



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**TARCÍSIO ALBERTIN DOS REIS**

**EFETIVIDADE DA PLASMAFÉRESE NO PRÉ-OPERATÓRIO DE TIMECTOMIA  
EM PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS - REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Mestrando:** Tarcísio Albertin dos Reis

**Orientadora:** Prof. Adj. Daniele Cristina Cataneo

**Co-orientador:** Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

**Botucatu-SP  
2018**

**TARCÍSIO ALBERTIN DOS REIS**

**EFETIVIDADE DA PLASMAFÉRESE NO PRÉ-OPERATÓRIO DE TIRECTOMIA  
EM PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS-REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Botucatu da Universidade  
Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para  
obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Orientadora:** Profa. Adj. Daniele Cristina Cataneo

**Co-orientador:** Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

**Botucatu - SP**

**2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA DE  
BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU – UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Reis, Tarcísio Albertin dos.

Efetividade da plasmaférese no pré-operatório de  
timectomia em pacientes com miastenia gravis : revisão  
sistemática e metanálise / Tarcísio Albertin dos Reis. -  
Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Antônio José Maria Cataneo

Capes: 40102050

1. Miastenia grave. 2. Timectomia. 3. Plasmaférese. 4.  
Revisão. 5. Metanálise.

Palavras-chave: miastenia gravis; plasmaférese;  
timectomia.

**Tarcísio Albertin dos Reis**

**EFETIVIDADE DA PLASMAFÉRESE NO PRÉ-OPERATÓRIO DE TIMECTOMIA EM  
PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS-REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

**Orientador:** Profa. Adj. Daniele Cristina Cataneo

**Coorientador:** Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

**Comissão examinadora:**

---

Prof(a). Dr(a) Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho –  
UNESP

---

Prof(a). Dr(a). Vânia dos Santos Nunes Nogueira

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho -  
UNESP

---

Prof(a). Dr(a). Olavo Ribeiro Rodrigues

Universidade de Mogi das Cruzes - UMC

Botucatu, 16 de Julho de 2018.

# *Dedicatória*

---

## *Dedicatória*

---

Aos meus pais, **Déborah e João**, que me criaram com um amor incondicional e me apoiaram desde os primeiros passos. Não há palavras que possam traduzir minha gratidão.

A minha querida e amada esposa, **Dra. Pâmela**, que sempre esteve ao meu lado expressando carinho, dedicação e paciência.

# *Agradecimientos*

---

**Se fosse possível listar todos os professores que passaram por minha vida para agradecê-los, assim o faria. Mas há alguns que marcaram minha trajetória mais do que outros.**

Agradeço a **Profa. Dra. Daniele Cristina Cataneo** pelas oportunidades dadas ao meu aprendizado e pela dedicação ao academicismo.

Ao **Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo** pelos ensinamentos técnicos, científicos e pela constante determinação ao paciente.

À **Profa. Dra. Érica Nishida Hasimoto**, pelo ensinamento do companheirismo incondicional e otimismo incansável.

Ao **Prof. Dr. Raul Lopes Ruiz Jr.**, pelo acolhimento ímpar e por ser prestativo em todos os momentos.

Ao **Prof. Dr. Gilberto Pastori**, que me iniciou na vida prática de um cirurgião e por demonstrar uma incansável vontade de melhorar suas técnicas, driblando as dificuldades impostas pela terceira idade.

Ao **Prof. Dr. Adelino Toshiro Takikawa**, melhor cirurgião geral que já tive contato. Seu nível de técnica cirúrgica é proporcional ao seu conhecimento e sua humildade.

Ao **Prof. Dr. Mario Leon da Silva Vergara**, que me iniciou na vida acadêmica e que resume em sua pessoa o significado completo da palavra Professor.

A minha colega de residência **Aglaia Moreira Ximenes**, que me ajudou intensamente na rotina diária do hospital e demonstra a grandeza de sua personalidade pela forma que cuida de qualquer enfermo que seja.

A todos os residentes da Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, que me ajudaram e me socorreram em inúmeros momentos.

A todos os professores da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, que foram imprescindíveis na minha vida profissional.



## *Agradecimentos*

---

A todos os funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A todos os funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Também não poderia deixar de agradecer a todos os pacientes que já passaram por mim. Eles são nosso objeto de estudo e é para eles que a cada dia tentamos aprimorar nossas técnicas, nossas pesquisas e nossa devoção.

*Epígrafe*

---

*“Uma coisa que aprendi ao longo de minha vida: a nossa ciência, comparada à realidade, é primitiva e infantil – e, mesmo assim, é a coisa mais preciosa que temos.”*

*Albert Einstein*

*Resumo*

---

## **RESUMO**

**Objetivo:** avaliar, por meio de uma revisão sistemática, a efetividade da plasmaférese no pré-operatório de timectomia em pacientes com miastenia gravis (MG).

**Métodos:** Foram pesquisadas as bases Medline, Embase, Lilacs, Scopus e Central para busca de estudos experimentais e observacionais que avaliaram a plasmaférese no pré-operatório de timectomia em pacientes com MG. Grupo com plasmaférese (PPG) e grupo sem plasmaférese (NPPG). Os desfechos avaliados foram: crise miastênica, mortalidade, pneumonia, sangramento, uso de ventilação mecânica, tempo de permanência hospitalar e em unidade de terapia intensiva (UTI). Utilizou-se para metanálise o software RevMan 5.3 fornecido pela Colaboração Cochrane.

**Resultados:** O número total de pacientes avaliados em seis estudos selecionados foi de 323 (143 PPG e 180 NPPG). A plasmaférese pré-operatória não diminuiu a crise miastênica (RR 0,36, IC 95% 0,08 a 1,66;  $I^2 = 44\%$ ; 5 estudos, 243 pacientes). Também não houve alteração na mortalidade (RR 0,7, IC 95% 0,11 a 4,62;  $I^2 = 0\%$ ; 3 estudos, 172 pacientes) ou taxa de pneumonia (RR 0,28, IC 95% 0,07 a 1,09;  $I^2 = 27\%$ ; 5 estudos, 272 pacientes). Os pacientes do grupo NPPG sangraram menos em comparação com o grupo PPG (diferença média 34,34 ml, IC 95% 24,93 a 43,75;  $I^2 = 0\%$ ). Foi avaliada a necessidade de ventilação mecânica em três estudos (213 pacientes) e a permanência hospitalar e em UTI em dois (121 pacientes), que não foram adequados para realizar a metanálise devido à alta heterogeneidade nesses desfechos. A análise dos subgrupos mostrou que a realização da plasmaférese no pré-operatório de pacientes com doença grave (Osserman III e IV) diminuiu a crise miastênica no pós-operatório (RR 0,12, IC 95% 0,02 a 0,65;  $I^2 = 63\%$ ).

**Conclusão:** A plasmaférese pode reduzir as crises miastênicas pós-operatória em pacientes com doença grave (Osserman III e IV), mas pode produzir pouca ou nenhuma diferença em pacientes com doença de expressão clínica leve (Osserman II).

**Palavras-chave:** miastenia grave, timectomia, plasmaférese

# *Abstract*

---

## **ABSTRACT**

**Objective:** to evaluate, through a systematic review, the efficacy of plasmapheresis in the preoperative thymectomy in patients with myasthenia gravis (MG).

**Methods:** Medline, Embase, Lilacs, Scopus and Central databases were searched for experimental and observational studies that evaluated plasmapheresis in the preoperative period of thymectomy in MG patients. Plasmapheresis group (PPG) and without plasmapheresis group (NPPG). The outcomes evaluated were: myasthenic crisis, mortality, pneumonia, bleeding, use of mechanical ventilation, length of hospital stay and intensive care unit (ICU) stay. The RevMan 5.3 software provided by the Cochrane Collaboration was used for meta-analysis.

**Results:** The total number of patients evaluated in six included studies was 323 (143 PPG and 180 NPPG). Preoperative plasmapheresis did not decrease the myasthenic crisis (RR 0.36, 95% CI 0.08 to 1.66,  $I^2 = 44\%$ ; 5 studies, 243 patients). There was also no change in mortality (RR 0.7, 95% CI 0.11 to 4.62,  $I^2 = 0\%$ ; 3 studies, 172 patients) or pneumonia (RR 0.28, 95% CI 0.07 to 1.09,  $I^2 = 27\%$ ; 5 studies 272 patients). Patients in the NPPG group bleed less in comparison to the PPG group (mean difference 34.34 ml, 95% CI 24.93 to 43.75,  $I^2 = 0\%$ ). We evaluated the need for mechanical ventilation in three studies (213 patients) and hospital and ICU stay evaluated in two studies (121 patients), but they were not adequate to perform the meta-analysis due to the high heterogeneity among these outcomes. Subgroup analysis showed that the preoperative plasmapheresis performed in patients with severe disease (Osserman III and IV) decreased the myasthenic crisis postoperatively (RR 0.12, 95% CI 0.02 to 0.65,  $I^2 = 63\%$ ).

**Conclusion:** Plasmapheresis may reduce postoperative myasthenic crisis in patients with severe disease (Osserman III and IV), but may produce little or no difference in patients with mild clinical expression disease (Osserman II).

**Keywords:** myasthenia gravis, thymectomy, plasmapheresis

# *Lista de Ilustrações*

---



**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**Figura 1** - Mediastino dissecado antes (A) e após hiperinflação pulmonar (B).....24

**Figura 2** - Gordura mediastínica e timo extraídos de um miastênico sem timoma .  
.....24

**Figura 3** - Gordura mediastínica e timo com um timoma no lobo direito extraído de um miastênico .....25

**Figura 4** - Fluxograma de elegibilidade dos artigos para a metanálise.....35

**Figura 5** - Gráfico de floresta da razão de risco para crise miastênica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram.....43

**Figura 6** - Gráfico de floresta da razão de risco para mortalidade dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram: metanálise aplicando-se efeito fixo em três estudos.....44

**Figura 7** - Gráfico de floresta da razão de risco para pneumonia dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram: metanálise aplicando-se efeito randômico em cinco estudos .....44

**Figura 8** - Gráfico de floresta da diferença média de sangramento: os pacientes que realizaram plasmaférese tiveram sangramento ao redor de 34 ml a mais se comparado aos que não realizaram.....44

**Figura 9** - Gráfico de floresta da razão de risco para necessidade de ventilação mecânica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram .....45

**Figura 10** - Gráfico de floresta da diferença média de tempo de internação entre os pacientes que realizaram plasmaférese com os que não realizaram.....45

**Figura 11** - Gráfico de floresta da diferença média de tempo de estadia na UTI entre os pacientes que realizaram plasmaférese com os que não realizaram  
.....46

- Figura 12** - Gráfico de floresta da razão de risco para crise miastênica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 80% dos pacientes do grupo Osserman II. Meta análise aplicando efeito randômico em três estudos .....46
- Figura 13** - Gráfico de floresta da razão de risco para crise miastênica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 40% dos pacientes do grupo Osserman III. Meta análise aplicando efeito fixo em dois estudos .....47
- Figura 14** - Gráfico de floresta da razão de risco para pneumonia no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 80% dos pacientes do grupo Osserman II. Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos.. .....47
- Figura 15** - Gráfico de floresta da razão de risco para pneumonia no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 40% dos pacientes do grupo Osserman III. Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos. ....47
- Figura 16** - Gráfico de floresta da razão de risco para necessidade de VM no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 40% dos pacientes do grupo Osserman III. Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos. ....48

# *Lista de Tabelas*

---

**LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1:** Avaliação geral dos estudos .....37

**Tabela 2:** Agrupamento dos pacientes conforme classificação de Osseman.....38

**Tabela 3:** Risco de vieses nos estudos caso-controle .....39

**Tabela 4:** Avaliação dos riscos de vieses dos ensaios clínicos aleatorizados .....39

**Tabela 5:** Estudos incluídos e desfechos avaliados .....40

**Tabela 6:** Resumo do desfecho primário na tabela GRADE.....49

# *Sumário*

---

## SUMÁRIO

### RESUMO

### ABSTRACT

### LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE QUADROS

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	22
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	28
<b>3. MÉTODOS</b> .....	30
3.1 - Critérios para considerar os estudos para esta revisão .....	30
3.2 - Estratégia de busca para identificação dos estudos .....	30
3.3 - Seleção dos estudos .....	31
3.4 - Extração e gerenciamento de dados.....	31
3.5 - Avaliação dos riscos de vieses .....	31
3.6 - Quantificação do Efeito da Intervenção.....	32
3.7 - Síntese dos resultados.....	32
3.8 - Análise de subgrupos.....	32
3.9 - Resumo dos achados, força da recomendação e qualidade da evidência.....	33
3.10 - Parecer ético .....	33
3.11 - Registro da revisão .....	33
<b>4. RESULTADOS</b> .....	35
4.1 - Análise descritiva dos estudos incluídos .....	41
4.2 - Efeitos da intervenção.....	43
4.2.1 Desfecho primário .....	43
4.2.2 Desfechos secundários .....	43
4.3 - Análise de subgrupos.....	46
4.4 - Avaliação da qualidade da evidência e força da recomendação.....	48
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	51
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	56
6.1 - Implicações para a Pesquisa .....	56
6.2 - Implicações para a Prática no HC-FMB-UNESP .....	56
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	58

# *Introdução*

---

## 1. INTRODUÇÃO

O primeiro caso de miastenia gravis (MG) supostamente conhecido na literatura foi de Opechancanough, um americano nativo que teria morrido em 1664<sup>1</sup>. Em 1672, o médico inglês Thomas Willis descreveu um caso de um paciente com sintomas bulbares e fraqueza de membros<sup>2</sup>. Mas o termo “miastenia gravis” surgiu no século XIX, com relatos mais modernos de pacientes com sintomas miastênicos<sup>3</sup>. No século XX, mais especificamente nos anos 1930, as bases atuais para compreensão da patogenia, diagnóstico e tratamento desta entidade deram início, graças a percepção de Mary Walker, que constatou que o quadro clínico da MG era muito parecido com intoxicação por curare, que era tratado com piridostigmina<sup>4</sup>. Também nesse período, Blalock realizou uma timectomia num paciente com uma massa tímica e percebeu que os sintomas miastênicos melhoraram consideravelmente<sup>5</sup>.

A MG é uma doença autoimune, em que há produção de anticorpos contra receptores de acetilcolina, com prejuízo da transmissão neuromuscular. Conseqüentemente, isso gera o principal sintoma clínico da doença, que é a fraqueza muscular, a qual aumenta com o uso da musculatura, e tende a diminuir com o repouso. Geralmente a musculatura extraocular é a primeira a ser atingida, levando a diplopia e ptose. Tal sintoma, num período menor de dois a três anos, pode generalizar-se, acometendo outros grupos musculares, o que leva a disfagia, fraqueza da parte proximal dos membros ou até insuficiência respiratória<sup>6</sup>.

O diagnóstico é feito a partir da suspeita clínica, com alguns testes diagnósticos, que podem ser: dosagem de certos anticorpos, eletroneuromiografia, teste com inibidor de anticolinesterase, e teste com gelo<sup>7</sup>. O tratamento tem várias opções: timectomia, plasmaférese, agentes anticolinesterásicos, imunossupressores ou imunoglobulina. A escolha do tratamento é individualizada, pois depende da necessidade de urgência para resolução da fraqueza ou não. A remoção dos auto anticorpos através da plasmaférese é aplicada a MG severa, geralmente durante uma crise miastênica, ou no preparo pré-operatório de timectomia para tratamento de miastenia gravis<sup>8</sup>. Ela produz uma redução importante desses auto anticorpos, o que leva a melhora clínica. A plasmaférese consiste em cinco ou seis seções de troca de plasma, que pode variar de dois a três litros em cada seção, o que só é realizado com implante de cateter venoso central próprio para tal, fazendo com que,

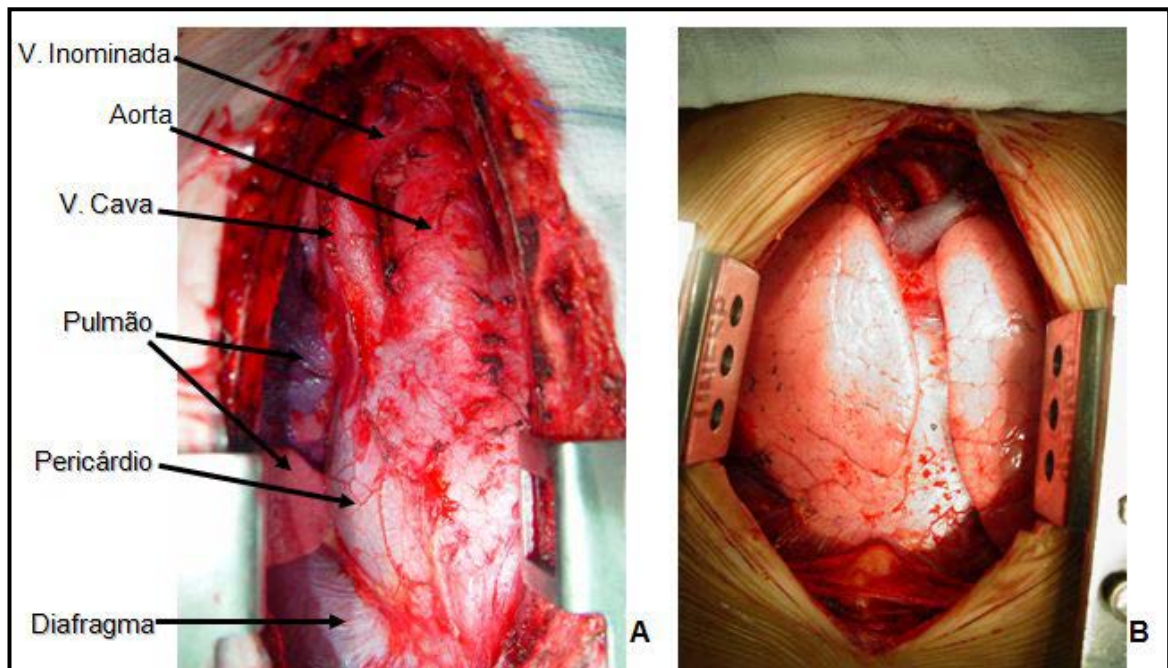


invariavelmente, tenhamos uma probabilidade a mais de complicações relacionadas a esse procedimento<sup>9</sup>. Há também, a se considerar, as complicações da própria plasmaférese, como hipotensão ou coagulopatia<sup>10</sup>.

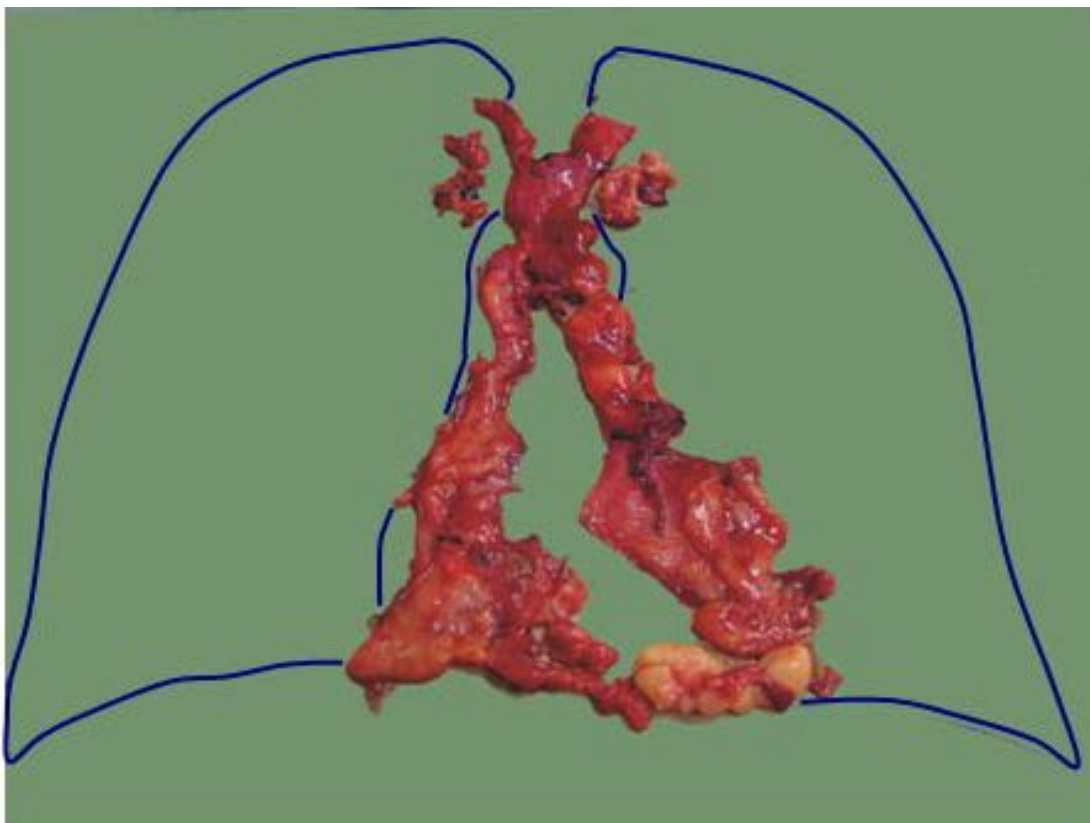
A origem da disfunção autoimune em pacientes com MG é desconhecida, mas anormalidades tímicas e defeitos na regulação imunológica desempenham papéis importantes em pacientes com anticorpos anti-AChR. O timo é essencial para a diferenciação de células T e estabelecimento de tolerância central<sup>11 - 12</sup>. A timectomia para tratamento da MG, apesar de ter sido utilizada desde 1941<sup>13</sup>, ainda é procedimento controverso na literatura, mas a soma das evidências acumuladas indica sua efetividade<sup>14 - 15</sup>.

Em nossos Serviços de Neurologia e Cirurgia Torácica, a timectomia é opção de primeira escolha. Não realizamos a cirurgia nestes casos: forma ocular pura prolongada, crianças muito jovens, nas quais o timo ainda não adquiriu a plenitude de sua maturação, idosos com doença de longa data, principalmente do sexo masculino, ou na recusa do procedimento<sup>16</sup>. Nós realizamos a timectomia estendida ou ampliada por via transternal mediana completa<sup>14</sup>, com abertura de ambas as pleuras mediastínicas e retirada das mesmas, juntamente com a gordura mediastínica, até um cm dos nervos frênicos<sup>16 - 17</sup>. A figura 1 mostra o mediastino desnudo e as figuras 2 e 3 mostram respectivamente o que foi extraído de um paciente sem timoma e com timoma.

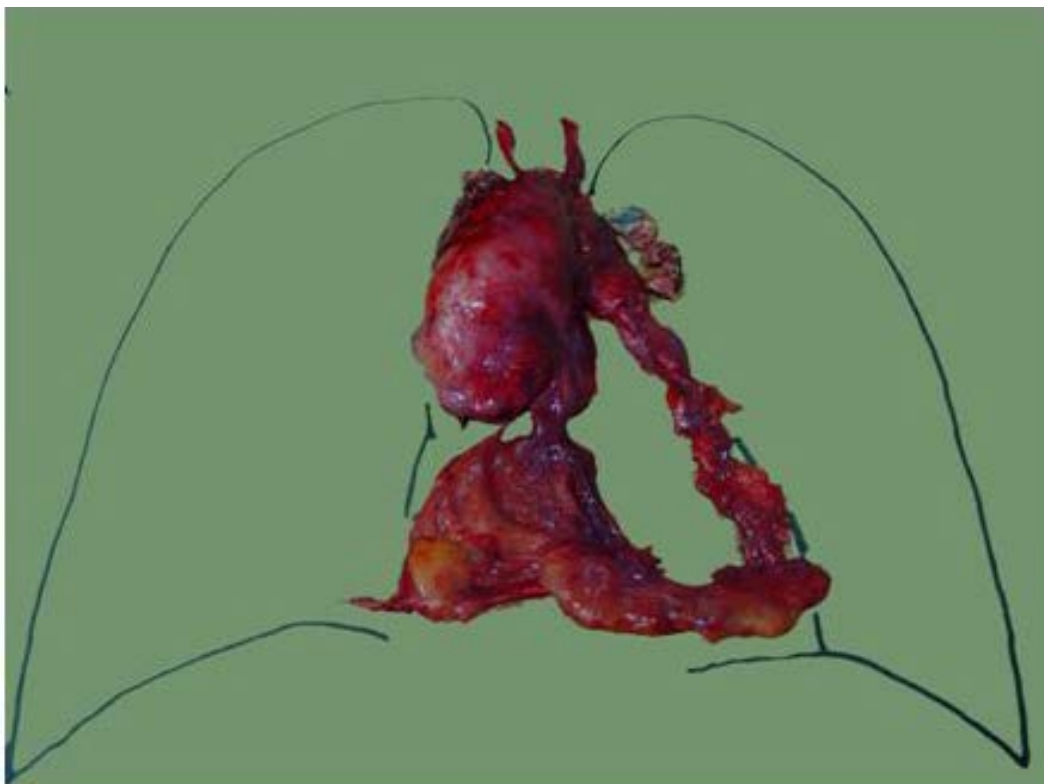
Não existe evidência de qual seria a melhor via de acesso para a timectomia no paciente miastênico. As opções são: via transcervical, esternotomia mediana parcial ou completa, ou por videotoracoscopia<sup>18</sup>. Não há também evidência se a ressecção mais ampliada como a timectomia máxima seja melhor que a timectomia estendida ou a simples<sup>19 - 20</sup>, o que se sabe é somente a existência de tecido tímico ectópico na gordura mediastinal e do pescoço, ou até mesmo em locais mais distantes do organismo<sup>21 - 22</sup>.



**Fig. 1** - Mediastino dissecado antes (A) e após hiperinsuflação pulmonar (B). Cedido do arquivo pessoal da Prof. Dra. Daniele C. Cataneo.



**Fig. 2** - Gordura mediastínica e timo extraídos de um miastênico sem timoma. Cedido do arquivo pessoal da Prof. Dra. Daniele C. Cataneo.



**Fig. 3** - Gordura mediastínica e timo com um timoma no lobo direito extraído de um miastênico. Cedido do arquivo pessoal da Prof. Dra. Daniele C. Cataneo.

A plasmaférese consiste na captação de sangue de uma veia, separação das frações sanguíneas através de filtração por membrana, no caso, é realizada a separação do plasma das células objetivando a exclusão dos anticorpos, e em seguida, o sangue retorna ao paciente com um plasma artificial, que é feito com albumina diluída a 5%, colóides ou cristaloides permitindo a manutenção da euvolumia e do equilíbrio oncótico. O objetivo é a eliminação de 120% do volume plasmático do paciente, o que permite a exclusão de 72% dos componentes plasmáticos. Idealmente, deve-se realizar mais de uma plasmaférese no pré-operatório, haja vista que há anticorpos no interstício que se equilibram com o espaço intravascular ao fim de uma seção de plasmaférese. Retirando-se esses anticorpos, há uma tendência de melhora da função muscular<sup>23 - 24</sup>.

Outra opção de preparo é o uso da imunoglobulina (IG), que possui uma efetividade equivalente a plasmaférese, mas tem indicações e contraindicações diferentes da mesma, de forma que a escolha entre essas modalidades variam conforme as comorbidades do paciente e com a disponibilidade do hospital<sup>8</sup>.

Existe controvérsia com respeito à utilização da plasmaférese no pré-operatório da timentomia, e quem defende sua indicação acredita que diminua o tempo de ventilação mecânica e de estadia em leito de UTI<sup>25</sup>, além de diminuir o risco de crise miastênica no período pós-operatório (PO) precoce<sup>26</sup>. A crise miastênica é a exacerbação da doença, com aumento da fraqueza muscular e comprometimento da musculatura respiratória, e pode ser causada por infecção respiratória, estresse emocional e cirurgia. O tratamento consiste de inibidor da colinesterase e, se não houver melhora, imunoglobulina (IG), plasmaférese e/ou ventilação mecânica. Outro tipo de crise que pode ocorrer no PO é a crise colinérgica, que pode apresentar sintomas semelhantes a crise miastênica. O tratamento da crise colinérgica é feito com atropina, cessação do uso de anticolinesterásico e ventilação mecânica. O uso do edrofônio (droga anticolinesterásica de ação curta) pode distinguir uma crise da outra, pois se houver melhora do quadro com uso dessa medicação, o paciente está em crise miastênica, mas se houver piora ou o quadro não se alterar, o paciente está em crise colinérgica<sup>27</sup>. Porém, o edrofônio não é comercializado no Brasil, o que torna a distinção entre essas duas crises no PO um desafio descomunal ao clínico, pois os tratamentos são antagônicos. Esse é o argumento do uso da plasmaférese no pré-operatório, pois ela poderia reduzir a crise miastênica como causa de fraqueza no PO, o que daria maiores garantias para se tratar a crise colinérgica como principal causa de fraqueza em pacientes que realizaram a plasmaférese no pré-operatório.

A plasmaférese pode apresentar complicações potencialmente fatais, como hematoma cervical e hemopneumotórax<sup>28</sup> e há autores que afirmem que a plasmaférese não altera a crise miastênica, a mortalidade ou o sangramento no PO<sup>25</sup>. Ademais nem todos os hospitais a realizam devido ao custo elevado, chegando a 680 a 1400 dólares<sup>10</sup>. Em nosso serviço seu custo equivale a aproximadamente 1000 dólares somando tanto o material gasto quanto os dias de internação, contrapondo ao custo da IG que chegaria a 2750 dólares se fosse utilizada no preparo pré-operatório.

Assim, é válido realizar-se uma revisão sistemática para testar a efetividade da plasmaférese no pré-operatório da timentomia na MG para responder a pergunta: a plasmaférese no pré-operatório de timentomia na MG reduz as complicações no PO?

*Objetivo*

---

**2. OBJETIVO**

Verificar através de revisão sistemática se a plasmaférese no pré-operatório de timectomia em pacientes miastênicos é efetiva na redução das complicações pós-operatórias.

*Métodos*

---

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 - Critérios para considerar os estudos para esta revisão sistemática

**Tipos de estudos:** estudos experimentais ou observacionais que comparem a evolução pós-operatória de pacientes submetidos a timectomia com e sem plasmaférese no pré-operatório.

**Participantes:** pacientes portadores de MG candidatos à timectomia.

**Intervenção:** tratamento cirúrgico com plasmaférese pré-operatória.

**Controle:** tratamento cirúrgico sem plasmaférese pré-operatória.

**Desfechos avaliados:**

Desfecho primário: crise miastênica.

Desfechos secundários: mortalidade, pneumonia, sangramento, necessidade de ventilação mecânica (VM), tempo de internação hospitalar, tempo de internação em UTI.

Todos esses desfechos foram avaliados no PO durante o tempo de internação hospitalar.

#### 3.2 - Estratégia de busca para identificação dos estudos

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Foi pesquisado também o banco de dados Experimental Clinical Trials (<http://clinicaltrials.gov>) para obter dados de eventuais estudos em andamento.

Os estudos foram avaliados por critérios de seleção, considerados primeiramente pelo título e resumo, identificados na busca inicial, realizados por dois pesquisadores, de forma independente e cega, e num segundo momento a avaliação do texto completo. As divergências sobre os artigos selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso entre todos os autores.

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca no descritor Medical Subject Headings Section (MeSH) do PUBMED/MEDLINE, Web of Science e Cochrane Library: (Myasthenia Gravis or Myasthenia Gravis, Ocular or Ocular Myasthenia



Gravis or Myasthenia Gravis, Generalized or Generalized Myasthenia Gravis) and (Plasmapheresis or Plasmaphereses) and (Thymectomy or Thymectomies). No Embase: ((Myasthenia Gravis) or (Myasthenia Gravis, Ocular) or (Ocular Myasthenia Gravis) or (Myasthenia Gravis, Generalized) or (Generalized Myasthenia). No LILACS: (Myasthenia Gravis or Miastenia Gravis or Miastenia Grave) and (Plasmapheresis or Plasmaféresis or Plasmaferese) and (Thymectomy or Timectomia).

### **3.3 - Seleção dos estudos**

Inicialmente os estudos foram agrupados, e removidos os artigos duplicados. Foram examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes, e recuperados textos na integra dos artigos potencialmente relevantes. Foram examinados os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores (TAR, DCC) agindo de forma independente decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Para resolver quaisquer divergências foi realizada discussão, se isso não resultou em consenso, a opinião do terceiro autor foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

### **3.4 - Extração e gerenciamento de dados**

Foram extraídos detalhes dos estudos elegíveis e resumidos usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão. Este resumo contem as características basais dos participantes, intervenções, inclusão do número de participantes, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento. Dois revisores (TAR, DCC) extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão.

### **3.5 - Avaliação dos riscos de vieses**

Dois autores (TAR, AJMC) avaliaram independentemente o risco de viés de cada estudo e eventuais desacordos seriam resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte. Para a análise de risco de viés dos estudos

experimentais foi utilizada a ferramenta 'Risk of bias' para revisões Cochrane<sup>29</sup>. Para os estudos observacionais foi utilizado a ferramenta Acrobat 1.0.0<sup>30</sup>.

### 3.6 - Quantificação do Efeito da Intervenção

Desfechos dicotômicos foram apresentados como razão de risco com o seu correspondente intervalo de confiança (IC) a 95%. Para os desfechos contínuos foram analisadas as diferenças de média com o correspondente IC a 95%.

### 3.7 - Síntese dos resultados

Para os desfechos com heterogeneidade igual a zero, foi utilizado um modelo de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise<sup>31</sup>. Para os desfechos com heterogeneidade maior que zero foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa Review Manager 5.3. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico. Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ , sendo Q o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando  $I^2 > 75\%$ . Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral<sup>32</sup>, sendo imprópria a realização da metanálise.

### 3.8 - Análise de subgrupos

A- Foi planejado analisar separadamente mulheres jovens com MG há menos de dois anos e homens idosos com doença há mais de dois anos.

B- Também foi planejado fazer análise de subgrupos com doença menos avançada (Osserman II) e doença mais avançada (Osserman III e IV) nos desfechos onde fossem encontrados dois ou mais estudos em cada subgrupo.

### **3.9 - Resumo dos achados, força da recomendação e qualidade da evidência**

Usamos os princípios do sistema GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) para avaliar a força da evidência do desfecho primário e construímos uma tabela de resumo dos achados usando o software GRADE<sup>33</sup>.

### **3.10 - Parecer ético**

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e obteve dispensa de parecer ético, por se tratar de revisão sistemática.

### **3.11 - Registro da revisão**

Esta revisão foi registrada na Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Número de registro: CRD42018094875.

# *Resultados*

---

#### 4. RESULTADOS

Resultados da pesquisa: As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para detecção bibliográfica dos objetivos deste trabalho foram realizadas dia 30/12/2017, fornecendo 384 artigos, colhidos nas bases PUBMED (136), EMBASE (141), Web of Science (86), LILACS (18) e Cochrane (3). Após exclusão manual das duplicatas restaram 313 artigos. Verificou-se, após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, que 303 artigos não se encaixavam no objetivo do trabalho para a leitura completa do texto. Dez estudos foram eleitos para leitura completa de seus textos (fig. 4).

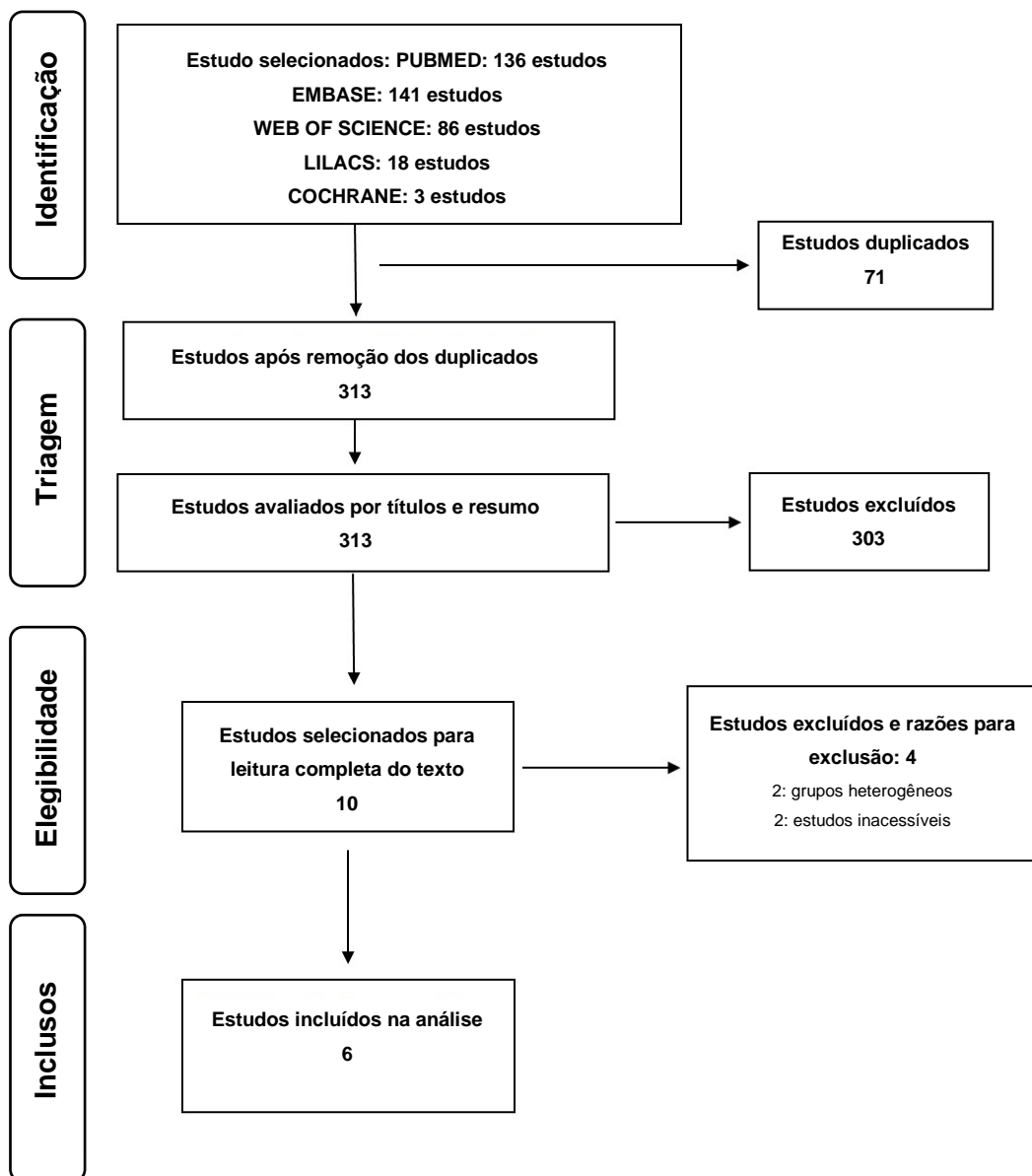


Figura 4. Fluxograma de elegibilidade dos artigos para a metanálise.

Estudos excluídos: quatro estudos foram excluídos, dois deles não foram encontrados apesar de intensa procura: “Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy: initial Results” de Spence et al<sup>34</sup>. Neste artigo são citados 16 participantes, dos quais sete foram submetidos à plasmaférese no pré-operatório e não tiveram complicações. De nove pacientes anteriormente operados sem plasmaférese, houve complicações em dois deles. O outro estudo “It is advisable the realization of plasmapheresis in the preoperative of thymectomy?” de Garcia et al<sup>35</sup>. Neste estudo compararam a evolução de 21 pacientes submetidos a timectomia com plasmaférese no pré-operatório com análise de prontuário de um grupo de 21 pacientes operados no passado sem a plasmaférese no pré-operatório. De acordo com o resumo do artigo, o primeiro grupo apresentou uma diminuição estatística significativa de suporte ventilatório no PO, assim como uma diminuição na necessidade do uso de piridostigmina, se comparado ao segundo. Tentamos adquirir esses artigos através do Programa de Comutação Bibliográfica (Comut), de compra, e por meio de contato com os autores, porém não obtivemos êxito. Outros dois estudos foram excluídos porque um deles comparou os resultados da IG com a plasmaférese no pré-operatório de timectomia<sup>36</sup> e o outro<sup>37</sup> dividiu sua amostra em dois grupos, no grupo I (74 pacientes) foi realizado plasmaférese em todos os pacientes antes da timectomia eletiva, no grupo II (90 pacientes) a plasmaférese foi reservada para pacientes com fatores de risco para ter ventilação mecânica prolongada no pós-operatório, que eram 35 pacientes, sendo que, os outros 55 pacientes desse grupo não receberam plasmaférese, mas esse grupo não foi separado para apresentação dos resultados, assim não foi possível a análise dos desfechos conforme proposto para esta revisão.

Estudos incluídos: seis estudos contemplavam os critérios de inclusão previamente definidos para a pesquisa. Eles envolveram 323 pacientes operados entre 1975 e 2011. Há dois estudos prospectivos randomizados, sendo os outros, caso-controle (Tabela 1).

Tabela 1: Avaliação geral dos estudos

<b>Autor (ano de publicação)</b>	<b>Ivãñez (1994)<sup>38</sup></b>	<b>Seggia (1995)<sup>39</sup></b>	<b>Nagayasu (2005)<sup>40</sup></b>	<b>Kamel (2009)<sup>25</sup></b>	<b>Nishtar (2012)<sup>41</sup></b>	<b>Saeteng (2013)<sup>10</sup></b>
País	Espanha	Brasil	Japão	Egito	Paquistão	Tailândia
Tipo de estudo	ECA	Caso-controle	Caso-controle	ECA	Caso-controle	Caso-controle
Centro (uni/multicêntrico)	Uni	Uni	Uni	Uni	Multi	Uni
Período de estudo (anos)	NI	1984-1993 (PPG) 1975-1983 (NPPG)	1980-1997	2004-2008	2002-2009	2005-2011
Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	12	12	100±41 (PPG) 125±78 (NPPG)	19.8±7.5 (PPG) 18.9±10.2 (NPPG)	12	NI
Participantes (PPG / NPPG)	12 / 12	40 / 40	19 / 32	19 / 16	20 / 27	33 / 53

ECA=ensaio clínico aleatorizado, PPG=grupo com plasmaférese no pré-operatório, NPPG=grupo sem plasmaférese no pré-operatório. NI= não informado.

Participantes e duração dos estudos: os estudos incluíram 115 (35,6%) homens e 208 (64,4%) mulheres. Foram 143 (44,3%) pacientes submetidos à plasmaférese (PPG) no pré-operatório, sendo 50 (35%) homens e 93 (65%) mulheres; e 180 (55,7%) sem tal intervenção (NPPG), sendo 65 (36,1%) homens e 115 (63,9%) mulheres. A idade média dos pacientes PPG foi de 39,5 anos, e dos pacientes do grupo NPPG foi de 36,4 anos. Quatro estudos informaram o número de seções de plasmaférese. Apenas um estudo não informou o tempo de seguimento de pós-operatório, o qual variou, nos estudos informantes, de 12 a 125 meses em média. Todos os estudos estratificaram seus pacientes na classificação de Osserman (Tabela 2).

Tabela 2: Agrupamento dos pacientes conforme classificação de Osseman

Autor(Ano)	-	Iváñez <sup>38</sup> (1994)	Seggia <sup>39</sup> (1995)	Nagayasu <sup>40</sup> (2005)	Kamel <sup>25</sup> (2009)	Nishtar <sup>41</sup> (2012)	Saeteng <sup>10</sup> (2013)
I	PPG	0	0	0	0	0	2 (6%)
IIA		0	0	8 (42,1%)	6 (31,6%)	0	6 (18,2%)
IIB		12 (100%)	19(47,5%)	11 (57,9%)		8 (40%)	21 (63,3%)
III		0	16 (40%)	0	9 (47,4%)	8 (40%)	4 (12,1%)
IV		0	5 (12,5%)	0	4 (21,1%)	4 (20%)	0
I	NPPG	0	0	0	0	0	5 (9,4%)
IIA		0	0	20 (62,5%)	8 (50%)	0	14 (25,9%)
IIB		12 (100%)	18 (45%)	12 (37,5%)		17 (63%)	31 (58,4%)
III		0	20 (50%)	0	6 (37,5%)	5 (18,5%)	3 (5,7%)
IV		0	2 (5%)	0	2 (12,5%)	5 (18,5%)	0

PPG=grupo com plasmaférese no pré-operatório, NPPG=grupo sem plasmaférese no pré-operatório.

Tipo de intervenção: todos os seis estudos compararam a evolução PO de pacientes timectomizados com e sem plasmaférese no pré-operatório.

Tipos de desfecho: dos seis estudos, cinco avaliaram a prevalência de crise miastênica no PO, dois avaliaram o tempo de estadia em Unidade de terapia intensiva (UTI) e de internação, três avaliaram a mortalidade, dois avaliaram o sangramento, três avaliaram a necessidade de VM no PO, cinco avaliaram incidência de pneumonia (Tabela 5).

Riscos de vieses: Para os caso-controle foi realizada análise do risco de vieses pela ferramenta Acrobat 1.0.0 como mostrado na tabela abaixo. O risco geral de viés de cada estudo é o risco atribuído ao domínio com maior risco de viés.



Tabela 3: Risco de vieses nos estudos caso-controle.

<b>Autor (ano de publicação)</b>	<b>Seggia<sup>39</sup> (1995)</b>	<b>Nagayasu<sup>40</sup> (2005)</b>	<b>Nishtar<sup>41</sup> (2012)</b>	<b>Saeteng<sup>10</sup> (2013)</b>
<b>Domínios de vieses</b>				
Confundimento	Baixo	Grave	Baixo	Baixo
Seleção dos participantes	Grave	Crítico	Grave	Grave
Aferição da intervenção	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo
Não recebimento da intervenção atribuída	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Perdas de dados	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Aferição nos desfechos	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo
Relato seletivo dos desfechos	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Risco geral de viés do estudo	Grave	Crítico	Grave	Grave

Para avaliação dos riscos de vieses dos ensaios clínicos aleatorizados foram utilizados os critérios da Colaboração Cochrane para desenvolvimento de revisões sistemáticas de intervenção, como mostrado na tabela 4.

Tabela 4: Avaliação dos riscos de vieses dos ensaios clínicos aleatorizados

<b>Domínio de vieses</b>	<b>Geração da sequência aleatória</b>	<b>Ocultação da alocação</b>	<b>Cegamento de participantes e profissionais</b>	<b>Cegamento de avaliadores de desfecho</b>	<b>Desfechos incompletos</b>	<b>Relato de desfecho seletivo</b>
<b>Autor (ano)</b>						
Ivãñez <sup>38</sup> (1994)	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto
Kamel <sup>25</sup> (2009)	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto

Tabela 5: estudos incluídos e desfechos avaliados.

Autor (ano)	-	Iváñez <sup>38</sup> (1994)	Seggia <sup>39</sup> (1995)	Nagayasu <sup>40</sup> (2005)	Kamel <sup>25</sup> (2009)	Nishtar <sup>41</sup> (2012)	Saeteng <sup>10</sup> (2013)
Numero de pacientes (M, F)	PPG	(3, 9) 42 (16-63)	(17, 23) 33 (11-61)	(6, 13) 42 (20-60)	(8, 11) 24,8±4,2	(8, 12) 51,4	(8, 25) 44,2±11,6
	NPPG	(5, 7) 35,6 (15- 67)	(15, 25) 30 (8-64)	(10, 22) 38 (14-64)	(6, 10) 24,4±5,3	(12, 15) 46,5	(17, 36) 44±15,3
Crise miastênica no PO	PPG	1 (8,3%)	-	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0	1 (3%)
	NPPG	0	-	14 (43,8%)	4 (25%)	9 (33,3%)	0
Mortalidade pós- operatória	PPG	-	-	0	0	-	1 (3%)
	NPPG	-	-	2 (6,3%)	0	-	1 (1,9%)
Pneumonia PO	PPG	0	0	-	0	2 (10%)	1 (3%)
	NPPG	0	13 (32,5%)	-	1 (6,3%)	9 (33,3%)	1 (1,9%)
Sangramento (ml)	PPG	-	-	-	366±67	-	127,3±26,5
	NPPG	-	-	-	343±54	-	91,7±10,5
Uso de corticoide no PO	PPG	8 (66,7%)	-	14 (73,7%)	-	-	-
	NPPG	2 (16,7%)	-	18 (56,3%)	-	-	-
Uso de piridostigmina no PO	PPG	7 (58,3%)	-	11 (57,9%)	-	-	-
	NPPG	7 (58,3%)	-	19 (59,4%)	-	-	-
Necessidade ventilação mecânica PO	PPG	-	0	4 (21,1%)	4 (21,1%)	-	-
	NPPG	-	17 (42,5%)	18 (56,3%)	3 (18,8%)	-	-
Tempo de internação (dias)	PPG	-	42	-	8,1±2,7	4,7	6,1±4,2
	NPPG	-	65	-	10,8±3,2	9	5,2±2,3
Tempo de estadia na UTI (dias)	PPG	Em média: 1,5	½	-	1,4±1,1	-	2,3±1,2
	NPPG		10	-	2,6±1,9	-	0,8±0,2

M= masculino, F= feminino, PPG=grupo com plasmaférese no pré-operatório, NPPG=grupo sem plasmaférese no pré-operatório. DP= desvio padrão.

#### **4.1 - Análise descritiva dos estudos incluídos**

Ivãñez et al<sup>38</sup> em ensaio clínico aleatorizado na Espanha estudaram a utilidade da plasmaférese pré-operatória em pacientes Osserman IIb. Vinte e quatro pacientes, todos operados por esternotomia foram divididos em dois grupos de doze. No grupo A, foi realizado a timectomia sem plasmaférese prévia (NPPG), e no grupo B, foi utilizado plasmaférese (5 a 8 sessões) antes da cirurgia (PPG). Os desfechos estudados foram crise miastênica e pneumonia no PO.

Seggia et al<sup>39</sup> analisaram num estudo retrospectivo no Brasil a plasmaférese como método pré-operatório para a timectomia, avaliando 80 pacientes operados por esternotomia entre 1975 a 1993 e averiguou os dados até um ano após a cirurgia. No grupo 1, 40 indivíduos foram operados de 1975 até 1983, sem preparação pré-operatória (NPPG) e no grupo 2, 40 indivíduos foram operados de 1984 até 1993 com plasmaférese no pré-operatório (PPG). Os desfechos estudados foram tempo de internação, tempo de UTI, necessidade de VM e pneumonia no PO.

Nagayasu et al<sup>40</sup> em estudo retrospectivo no Japão, avaliaram pacientes submetidos a timectomia entre 1980 a 1997, tinham como objetivo avaliar os resultados a curto e longo prazo da plasmaférese no pré-operatório dessa cirurgia. Cinquenta e um pacientes Osserman IIa e IIb foram selecionados, todos operados por esternotomia. No grupo 1, 19 pacientes com sintomas da doença há 33 meses da cirurgia foram tratados com plasmaférese (3,2 sessões em média) antes da timectomia (PPG) e foram avaliados os dados para a pesquisa até 100 meses, em média, após a cirurgia. No grupo 2, 32 pacientes com os sintomas há 66 meses da cirurgia foram operados sem a plasmaférese (NPPG) e tiveram seus dados avaliados até 125 meses, em média, após a cirurgia. Os desfechos estudados foram crise miastênica até um ano após a cirurgia e mortalidade no PO.

Kamel et al<sup>25</sup> em estudo prospectivo randomizado no Egito, estudaram o provável benefício da plasmaférese no pré-operatório de timectomia em pacientes com miastenia gravis generalizada acompanhados de 2004 a 2008, todos operados por esternotomia. Para isso, avaliou 35 pacientes, divididos no grupo I (PPG), que realizou plasmaférese antes da cirurgia (3,1 sessões em média) e tinham os sintomas da miastenia 14,7 meses antes do procedimento, com acompanhamento por até 19,8 meses em média; e o grupo II (NPPG), que realizou a timectomia sem

plasmaférese no pré-operatório tinham os sintomas 16,5 meses antes da timectomia e tiveram acompanhamento médio após a cirurgia de 18,9 meses. Os desfechos estudados foram tempo de internação, perda média de sangue na cirurgia, crise miastênica e pneumonia no PO.

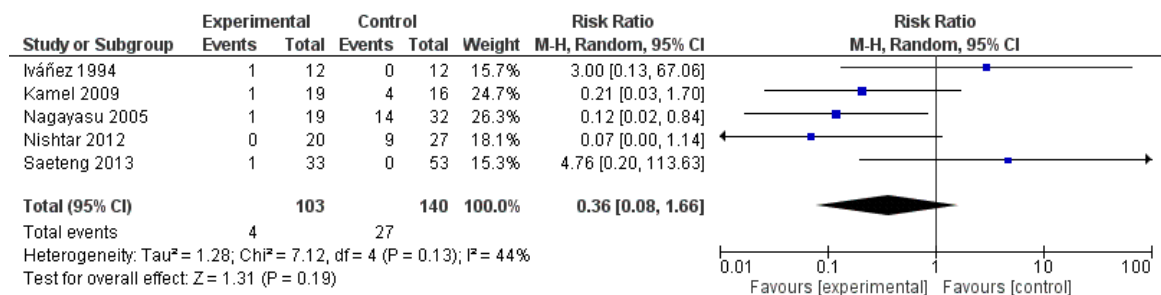
Nishtar et al<sup>41</sup> em estudo retrospectivo no Paquistão, tinham como objetivo principal uma comparação anátomo-radiológica, e como objetivo secundário averiguar os resultados clínicos dos pacientes com miastenia gravis que se submeteram a cirurgia com ou sem plasmaférese no pré-operatório. Foram revistos 47 pacientes operados de 2002 a 2009, todos por esternotomia. No grupo A (NPPG), havia 27 pacientes, os quais não tiveram plasmaférese no pré-operatório, e no grupo B (PPG) foram 20 pacientes, todos submetidos à plasmaférese antes da cirurgia. Os desfechos estudados foram tempo de internação, necessidade de VM, crise miastênica e pneumonia no PO.

Saeteng et al<sup>10</sup> em estudo retrospectivo na Tailândia, tinham como objetivo determinar os resultados peri e pós-operatórios da timectomia feita com ou sem plasmaférese no pré-operatório, avaliando casos entre 2005 a 2011. Nesse artigo, não foi informado o tempo de seguimento após a cirurgia. Foram realizados quatro tipos de abordagem para timectomia: incisão cervical em colar, toracotomia, esternotomia e videotoracoscopia. A plasmaférese foi realizada em apenas em uma sessão num grupo de 33 pacientes (PPG), enquanto que o outro grupo de 53 pacientes (NPPG) não teve preparo pré-operatório. Os desfechos avaliados foram tempo de internação, perda média de sangue na cirurgia, tempo de UTI, crise miastênica, pneumonia, mortalidade no PO.

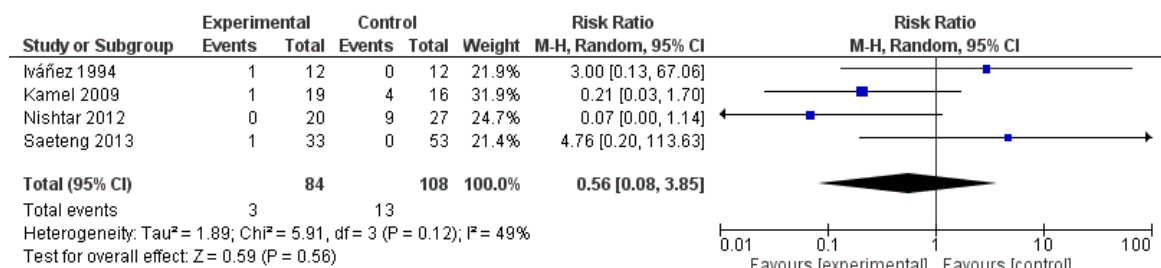
## 4.2 - Efeitos da intervenção:

### 4.2.1 Desfecho primário:

1 - Crise miastênica no PO: cinco estudos envolvendo 243 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório não diminui a crise miastênica no PO (RR 0.36, IC 95% 0.08 a 1.66;  $I^2= 44\%$ ) (fig. 5 a). Como em Nagayasu et al.<sup>40</sup> os pacientes com sintomas miastênicos mais avançados não realizaram a plasmaférese no pré-operatório, foi realizado metanálise sem esse estudo, obtendo-se resultado semelhante (RR 0.56, IC 95% 0.08 a 3.85;  $I^2= 49\%$ ) (fig 5 b).



A



B

Figura 5 - Gráfico de floresta da razão de risco para crise miastênica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram. A - Metanálise aplicando efeito randômico em cinco estudos (RR 0.36, 95% CI 0.08 a 1.66). B - Metanálise aplicando efeito randômico em quatro estudos, sem o estudo de Nagayasu et al.<sup>40</sup> (RR 0.56, 95% CI 0.08 a 3.85).

### 4.2.2 Desfechos secundários:

1 - Mortalidade: três estudos envolvendo 172 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório não altera a mortalidade (RR 0.7, IC 95% 0.11 a 4.62;  $I^2=0\%$ ). (fig. 6)



Figura 6 - Gráfico de floresta da razão de risco para mortalidade dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram: metanálise aplicando-se efeito fixo em três estudos (RR 0.70, IC 95% 0.11 a 4.62).

2 - Pneumonia: cinco estudos envolvendo 272 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório não diminui o risco de pneumonia no PO (RR 0.28, IC 95% 0.07 a 1.09; I<sup>2</sup>= 27%), mas existe tendência da plasmaférese em reduzir esse risco (fig. 7).

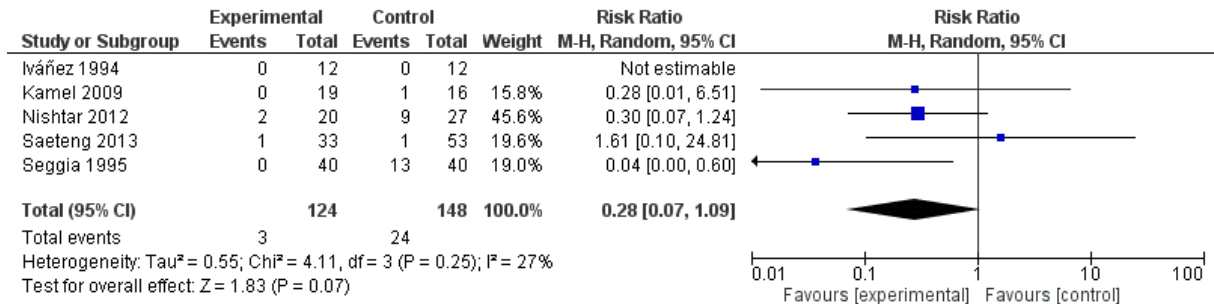


Figura 7 - Gráfico de floresta da razão de risco para pneumonia dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram: metanálise aplicando-se efeito randômico em cinco estudos (RR 0.28, IC 95% 0.07 a 1.09).

3 - Sangramento: dois estudos envolvendo 121 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório aumentou o sangramento nos pacientes submetidos a ela se comparado ao grupo controle (Diferença média 34.34 ml IC 95% 24.93 a 43.75; I<sup>2</sup>=0%). (Fig. 8)

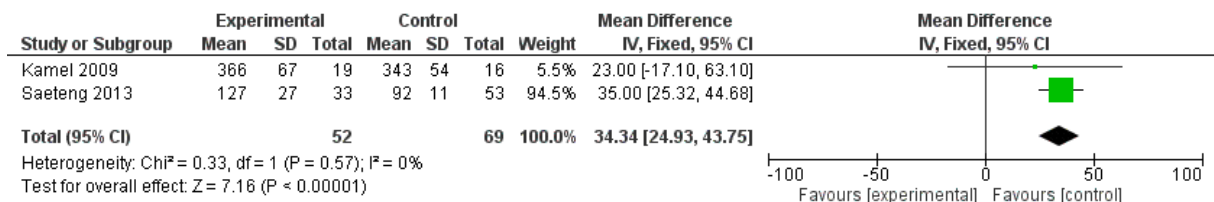


Figura 8 - Gráfico de floresta da diferença media de sangramento: os pacientes que realizaram plasmaférese tiveram sangramento ao redor de 34 ml a mais se comparado aos que não realizaram (DM + 34,34 ml IC 95% 24,93 a 43,75).

4 - Necessidade de VM no PO: três estudos envolvendo 213 pessoas avaliaram esse desfecho. Devido à alta heterogeneidade, a metanálise para esse desfecho foi considerada inapropriada. Em dois estudos a necessidade de ventilação mecânica foi menor no grupo que realizou plasmaférese, mas em um estudo não houve diferença entre eles. (Fig. 9)

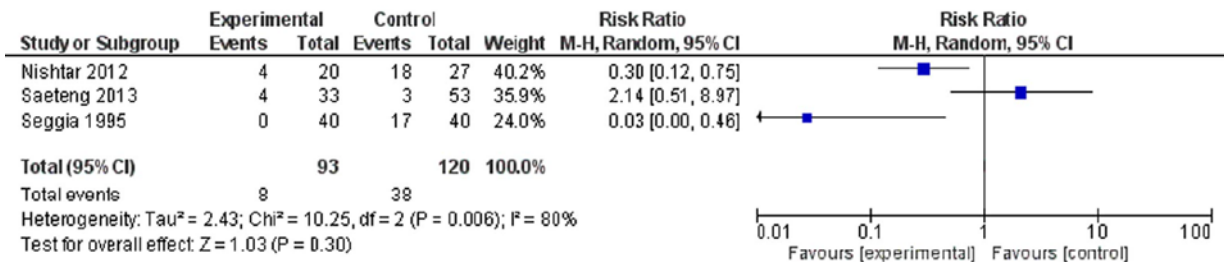


Figura 9 - Gráfico de floresta da razão de risco para necessidade de ventilação mecânica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram. Metanálise não realizada devido a alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>=80%).

5 - Tempo de internação: dois estudos envolvendo 121 pessoas avaliaram esse desfecho. Devido à alta heterogeneidade, a metanálise para esse desfecho foi considerada inapropriada. Em um deles, houve tempo de internação menor nos pacientes que fizeram plasmaférese, mas no outro não houve diferença. (Fig. 10)

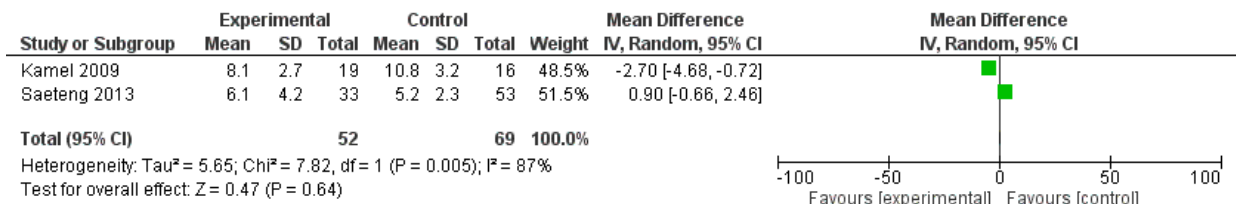


Figura 10 - Gráfico de floresta da diferença média de tempo de internação entre os pacientes que realizaram plasmaférese com os que não realizaram. Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>=87%).

6 - Tempo de UTI: dois estudos envolvendo 121 pessoas avaliaram esse desfecho. Devido à alta heterogeneidade, a metanálise para esse desfecho foi considerada inapropriada. Em um deles, houve tempo de estadia na UTI menor nos pacientes que fizeram plasmaférese, mas no outro não houve diferença. (Fig. 11)

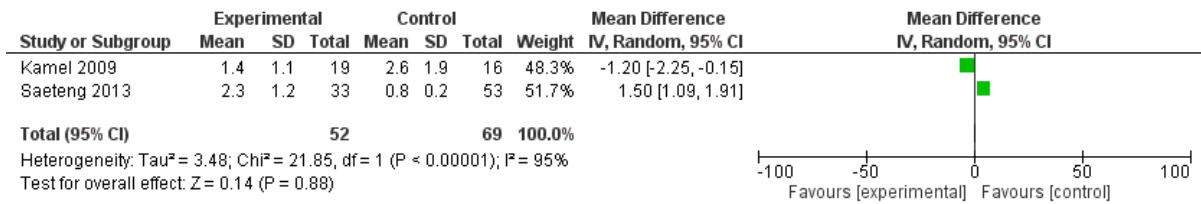


Figura 11 - Gráfico de floresta da diferença média de tempo de estadia na UTI entre os pacientes que realizaram plasmaférese com os que não realizaram. Metanálise não realizada devido à alta heterogeneidade (I<sup>2</sup>=95%).

### 4.3 - Análise de subgrupos:

A- Não foi possível separar mulheres jovens com MG há menos de dois anos e homens idosos com doença há mais de dois anos.

B- Como os estudos não separaram a evolução dos pacientes segundo classificação de Osserman, os subgrupos foram assim divididos:

Subgrupo 1 (doença menos avançada): estudos com 80 a 100% de pacientes no estágio II.

Subgrupo 2 (doença mais avançada): estudos com 40% ou mais de pacientes no estágio III e IV.

1<sup>a</sup> - Crise miastênica no PO no subgrupo 1: três estudos envolvendo 161 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório não diminui a crise miastênica no PO nesse subgrupo (RR 0.93, IC 95% 0.07 a 12.14; I<sup>2</sup>=63%) (fig 12).

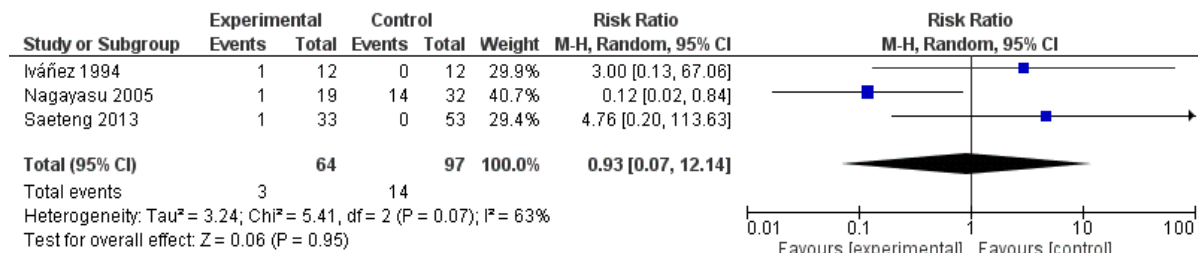


Figura 12 - Gráfico de floresta da razão de risco para crise miastênica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 80% dos pacientes do grupo Osserman II. Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos (RR 0.93, 95% CI 0.07 a 12.14).

1B - Crise miastênica no PO no subgrupo 2: dois estudos envolvendo 82 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório diminui a crise miastênica no PO nesse subgrupo (RR 0.12, IC 95% 0.02 a 0.65; I<sup>2</sup>=63%) (fig 13).



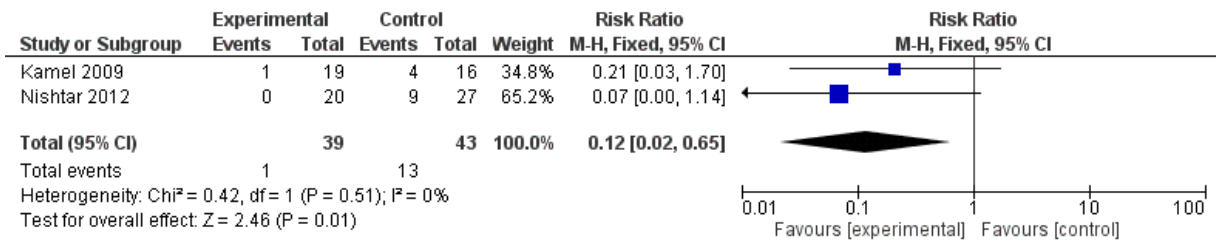


Figura 13 - Gráfico de floresta da razão de risco para crise miastênica no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 40% dos pacientes do grupo Osserman III. Metanálise aplicando efeito fixo em dois estudos (RR 0.12, 95% CI 0.02 a 0,65).

2A - Pneumonia no PO no subgrupo 1: dois estudos envolvendo 110 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório não diminui pneumonia no PO nesse subgrupo (RR 1.61, 0.10 a 24.81). (fig 14)

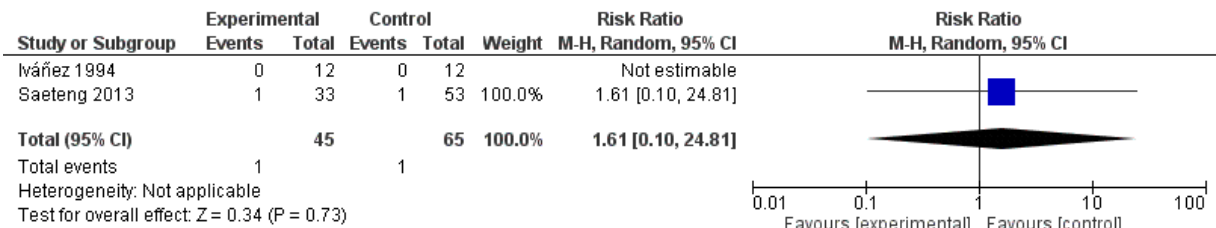


Figura 14 - Gráfico de floresta da razão de risco para pneumonia no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 80% dos pacientes do grupo Osserman II. Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos (RR 0.61, 95% CI 0.10 a 24.81).

2 B - Pneumonia no PO no subgrupo 2: três estudos envolvendo 162 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório diminui a pneumonia no PO nesse subgrupo (RR 0.20, IC 95% 0.06 a 0.7; I<sup>2</sup>=6%). (fig 15)

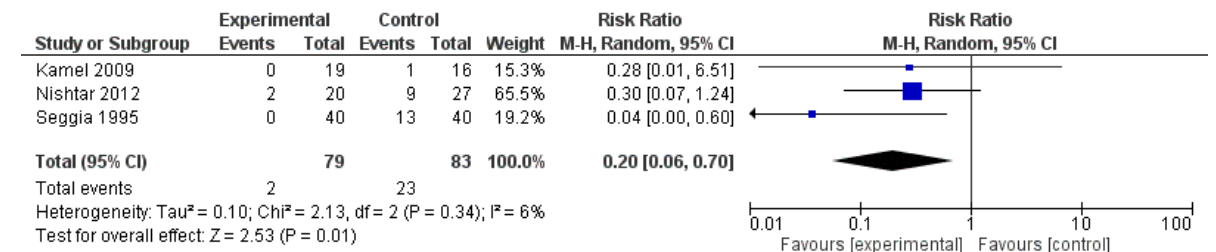


Figura 15 - Gráfico de floresta da razão de risco para pneumonia no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 40% dos pacientes do grupo Osserman III. Metanálise aplicando efeito randômico em três estudos (RR 0.2, 95% CI 0.06 a 0.70).

3 A - Necessidade de VM no PO no subgrupo 1: um estudo envolvendo 86 pessoas avaliaram esse desfecho. Não foi realizada metanálise, pois para esse subgrupo há apenas o estudo de Saeteng et al.<sup>10</sup> em análise (RR 2.14 0.51 a 8.97).

3 B - Necessidade de VM no PO no subgrupo 2: dois estudos envolvendo 127 pessoas avaliaram esse desfecho. A plasmaférese no pré-operatório não diminui a necessidade de VM no PO nesse subgrupo (RR 0.12, IC 95% 0.01 a 1.69; I<sup>2</sup>=71%) (fig 16).

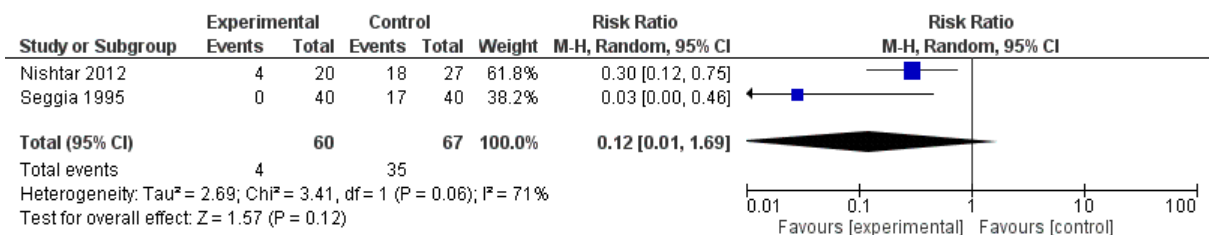


Figura 16. Gráfico de floresta da razão de risco para necessidade de VM no PO dos pacientes que realizaram plasmaférese quando comparados aos que não fizeram no subgrupo com mais de 40% dos pacientes do grupo Osserman III. Metanálise aplicando efeito randômico em dois estudos (RR 0.12, 95% CI 0.01 a 1.69).

#### 4.4 - Avaliação da qualidade da evidência e força da recomendação:

A graduação da qualidade da evidência e força da recomendação do desfecho primário encontra-se na tabela 6.

Tabela 6: Resumo do desfecho primário na tabela GRADE

<b>Uso da plasmaférese comparado ao não uso da plasmaférese no pré-operatório de timectomia nos pacientes com miastenia gravis.</b>					
<b>Paciente ou população: timectomia em pacientes com miastenia gravis</b>					
<b>Cenário: hospital</b>					
<b>Intervenção: uso da plasmaférese</b>					
<b>Comparação: não uso da plasmaférese</b>					
Desfechos	Risco comparativo ilustrativo* (95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco Assumido	Risco correspondente			
	[NPPG]	[PPG]			
<b>Crise miastênica no PO</b>  [seguimento ≥ 12 meses]	<b>População de baixo risco subgrupo 1 (Osserman II)</b>		<b>RR 0,93 (0,07 a 12,14)</b>	161 (3)	⊕⊕⊖⊖ <b>baixo</b> <sup>1,2</sup>
	144 por 1000	134 por 1000 (10 a 1748)			
	<b>População de alto risco subgrupo 2 (Osserman III e IV)</b>		<b>RR 0,12 (0,02 a 0,65)</b>	82 (2)	⊕⊕⊖⊖ <b>baixo</b> <sup>1,2</sup>
	302 por 1000	36 por 1000 (6 a 196)			
* O risco correspondente (e seu intervalo de confiança de 95%) baseia-se no risco assumido do grupo controle e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%). <b>IC:</b> intervalo de confiança; <b>RR:</b> Risco relativo; <b>PO:</b> pós-operatório; <b>PPG:</b> grupo com plasmaférese no pré-operatório; <b>NPPG:</b> grupo sem plasmaférese no pré-operatório					
Notas de qualidade da evidência do GRADE Working Group <b>Qualidade alta:</b> É improvável que pesquisas posteriores mudem nossa confiança na estimativa do efeito. <b>Qualidade moderada:</b> Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa. <b>Qualidade baixa:</b> É provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e possam alterar a estimativa. <b>Qualidade muito baixa:</b> Estamos muito incertos sobre a estimativa.					

## Notas de rodapé:

- 1- estudos observacionais rebaixados devido a maioria deles apresentar risco geral de viés grave ou crítico.
- 2- estudos experimentais rebaixados devidos apresentarem na maioria dos domínios risco incerto de viés.

*Discussão*

---

## 5. DISCUSSÃO

O uso da plasmaférese no pré-operatório de timectomia para tratamento da MG não é um consenso na literatura. Muitos autores afirmam que a diminuição dos auto anticorpos na circulação pela plasmaférese acarreta em melhores resultados PO, no que tange a ocorrência de crise miastênica e outras complicações<sup>40</sup>. Além disso, a realização da plasmaférese no pré-operatório poderia ajudar no diagnóstico diferencial entre crise miastênica e crise colinérgica no PO, pois como as duas têm sintomas semelhantes e tratamentos antagônicos, a probabilidade de ser crise miastênica ficaria reduzida desde que a plasmaférese fosse realizada no pré-operatório<sup>27</sup>. Já outros autores destacam que a plasmaférese é de elevado custo e não resulta em melhora efetiva desses parâmetros, além de apresentar complicações que podem representar ameaça a vida, tanto pelo procedimento em si como pelo implante de mais um cateter venoso central para realização do procedimento. As possíveis complicações citadas pelos autores são: hipotensão, reação vaso vago, náusea, vômito, câimbras musculares, urticária, distúrbios metabólicos, hemopneumotórax, bacteremia relacionada ao cateter e hematoma cervical<sup>28</sup>. As complicações encontradas nesta revisão foram citadas por apenas dois autores: um deles<sup>38</sup> relatou hipotensão, coagulopatia, infecção, complicações do cateter, hipertermia, hipotermia, hipocalcemia, urticária e insuficiência renal aguda, e outro<sup>10</sup> somente um caso de complicação do cateter. Em nosso serviço, já tivemos complicações relacionadas ao cateter, como tromboembolismo pulmonar no momento da retirada do cateter e hemorragia no PO, provavelmente devido a infusão inadvertida da heparina colocada no cateter para evitar a sua obstrução.

Cinco dos seis estudos incluídos avaliaram a crise miastênica no PO, mas apenas um estudo isolado demonstrou a efetividade da plasmaférese na redução da mesma<sup>40</sup>. Nos demais estudos não houve diferença entre os dois grupos. Nota-se que a plasmaférese, de acordo com a metanálise, não diminuiu o risco de crise miastênica no PO, mas observou-se uma tendência para tal, mas isso se deve basicamente ao único estudo que mostrou que a plasmaférese é efetiva na redução das crises miastênicas<sup>40</sup>, sendo, portanto, essa hipótese suportada por apenas um estudo, no qual a plasmaférese foi utilizada nos melhores pacientes, isto é, nos que

tinham sintomas há menos tempo, por isso fizemos um teste de sensibilidade retirando esse estudo e obtendo com isso uma combinação com a razão de risco aproximando-se mais ainda da linha de nulidade. Já na análise de subgrupos com pacientes com doença mais avançada, observa-se um efeito protetor da plasmaférese, que reduz o risco de crise miastênica nesses pacientes. Mas o mesmo não é observado no subgrupo de pacientes com doença menos avançada, onde a plasmaférese não altera o risco de crise miastênica.

A plasmaférese não reduziu pneumonia no PO, mas observou-se uma tendência a proteção quanto a ocorrência de pneumonia. Alguns autores sugerem que deveria ocorrer um maior número de infecções após a plasmaférese devido à diminuição da concentração de anticorpos no organismo, inclusive dos anticorpos contra os microrganismos<sup>42</sup>. Somente um estudo isolado<sup>39</sup> mostrou que a pneumonia ocorria com maior frequência nos pacientes que não realizavam plasmaférese, enquanto que nos outros estudos não havia diferença entre os dois grupos. Na literatura não há estudos prospectivos sobre a frequência ou gravidade de qualquer infecção ligada a MG antes ou após a timectomia<sup>43</sup>. A provável causa para a tendência observada de proteção a pneumonia no grupo que realiza plasmaférese poderia ser devido à melhora na mecânica ventilatória desses pacientes no PO, mas não encontramos na literatura nenhum estudo que comprovasse essa informação. O que corrobora com essa informação é o fato da metanálise dos estudos com mais pacientes do grupo Osserman III apresentar a plasmaférese como efeito protetor na ocorrência desse desfecho, reduzindo o risco de pneumonia no PO nesses pacientes.

Sobre a perda sanguínea média na cirurgia, vemos um aumento significativo no grupo submetido à plasmaférese. Somente dois estudos apresentaram esse desfecho, e esse resultado foi conseguido somente por um dos estudos<sup>10</sup>, que apresentou peso muito alto na metanálise. O maior sangramento nos pacientes do grupo PPG poderia ser explicado pelo uso de anticoagulantes, que são utilizados na plasmaférese, como o citrato de sódio<sup>28</sup>, porém os pacientes que não realizaram a plasmaférese perderam 34 ml de sangue a menos dos que a realizaram, que é uma quantidade insignificante para o equilíbrio hemodinâmico, não apresentando, em teoria, significância clínica.

Para alguns desfechos como tempo de VM, tempo de internação em UTI e hospitalar, não foi possível realizar a metanálise devido a alta heterogeneidade entre os estudos. Nishtar et al<sup>41</sup> e Seggia et al<sup>39</sup> mostraram que a plasmaférese diminuiu a necessidade de ventilação mecânica, porém para Saeteng et al<sup>10</sup> não houve diferença entre os grupos. Segundo Kamel et al<sup>25</sup>, a plasmaférese diminuiu o tempo de internação e de UTI no PO, enquanto Saeteng et al<sup>10</sup> não viram diferença no tempo de internação, mas sim um aumento do tempo de UTI nos que fizeram a plasmaférese. Em relação à necessidade de ventilação mecânica no subgrupo de pacientes com doença mais avançada foi visto que a plasmaférese não muda esse desfecho quando são combinados os dois estudos que o avaliaram, mas a análise isolada de cada um deles mostra um risco menor para aqueles que realizaram a plasmaférese. Entretanto, vale destacar que a heterogeneidade entre esses dois estudos foi extremamente elevada.

El-Bawab et al.<sup>37</sup> trazem uma alternativa interessante ao realizarem um estudo retrospectivo em que avaliaram dois protocolos. No grupo I era aplicado o protocolo “rotina”, em que todos os pacientes realizaram plasmaférese no pré-operatório. No grupo II era aplicado o protocolo “uso seletivo da plasmaférese”, em que apenas parte desse grupo fazia a plasmaférese, que era reservado a alguns pacientes com fatores de risco para ter ventilação mecânica prolongada no PO. Para avaliar quais pacientes do grupo II teriam esses fatores de risco, eles foram estratificados por dados de espirometria, conforme protocolo de Naguib et al<sup>44</sup>. El-Bawab et al.<sup>37</sup> não encontraram diferença estatística no que tange ao tempo de ventilação mecânica ou tempo de internação em UTI ou hospitalar, e encontraram menos complicações referentes a plasmaférese no grupo onde esta foi seletiva.

A maioria dos estudos desta revisão é do tipo caso-controle, sendo sujeitos a alto risco de viés. Porém algumas características desses estudos podem diminuir esse risco, como o fato de demonstrar que o grupo controle seja selecionado da mesma população do grupo que se estuda a intervenção. Os outros estudos podem ter vieses de seleção. Em um estudo<sup>10</sup> o grupo PPG foi composto por pacientes que tinham mais crise miastênica antes da cirurgia do que os pacientes do grupo NPPG, em outro<sup>41</sup> foram selecionados para o grupo PPG aqueles que tinham maiores riscos de VM prolongada no PO. No estudo de Nagayasu et al<sup>40</sup>, o grupo NPPG era composto por pacientes que se negaram a

realizar a plasmaférese ou que teriam contraindicação a tal, como vigência de infecção ou uso de anticoagulantes, além disso, observamos que o grupo PPG foi composto por pacientes com sintomas há menos tempo do que do grupo NPPG, o que representa um viés de seleção crítico ao estudo. O estudo de Seggia et al<sup>39</sup> apresentou grupos heterogêneos pois foram acompanhados em décadas diferentes. Além disso, ainda encontramos uma heterogeneidade importante no número de sessões de plasmaféreses dentre os estudos desta revisão. Porém, o fato de a maioria deles serem retrospectivos, há a diminuição do viés de detecção, pois os desfechos são retirados de prontuários já escritos previamente. Nos dois estudos experimentais<sup>25 - 38</sup> os autores não se preocuparam com a descrição do método de randomização e não informaram se havia cegamento dos participantes ou dos avaliadores.

A dificuldade da randomização e da realização de estudos duplo-cegos em pacientes cirúrgicos já foi amplamente debatida na literatura. Apesar de encontrarmos vieses nessa revisão, as interpretações finais dos resultados por ela estudados devem ser levadas em consideração pelo médico, já que é a melhor evidência até o presente sobre os desfechos abordados.



*Conclusões*

---

## **6. CONCLUSÕES**

A plasmaférese pode reduzir a crise miastênica no pós-operatório de timectomia em pacientes com doença mais avançada (Osserman III e IV), mas pode fazer pouca ou nenhuma diferença nos pacientes com doença menos avançada (Osserman II).

### **6.1 - Implicações para a Pesquisa**

Mais ensaios clínicos de boa qualidade devem ser realizados para se chegar a conclusão se devemos ou não realizar a plasmaférese no PO de timectomia no paciente miastênico.

### **6.2 - Implicações para a Prática no HC-FMB-UNESP**

A timectomia no paciente miastênico poderia ser feita sem a realização de plasmaférese no pré-operatório, portanto, pelas evidências até agora somente comprovadas por estudos com baixo nível de evidências, é prudente a realização da plasmaférese nos casos de doença mais avançada (Osserman III e IV).

## *Referências*

---

## 7. REFERÊNCIAS

1. Marsteller, H.B. The first American case of myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 1988;45:185-187.
2. Pascuzzi, R.M. The history of myasthenia gravis. *Neurol. Clin.* 1994;12:231-242.
3. Keeseey, J.C. "Crisis" in myasthenia gravis: na historical perspective. *Muscle Nerve.* 2002;26:1–3.
4. Walker, M.B. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proc. R. Soc. Med.* 1935;28:759–761.
5. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *J Thorac Surg.* 1944;13:316-39.
6. Drachman DB. Myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2016;36:419-24.
7. Kearsey C, Fernando P, D'Costa D, Ferdinand P. The use of the ice pack test in myasthenia gravis. *JRSM Short Rep.* 2010;1:14.
8. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et. al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016;87:419-25.
9. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994;330:1797-810.
10. Saeteng S, Tantraworasin A, Siwachat S, Lertprasertsuke N, Euathrongchit J, Wannasopha Y. Preoperative plasmapheresis for thymectomy in myasthenia gravis patient: is it necessary? *ISRN Neurol.* 2013;2013:1-6. article ID 238783.
11. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006;116:2843-54.
12. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun.* 2014;52:90-100.

13. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA*. 1941;117:1529-33.
14. Ruiz Jr RL, Reibschied SM, Cataneo AJM, Rezende LAL. Resultado da timectomia ampliada no tratamento de pacientes com Miastenia gravis. *J Bras Pneumol*. 2004;30:115-20.
15. Cataneo AJM, Felisberto Jr G, Cataneo DC, Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis – systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018. (aceito para publicação)
16. Cataneo AJM, Rezende LAL. Diagnóstico e tratamento da miastenia gravis. *Bol Pneumol Paul*. 2005;27:5-8.
17. Cataneo DC, Cataneo AJM. Cirurgia do timo. In: *Pneumologia – Atualização e Reciclagem*. 8ed. Elsevier. 2009, p. 523-540.
18. Mack MJ, Landreneau RD, Yim AP, Hazelrigg SR, Scruggs GR. Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:1352-60.
19. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;85:552-63.
20. Pego-Fernandes PM, Campos JRM, Jatene FB, Marchhiori P, Suso FV, Oliveira SA. Thymectomy by partial sternotomy for the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:204-8.
21. Masaoka A, Monden Y, Seike Y, Tanioka T, Kagotani K. Reoperation after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Neurology*. 1982;32:83-5.
22. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:853-9.
23. Yeh JH, Chen WH, Huang KM, Chiu HC. Prethymectomy plasmapheresis in myasthenia gravis. *J Clin Apheresis*. 2005;20:217-21.

24. Youngblood SC, Deng Y, Chen A, Collard CD. Perioperative Therapeutic Plasmapheresis. *Anesthesiology*. 2013; 118:722-8.
25. Kamel A, Essa M. Effectiveness of prethymectomy plasmapheresis on the short-term outcome of non-thymomatous generalized Myasthenia gravis. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2009;46:161-8.
26. Pinching AJ, Peters DK, Davis JN. Plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet*. 1977;1:428-9.
27. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:17-22.
28. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: a recent assessment. *J Clin Apheresis*. 1994;9:1-5.
29. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Jun 2017]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.
30. Cochrane Method Bias Group and Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group. A Cochrane risk of bias assessment tool: for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI) version 1.0.0 [Internet]. Bethesda; 2014 [citado 28 Maio 2018]. Disponível em: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/read-more/>.
31. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst*. 1959;22:719-48.
32. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [citado 27 Jun 2017]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.

33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE working group. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
34. Spence PA, Morin JE, Katz M. Role of plasmapheresis in preparing myasthenic patients for thymectomy: initial results. *Can J Surg*. 1984;27:303-5.
35. Garcia S, Lopez Hernandez MA. It is advisable the realization of plasmapheresis in the preoperative of thymectomy? *Med Interna Mex*. 1997;13:30-3.
36. Alipour-Faz A, Shojaei M, Peyvandi H, Ramzi D, Oroei M, Ghadiri F, et al. A comparison between IVIG and plasma Exchange as preparations before thymectomy in myasthenia gravis patients. *Acta Neurol Belg*. 2017;117:245-9.
37. El-Bawab H, Hajjar W, Rafay M, Bamousa A, Khalil A, Al-Kattan K. Plasmapheresis before thymectomy in myasthenia gravis: routine versus selective protocols. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:392-7.
38. Iváñez V, Díez-Tejedor E, Lara M, Barreiro P. Usefulness of plasmapheresis before thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Neurologia*. 1994;9:277-81.
39. Seggia JCB, Abreu P, Takatani M. Plasmapheresis as preparatory method for thymectomy in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53:411-5.
40. Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, Ide N, Hashizume S, Nomura M, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53:2-7.
41. Nishtar T, Baseer A, Bilal A, Imran M, Kalimullah M. Comparison of CT and pathologic findings & clinical outcome after thymectomy with or without plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Med Sci*. 2012;20:82-6.
42. Guptill JT, Juel VC, Massey JM, Anderson AC, Chopra M, Yi JS, et al. Effect of therapeutic plasma exchange on immunoglobulins in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2016;49:472-9.

43. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol.* 2018;265:1251-8.
44. Naguib M, El Dawlaty A, Ashour M, Bamgboye E. Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anaesth.* 1996;43:1006-13.