2018	2020	2016	2019	2017	2006	1999	2009	2012	2011	
Crterios de incluso foram claros?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
As medidas foram padronizadas para todos pacientes?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S
Foram validados os mtodos de identificao dos pacientes includos?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S
As sries de casos tiveram incluso consecutiva dos pacientes?	I	S	I	S	S	S	S	I	I	I	I	I	N	S	S	I	S	S	I	S	I	I	I	I	I	I
As sries de casos tiveram incluso completa dos participantes?	S	I	S	S	S	S	S	I	I	S	I	I	N	S	S	I	N	S	I	I	S	I	I	S	I	S
Foram descritas as caractersticas demograficas dos participantes?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S	N	N	S	S	S
Foram descritas as caractersticas clinicas dos participantes?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	I	S	N	N	S	S	S
Foram descritos os defechos e seguimento dos pacientes?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Houve relato clinico e demograficos locoregional(s) da(s) poula(ço)s estudada(s)?	I	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	N	S	N	S	N	N	S	N	S
Houve analise estatistica apropriada?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

**Tabela 4. Sumário de resultados e análise da evidência GRADEpro (12)
Pseudomixoma peritoneal de origem apêndice cecal**

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risco de evento	Qualidade	Importância
PMP baixo grau. Mortalidade (seguimento: média 36 meses)									
3	estudo observacional	não grave	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	34.4% (IC 95% 28.6 a 40.7; I2 68.61%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP baixo grau. Mortalidade (seguimento: média 60 meses)									
9	estudo observacional	não grave	muito grave ^b	não grave	não grave	nenhum	22.5% (IC 95% 13.9 a 34.4; I2 90.93%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP baixo grau. SLD (seguimento: média 60 meses)									
4	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	57% (IC 95% 50.2 e 63.6; I2 25.57%)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
PMP baixo grau. Eventos adversos (seguimento: média 60 meses)									
4	estudo observacional	não grave	muito grave ^c	não grave	não grave	nenhum	24.2% (IC 95% 19.7 a 29.3; I2 94.7%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Revisão SISTEMÁTICA



Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risco de evento	Qualidade	Importância
PMP alto grau. Mortalidade (seguimento: média 36 meses)									
5	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	56.9% (IC 95% 52 a 61.7%; I2 46.4%)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
PMP alto grau. Mortalidade (seguimento: média 60 meses)									
8	estudo observacional	não grave	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	55% (IC 95% 51.9 a 59.5; I2 73.17%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE ^t
PMP alto grau. SLD (seguimento: média 36 meses)									
3	estudo observacional	não grave	muito grave ^e	não grave	não grave	nenhum	45.6% (IC95% 25.7 a 67; I2 94.13%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP alto grau. SLD (seguimento: média 60 meses)									
3	estudo observacional	não grave	muito grave ^f	não grave	não grave	nenhum	20.1% (IC95% 15.5 a 25.7; I2 70.84%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP alto grau. Eventos adversos (seguimento: média 60 meses)									

Revisão SISTEMÁTICA

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risco de evento	Qualidade	Importância
4	estudo observacional	não grave	muito grave ^g	não grave	não grave	nenhum	33.1% (IC 95% 16 a 56.3; I2 92.8%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP sem classificação histopatológica. Mortalidade (seguimento: média 36 meses)									
10	estudo observacional	não grave	muito grave ^h	não grave	não grave	nenhum	28.4% (IC 95% 21 a 37.2; I2 88.91%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP sem classificação histopatológica. Mortalidade (seguimento: média 60 meses)									
14	estudo observacional	não grave	muito grave ⁱ	não grave	não grave	nenhum	29.2% (IC 95% 21 a 39.2; I2 94.45%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP sem classificação histopatológica. SLD (seguimento: média 36 meses)									
5	estudo observacional	não grave	muito grave ^j	não grave	grave ^k	nenhum	35.1% (IC 95% 17 a 58.9; I2 94.29%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP sem classificação histopatológica. SLD (seguimento: média 60 meses)									

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risco de evento	Qualidade	Importância
9	estudo observacional	não grave	muito grave ^l	não grave	não grave	nenhum	56% (IC 95% 41.7 a 69.3; I2 93.51%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
PMP sem classificação histopatológica. Eventos adversos (seguimento: média 60 meses)									
13	estudo observacional	não grave	muito grave ^m	não grave	não grave	nenhum	35% (IC 95% 25.2 a 46.1; I2 93.58%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

IC; intervalo de confiança. I² heterogeneidade

Explicações: a. Heterogeneidade de 68.61%, b. Heterogeneidade 90.93 %, c. Heterogeneidade 94.7%, d. Heterogeneidade 90.93% , e. Heterogeneidade 94.13%, f. Heterogeneidade 70.84%, g. Heterogeneidade 91.8%, h. Heterogeneidade 88.91%, i. Heterogeneidade 94.45%, j. Heterogeneidade 94.29%, k. Intervalo de confiança com grande amplitude, maior que dois desvio padrão, l. Heterogeneidade 93.51%, m. Heterogeneidade 93.58%

Tabela 5. Síntese da evidência

DESFECHOS	PMP BAIXO GRAU	PMP ALTO GRAU	PMP SEM CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA
RM 36 meses	34.4% (IC 95% 28.6 a 40.7; I ² 68.61%)	56.9% (IC 95% 52 a 61.7%; I ² 46.4%)	28.4 % (IC 95% 21 a 37.2; I ² 88.91%)
RM 60meses	22.5% (IC 95% 13.9 a 34.4; I ² 90.93%)	55% (IC 95% 51.9 a 59.5; I ² 73.17%)	29.2% (IC 95% 21 a 39.2; I ² 94.45%)
SLD 36meses		45.6% (IC95% 25.7 a 67; I ² 94.13%)	35.1% (IC 95 % 17 a 58.9; I ² 94.29%)
SLD 60meses	57% (IC 95% 50.2 e 63.6; I ² 25.57%)	20.1% (IC95% 15.5 a 25.7; I ² 70.84%)	56% (IC 95% 41.7 a 69.3; I ² 93.51%)
EAD 60meses	24.2 % (IC 95% 19,7 a 29.3; I ² 94.7%)	33.1% (IC 95% 16 a 56.3; I ² 92.8%)	35% (IC 95% 25.2 a 46.1; I ² 93.58%)

RM = risco de mortalidade, **EAD** = eventos adversos.

 Efeito fixo

 Efeito randômico