



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

GILMAR FELISBERTO JUNIOR

**TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPARADO AO
TRATAMENTO CLÍNICO NA MIASTENIA GRAVIS –
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

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

Orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

Co-orientadora: Prof^a Adjunta Daniele Cristina Cataneo

Co-orientador: Prof. Assistente Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho

Botucatu

2015

GILMAR FELISBERTO JUNIOR

**TRATAMENTO CIRÚRGICO COMPARADO AO
TRATAMENTO CLÍNICO NA MIASTENIA GRAVIS –
REVISÃO SITEMÁTICA E METANÁLISE.**

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

Orientador: Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo

Co-orientadora: Prof^a Adjunta Daniele Cristina Cataneo

Co-orientador: Prof. Assistente Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho

Botucatu

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Felisberto Junior, Gilmar.

Tratamento cirúrgico comparado ao tratamento clínico na miastenia gravis: revisão sistemática e metanálise / Gilmar Felisberto Junior. - Botucatu, 2015

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

Orientador: Antônio José Maria Cataneo

Coorientador: Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho

Capes: 40102050

1. Miastenia grave - Tratamento. 2. Tratamento cirúrgico. 3. Sistema imune. 4. Timo - Cirurgia.

Palavras-chave: Miastenia gravis; Timectomia; Tratamento clínico.

DEDICATÓRIA

À **Deus**, por sempre me guiar e me capacitar.

Aos meus pais, **Terezinha** e **Gilmar**. Sem o esforço de vocês nada disso seria possível.

À minha esposa **Renata**, meu porto seguro. Muito obrigado por me ajudar e me apoiar em todos os momentos e por sustentar nosso lar durante minhas ausências. Amo você.

À minha pequena filha **Rebeca** que mal chegou a esse mundo mas já é grande fonte de inspiração. Tudo isso é por você.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo** pela oportunidade em realizar esse trabalho e por tudo o que tem me ensinado. O senhor sempre será uma referência para mim.

À **Profª Adjunta Daniele Cristina Cataneo** por ter me acolhido como residente e por tudo o que me ensinou. Sou eternamente grato.

À **Profª Dra. Erica Nishida Hasimoto** pela amizade, oportunidade de convívio e ensinamentos. Mesmo após a residência você continua me instruindo. Muito obrigado por tudo.

Ao **Prof. Dr. Raul Lopes Ruiz Junior** pelo companheirismo e amizade cultivados durante minha residência e que seguirão por toda minha vida.

Ao **Prof. Dr. Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho** pelo apoio e orientações.

Ao amigo e colega de trabalho **Prof. Dr. Cláudio José Rubira** por sempre me incentivar e me auxiliar no início de minha carreira profissional.

Ao **Prof. Dr. Luiz Antônio de Lima Rezende** e ao **Prof. Dr. Arthur Oscar Schelp** pela participação em minha banca de qualificação e pelos apontamentos que enriqueceram este trabalho.

À bibliotecária **Marluci Betini** pelo carinho e grande disposição com que me ajudou a elaborar as estratégias de buscas. Minha eterna gratidão.

À bibliotecária **Rosemeire Aparecida Vicente**, pela ajuda fundamental na

elaboração das referências desta dissertação.

*À secretária do Programa de Pós Graduação em Bases Gerais da Cirurgia, **Márcia Fonseca Piagentini Cruz** por toda atenção, ajuda e orientações dadas durante todo o curso.*

*À todos os funcionários do Departamento de Cirurgia e Ortopedia e, em especial à **Solange Aparecida de Albuquerque Clara, Roberta Ribeiro Magro e Carlos Luiz Miguel** por todo auxílio não somente durante a execução deste trabalho mas também nos anos em que fui residente. Não tenho palavras para agradecê-las.*

À todos os funcionários da enfermaria da cirurgia torácica da Faculdade de Medicina de Botucatu que direta e indiretamente me ajudaram a conquistar esse objetivo.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” pela forma amigável com que me recebeu e por todo crescimento profissional e pessoal que me proporcionou.

EPÍGRAFE

“O propósito da educação não é encher as nossas mentes, mas abri-las. Quanto mais conhecimento obtemos, mais compreendemos o quanto não sabemos”

Hal Urban

Resumo

RESUMO

Introdução: A miastenia gravis é uma doença que afeta a junção neuromuscular e leva a fraqueza da musculatura esquelética. O tratamento atual pode ser clínico ou cirúrgico através da ressecção completa do timo. **Objetivo:** Comparar, através de uma revisão sistemática da literatura, os resultados do tratamento cirúrgico e clínico da miastenia gravis. **Métodos:** Foi realizada uma busca nos principais bancos de dados a fim de encontrar ensaios clínicos randomizados que comparassem as duas modalidades terapêuticas. Como não existem estudos dessa categoria, foram selecionados aqueles com menor nível de evidência e que continham as duas intervenções, com pelo menos 10 pacientes em cada braço do estudo. A análise estatística foi feita com software StatsDirect, versão 3.0.121. **Resultados:** A busca encontrou 592 artigos na base Medline, 1925 artigos na base Embase e 204 artigos na base Lilacs. Após a exclusão dos estudos duplicados, 51 artigos foram analisados integralmente e nove foram selecionados para esta revisão. O número total de pacientes avaliados foi de 3.211. A mortalidade nos grupos cirúrgico e clínico foram respectivamente de 7 e 19%, com diferença estatística significativa. A taxa de remissão nos grupos foi de 17% para o grupo cirúrgico e de 13% para o clínico, sem significância estatística. Para o desfecho melhora, o grupo cirúrgico apresentou uma taxa de 23% e o clínico de 29%, também sem diferença estatística. **Conclusões:** Apesar da baixa evidência disponível, a timectomia pode ser considerada uma opção terapêutica na miastenia gravis, com menores índices de mortalidade e taxas de remissão e controle semelhantes ao tratamento clínico.

Palavras chaves: miastenia gravis, timectomia, tratamento clínico.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis is a disease that affects the neuromuscular junction and leads to weakness of the skeletal muscles. Current treatment is guided by the clinical and surgical conduction through the complete resection of the thymus. **Objective:** Compare, through a systematic review, the results of surgical and medical treatment of myasthenia gravis. **Methods:** A search was conducted in major databases to find randomized controlled trials that compared the two treatment modalities. As there are no studies that category, were selected studies with a lower level of evidence and that contained both interventions and at least 10 patients in each arm of the study. Statistical analysis was performed with StatsDirect version 3.0.121 software. **Results:** The search found 592 articles in Medline, 1925 articles in the Embase and 204 articles in the Lilacs. After exclusion of duplicate studies, 51 articles were fully analyzed and nine were selected for this review. The total number of patients was 3,211. The mortality in the surgical and medical groups were respectively 7 and 19%, with significant differences. The remission rate in both groups was 17% for the surgical group and 13% for clinical, without statistical significance. To improve the outcome, the surgical group had a rate of 23% and 29% of the clinical, also no statistical difference. **Conclusion:** Despite the low available evidence, thymectomy may be considered a therapeutic option in myasthenia gravis, with lower rates of mortality and rates of remission and control similar to clinical treatment

Keywords: myasthenia gravis, thymectomy, clinical treatment.

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolo

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO

MG – Miastenia gravis

MGFA – Myasthenia gravis foundation of América

Anti-AchR – Anticorpo anti-receptores de acetilcolina

AchR – Receptor de acetilcolina

MuSK – Muscle-specific kinase

LRP4 – Lipoprotein-related protein 4

HLA – Human leukocyte antigens

RNA – Ácido ribonucleico

UNESP – Universidade Estadual Paulista

ECR – Ensaio clínico randomizado

MEDLINE – Medlars on line

EMBASE – Excerpta medica database

LILACS – Literatura latino-americana e do Caribe em ciências da saúde

GFJ – Gilmar Felisberto Junior

AJMC – Antônio José Maria Cataneo

DCC – Daniele Cristina Cataneo

IC – Intervalo de confiança

I² – Teste de heterogeneidade

Q – Qui-quadrado

df – degree of freedom

% - Porcentagem

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Classificação de Osserman	19
Tabela II - Classificação da MGFA	19
Tabela III – Características dos estudos selecionados	36
Tabela IV – Classificação da MG segundo Osserman e MGFA	37

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura I – Fluxograma da seleção dos artigos.....	31
Figura II – Classificação da MG segundo Osserman	37
Figura III – Classificação da MG segundo a MGFA.....	38
Figura IV – Gráficos de floresta para a mortalidade cirúrgica e clínica.....	39
Figura V – Interpretação da metanálise para o desfecho mortalidade	40
Figura VI – Gráficos de floresta para a remissão cirúrgica	42
Figura VII – Interpretação da metanálise para o desfecho remissão.....	43
Figura VIII – Gráfico de floresta para a melhora cirúrgica e clínica	45
Figura IX – Interpretação da metanálise para o desfecho melhora	46

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

Introdução	18
Objetivo	27
Método	29
Tipos de estudos	29
Tipos de intervenção	29
Desfechos avaliados	29
Estratégia de busca	30
Seleção dos estudos	30
Extração dos dados	32
Análise de subgrupo	32
Análise estatística	32
Resultados	35
Casuística	35
Mortalidade	38
Remissão	41
Análise de subgrupos	47
Discussão	49
Conclusão	52
Referências	56
Anexo	61
Apêndice I	63

Introdução

Introdução

A Miastenia gravis (MG) é uma doença autoimune que leva a fraqueza e fadiga muscular. O primeiro relato conhecido da MG foi feito em 1664 por um cronista da Virgínea ao descrever o caso de um nativo norte-americano que se encontrava com tanta fraqueza que não podia sustentar suas pálpebras abertas (CONTI-FINE *et al.* 2006). Já a descrição moderna da MG foi feita no final do século 19, momento em que o termo miastenia gravis surgiu através da união das palavras gregas para músculo e fraqueza (miastenia) e do adjetivo latino gravis que significa severo (PASCUZZI *et al.* 1994).

Na medida em que a doença afeta a junção neuromuscular causando fraqueza flutuante da musculatura esquelética, há piora dos sintomas durante movimentos repetitivos e melhora da força com repouso. Alguns grupos musculares são mais suscetíveis, fazendo com que as manifestações clínicas iniciais sigam na maioria dos casos, um padrão. Cerca de 90% dos pacientes apresentam inicialmente ptose palpebral e diplopia. Isso se deve ao comprometimento da musculatura extraocular e do músculo elevador da pálpebra. Cinco a 10% dos casos apresentam, inicialmente, fraqueza dos demais músculos da face. Nesse grupo de doentes, pode ocorrer disfagia alta, principalmente após o uso da voz. No tronco, o músculo mais afetado é o eretor da espinha, mas nos casos mais avançados pode haver déficit de todos os grupamentos musculares incluindo o diafragma, músculos intercostais, parede abdominal e os músculos esfinterianos. Nos membros, o comprometimento é mais comum na região proximal, pode ser assimétrico e raramente é o início do quadro clínico.

A progressão da doença ocorre, geralmente, de modo insidioso e segue em sentido craniocaudal. Pacientes com doença generalizada não conseguem sustentar a cabeça, tem dificuldades para deglutir, respirar e

até para reter flatus, devido à fraqueza esfíncteriana. Cronicamente, alguns músculos podem apresentar algum grau de atrofia. Os músculos lisos e o miocárdio não são afetados. Também não há alteração dos reflexos tendíneos (QUEROL 2013; KESSEY 2004). Osseman (1971) propôs uma classificação para a MG de acordo com o comprometimento muscular conforme tabela I. Mais recentemente, a classificação elaborada pela Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) tem sido a mais utilizada (tabela II) (JARETZKI *et al.* 2000).

Tabela I - Classificação de Osseman

Classe	Sintomas
I	Somente envolvimento ocular
Ila	Envolvimento muscular generalizado sem repercussão respiratória
Ilb	Manifestações bulbares
III	Rápida progressão da doença bulbar; generalizada com comprometimento da musculatura respiratória
IV	Sintomas progressivos em 2 anos em pacientes que foram dos grupos I ou II

Tabela II - Classificação da MGFA

Classe	Classificação Clínica
I	Qualquer fraqueza ocular Deve ter fraqueza ao fechar os olhos Todos os outros músculos são normais
II	Fraqueza leve sem comprometimento ocular

IIa	Afeta predominantemente os membros, músculos axiais ou ambos Pode haver menor comprometimento dos músculos orofaríngeos
IIb	Afeta predominantemente os músculos orofaríngeos e respiratórios, ou ambos Pode haver menor ou igual comprometimento dos membros, músculos axiais ou ambos
III	Fraqueza moderada sem comprometimento ocular
IIIa	Afeta predominantemente os membros, músculos axiais ou ambos Pode haver menor comprometimento dos músculos orofaríngeos
IIIb	Afeta predominantemente os músculos orofaríngeos e respiratórios, ou ambos Pode haver menor ou igual comprometimento dos membros, músculos axiais ou ambos
IV	Fraqueza severa sem comprometimento ocular Pode haver comprometimento de qualquer grau da musculatura ocular

IVa	Afeta predominantemente os membros, músculos axiais ou ambos Pode haver menor comprometimento dos músculos orofaríngeos
IVb	Afeta predominantemente os músculos orofaríngeos e respiratórios, ou ambos Pode haver menor ou igual comprometimento dos membros, músculos axiais ou ambos
V	Intubação com ou sem ventilação mecânica, exceto quando utilizada como rotina no pós-operatório. O uso de sondas para alimentação sem intubação coloca o paciente na classe IVb

A incidência da MG é bastante variável, geralmente de 2 a 4/1000000, e prevalência também variável de 25 a 90/100000 (OOSTERHUIS, 1989). A distribuição é bimodal com um pico na segunda e terceira décadas de vida (afetando principalmente mulheres) e outro entre 50 e 60 anos (afetando principalmente homens) (QUEROL 2013).

Em 1901, Oppenheim fez a primeira associação entre o timo e a MG, porém nenhum avanço no conhecimento sobre a fisiopatologia da doença ocorreu. Apenas no final dos anos 50 e início dos anos 60 é que foi firmada a natureza autoimune da MG e, a partir daí, novas drogas passaram a ser utilizadas no tratamento (CONTI-FINE *et al.* 2006). Até a década de 1930 a MG representava uma séria ameaça à vida, visto que

poucos tratamentos apresentavam resultados satisfatórios. Nessa época, as drogas disponíveis eram a efedrina e o ácido aminoacético (RAICA *et al.* 2008). Coube a Mary Walker, em 1934, a introdução dos anticolinesterásicos para o combate dos sintomas miastênicos (KESSEY 2002). Apesar do sucesso, houve grande resistência entre a comunidade médica da época, de modo que, apenas em 1938, após vários relatos de tratamentos bem sucedidos com a neostigmina, o uso da droga ganhou força (RAICA *et al.* 2008).

Atualmente, sabe-se que a etiologia da MG é multifatorial e envolve a imunidade inata, mecanismos intratímicos, genéticos e hormônios sexuais.

O mecanismo autoimune da MG já está bem estabelecido, porém a origem da desordem inime ainda não está clara. Cerca de 85% dos pacientes com MG possuem anticorpos anti-receptores de acetilcolina (Anti-AchR).

Normalmente a junção neuromotora possui inúmeros receptores de acetilcolina (AchR) e cada receptor é constituído por cinco cadeias de proteínas que atravessam a membrana celular. A ligação da acetilcolina ao receptor desencadeia um potencial de ação que gera a contração muscular. Já a ligação dos Anti-AchR torna o potencial incapaz de promover a contração do músculo. Acredita-se que o timo seja a principal fonte de Anti-AchR. Em condições normais, o timo é composto basicamente por timócitos e células estromais e, nesse contexto, o número de células B é muito pequeno. Nos pacientes com MG, ocorrem alterações estruturais e funcionais (timoma) ou existem áreas chamadas centros germinativos (hiperplasia folicular) que estão associadas à geração de Anti-AchR por possuírem grande número de células B (QUEROL 2013; AKNIN *et al.* 2013).

Recentemente, outros receptores alvos foram descritos. Os mais estudados são o Muscle-Specific Kinase (MuSK) e Lipoprotein-Related

Protein 4 (LRP4).

A proteína MuSK é fundamental para o desenvolvimento da placa motora e para a agregação dos AchR. O anticorpo anti-MuSK fragmenta os AchR e, com isso, reduz a área de sinapse na placa motora com consequente redução da amplitude do potencial de ação. Esse anticorpo está presente em cerca de 40% dos pacientes com MG generalizada e que não possuem o Anti-AchR. Geralmente nesse grupo há predomínio de mulheres jovens, os sintomas são mais expressivos e raramente ocorre comprometimento ocular (AKNIN *et al.* 2013).

A LRP4 é uma proteína que atua no desenvolvimento neuronal e sináptico além de estimular a formação de aglomerados de AchR, processo este mediado pela proteína MuSK. Sabe-se que 20% dos pacientes que não manifestam anti-AchR e anti-MuSK são portadores do anti-LRP4 (AKNIN *et al.* 2013; ZISIMOPOULOU *et al.* 2014; SIEB *et al.* 2013).

O componente genético da etiologia da MG também é multifatorial. A associação entre genes do sistema HLA classe I (HLA-B8) e II (DR3) foi demonstrada em vários estudos (VANDIEDONCK *et al.* 2005). Além disso, outros genes relacionados à autoimunidade e agentes reguladores dos processos imunoregulatórios (micro RNAs) também foram descritos (BERRIH-AKNIN; LE PANSE, 2014; ZISIMOPOULOU *et al.* 2014; AVIDAN *et al.* 2013).

Dentre os hormônios sexuais, o que tem maior influência na MG é o estrogênio. Ele atua favorecendo os processos imunes associados às células B interferindo na produção, seleção e maturação de anticorpos. Além disso, o estrogênio atua no desenvolvimento e manutenção da função tímica (BERRIH-AKNIN *et al.* 2014).

O diagnóstico da MG pode ser feito através de dados clínicos, estudos eletrofisiológicos, pesquisa de auto-anticorpos e testes farmacológicos (CONTI-FINE *et al.* 2006; SIEB *et al.* 2013).

O tratamento clínico envolve medicações que aumentam a transmissão neuromuscular, drogas imunossupressoras e, nos casos agudos pode ser utilizada a plasmaférese ou as imunoglobulinas. O campo cirúrgico tem na timectomia sua participação na terapêutica da doença. O timo é o principal órgão produtor do anticorpo que bloqueia os receptores da acetilcolina na junção neuromuscular pós sináptica levando o indivíduo a perda de força muscular (SIEB *et al.* 2013).

Dentre as drogas que atuam na transmissão muscular, a piridostigmina é a mais utilizada. Ela atua inibindo a acetilcolinesterase e, conseqüentemente, eleva a quantidade de acetilcolina endógena favorecendo a ligação entre a acetilcolina e seu receptor. Com isso, ocorre redução dos sintomas miastênicos. É importante ressaltar dois pontos em relação aos inibidores da acetilcolinesterase: o primeiro é que eles não alteram a evolução da doença e, o segundo é o risco de intoxicação e desenvolvimento de crise colinérgica. As drogas imunossupressoras apresentam resultados satisfatórios, com tempo de ação bastante variável. Recentemente outras classes de medicações têm sido utilizadas no tratamento da miastenia gravis (SIEB *et al.* 2013). As mais importantes são:

- Anticorpos monoclonais (Rituximab): atuam reduzindo a quantidade de células B na periferia. Os efeitos são mais evidentes nos pacientes portadores de anti-MuSK.
- Inibidor do fator de ativação de células B – BAFF (Belimumab): o BAFF é um fator fundamental para a homeostase das células B na periferia. O Belimumab é um anticorpo monoclonal que atua antagonizando o BAFF. Essa ação reduz a sobrevivência das células B afetando a produção de auto-anticorpos.
- Bloqueadores de complemento (Eculizumab): a perda de receptores de acetilcolina na junção neuromuscular ocorre fundamentalmente devido à ativação do sistema de complemento.

Essa droga é um anticorpo monoclonal que inibe a formação do complexo final do complemento impedindo a clivagem do C5.

A realização da plasmaférese é indicada nas crises miastênicas. É feita uma filtração do plasma com a remoção de antígenos específicos, no caso da MG, os alvos são os auto-anticorpos. O uso das imunoglobulinas ganhou espaço no tratamento da MG severa. Seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido, mas sabe-se que ela interfere na atividade imune, afetando a modulação de patogenicidade dos auto-anticorpos. Além disso, ela inibe a ativação do sistema de complemento e suprime a atividade das células T (GILHUS *et al.* 2011; SIEB *et al.* 2013).

A associação entre o timo e a MG foi sugerida pela primeira vez no início do século vinte por um neurologista alemão chamado Hermann Oppenheim ao relatar o achado de um tumor tímico durante a necropsia de uma paciente com MG. A primeira timectomia relatada foi realizada em 1911 por Sauerbruch, um cirurgião alemão. Através de um acesso transcervical, ele removeu um tecido tímico hipertrófico de uma paciente com MG. Em 1939, Blalock realizou a ressecção da glândula de uma paciente com MG e timoma por meio de uma incisão trans-esternal. No ano de 1944, o mesmo cirurgião publicou uma série de casos mostrando os benefícios da timectomia na MG. Após a publicação de Blalock, a timectomia passou a compor o arsenal terapêutico da MG. Desde então, novos acessos foram desenvolvidos (RAICA *et al.* 2008) e vários autores corroboraram a tese de Blalock. Dentre as séries mais consistentes, estão a de Jaretzki *et al.* (1988), Masaoka *et al.* (1996) e Zieliński *et al.* (2010). Com a evolução da videotoracoscopia, a timectomia passou a ser realizada de forma minimamente invasiva a partir do final da década de 1990 (D'CUNHA *et al.* 2010; RAICA *et al.* 2008).

Objetivo

Objetivo

Avaliar a efetividade e segurança do tratamento cirúrgico através da timectomia quando comparado ao tratamento clínico na miastenia gravis, conduzindo uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e, na falta deles, revisão de estudos com níveis de evidência inferiores.

Método

Método

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos cujo conteúdo contemplava o tratamento clínico e cirúrgico da MG. Embora se trate de um estudo da literatura, o presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista – UNESP (anexo I).

Tipos de estudos

Estudos que contenham pelo menos 10 pacientes submetidos à cada intervenção. Foram incluídos primeiramente ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos prospectivos controlados. Como só foi encontrado um estudo prospectivo controlado e nenhum ECR, foram também aceitos estudos retrospectivos que comparavam os dois tipos de tratamento como casos-controle e série de casos.

Tipos de intervenção

- Tratamento cirúrgico: timentomia simples ou ampliada, realizada por qualquer técnica e qualquer via de acesso.
- Tratamento clínico: qualquer modalidade de terapêutica clínica.

Desfechos avaliados

Foram avaliados os seguintes desfechos

Desfecho primário:

- Mortalidade

Desfecho secundário:

- Controle da doença
 - Remissão: controle da MG sem medicação
 - Melhora: controle da MG com redução das doses de medicações

Estratégia de busca

Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: US National Library of Medicine (MEDLINE; 1966 – 2014), Excerpta Medica database (EMBASE; 1980 – 2014) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS; 1982 – 2014) para identificar todos os artigos que relataram os desfechos considerados neste estudo. Não houve restrição de idioma e as referências bibliográficas dos artigos foram examinadas à procura de possíveis estudos elegíveis. As estratégias de buscas para as três bases de dados encontram-se nos apêndices de 1 a 3.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi feita por dois revisores de modo independente (GFJ e AJMC). Inicialmente foi verificado se cada estudo abordava o tratamento da MG adquirida e, se havia as duas intervenções no estudo. Foram considerados os trabalhos que continham pelo menos 10 participantes em cada uma das intervenções. Todos os artigos que continham pacientes com MG timomatosa foram excluídos. Os trabalhos que apresentavam pacientes com MG timomatosa mas com apresentação separada dos resultados foram selecionados para avaliação. Em caso de

discordância, dois revisores (DCC, PEOC) seriam consultados e a divergência resolvida por consenso. Títulos e resumos de artigos identificados através das estratégias descritas anteriormente foram analisados para a identificação e seleção dos estudos que obedeceram aos critérios de inclusão desta revisão. Os estudos selecionados para análise foram obtidos na íntegra (figura I).

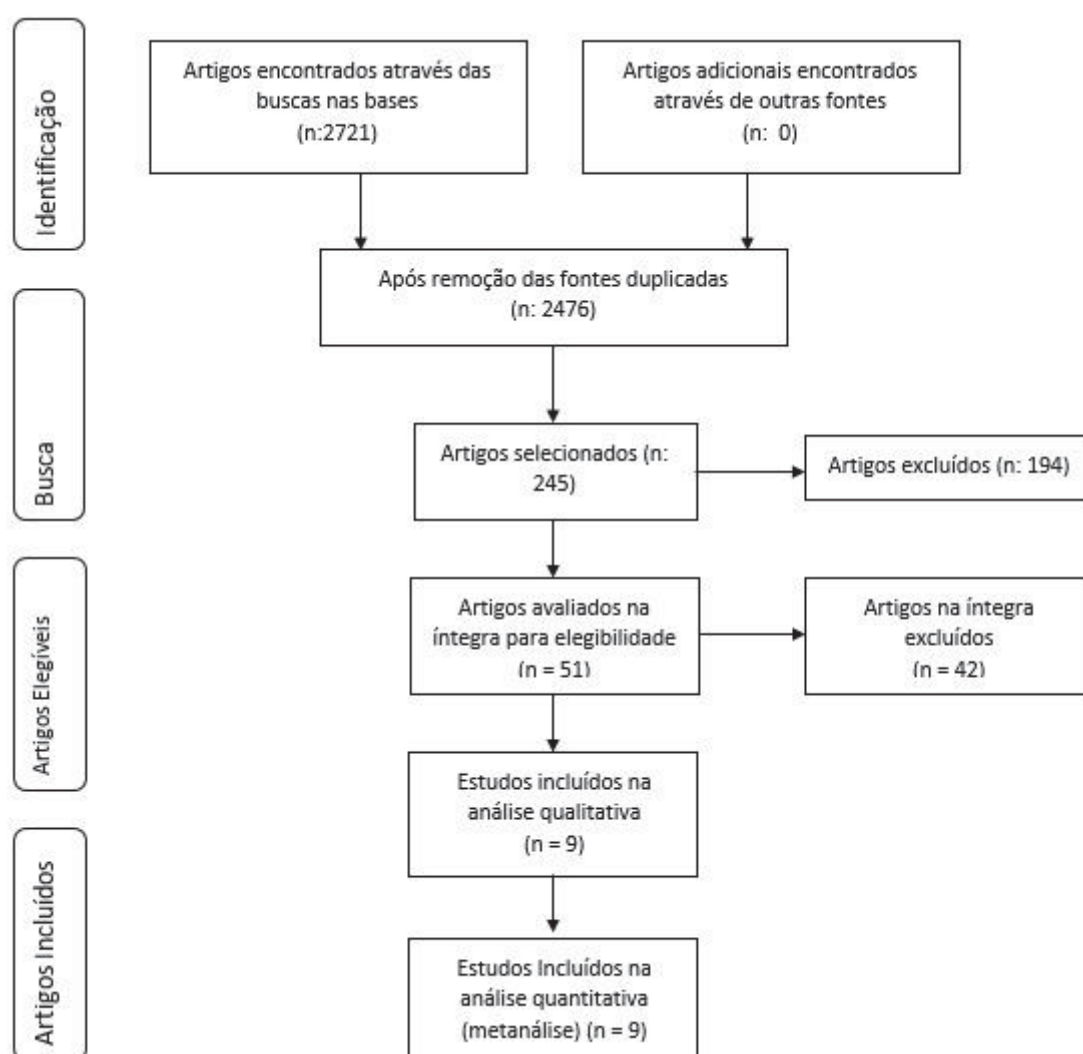


Figura I – Fluxograma da seleção dos artigos

Extração dos dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois revisores (GFJ, DCC) independentemente. Foi utilizado um formulário padrão para os artigos (Apêndice IV) a fim de se obter as seguintes informações: tipo de tratamento, número total de participantes, número de pacientes para cada intervenção, tempo de seguimento, desfechos avaliados, tipo de estudo, idade dos participantes, classificação inicial e final da MG.

Análise de subgrupo

As análises de subgrupo foram propostas para as seguintes variáveis:

- Sexo
- Idade
- Tipo de timectomia (se ampliada ou simples)

Análise estatística

Foi feita com auxílio do programa StatsDirect, versão 3.0.121. Os desfechos analisados foram considerados variáveis dicotômicas 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. Consideramos 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 (HIGGINS *et al.* 2003; EL DIB *et al.* 2013; GURGEL *et al.* 2014).

Resultados

Resultados

Casuística

A busca feita em 10 de agosto de 2013 utilizando as estratégias citadas identificou 592 artigos na base Medline, 1.925 artigos na base Embase e 204 na Lilacs. Após a análise dos títulos e resumos, foram selecionados 245 artigos. Feita a exclusão dos artigos duplicados, 51 estudos foram analisados integralmente sendo que nove artigos foram selecionados para esta revisão. Uma nova busca foi feita no dia 24 de setembro de 2014 e nenhum novo artigo foi encontrado.

O número total de pacientes avaliados foi de 3.211, sendo 1.606 pertencentes ao grupo cirúrgico e 1.605 ao grupo clínico. Deste número foi possível definir o sexo somente em 510 pacientes (15,88%), sendo 337 (65,49%) do sexo feminino e 173 do sexo masculino (33,26%). Em quatro estudos foi realizada timentomia ampliada em todos os pacientes, nos outros estudos não foi informado o tipo de cirurgia. A tabela III sumariza as principais características de cada estudo selecionado.

Em 496 pacientes foi possível determinar o tipo de classificação da MG. A classificação de Osseman e a proposta pela MGFA foram utilizadas respectivamente em cinco e três artigos (tabela IV). Assis *et. al* (1987) utilizaram uma classificação distinta, dividida como generalizada severa, generalizada moderada, generalizada predominantemente ocular e generalizada acentuada. As figuras II e III mostram o grau da doença dos pacientes antes das intervenções.

Tabela III – Características dos estudos selecionados

Autor/ano da publicação	Tipo de estudo (período)	Timectomizados		Clínicos		Idade (anos)			Tempo doença (anos)			Local do estudo
		F/M	F/M	F/M	F/M	T	C	T	C	T	C	
Al-Moaleni/2008	Retrospectivo (1984-2006)	49/24	13/10	21,1±10,2	31,2±14,3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Riyad (Arábia Saudita)
Assis/1987	Retrospectivo Ø	17/2	12/2	Entre 12 e 28	Entre 1 e 30	Entre 9 e 28	Entre 9 e 41	Entre 9 e 28	Entre 9 e 41	Entre 9 e 28	Entre 9 e 41	São Paulo (Brasil)
Bachmann/2009	Retrospectivo (1980-2005)	56/28	50/38	56 pacientes ≤ 45	46 pacientes ≤ 54 anos	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Hamburg (Alemanha)
Kawaguchi/2007	Retrospectivo (1999-2000)	10/10	11/3	50 e 77	55 e 78	Entre 50 e 77	Entre 55 e 78	Média 9,2	Média 7,6	Média 9,2	Média 7,6	Multicêntrico (Japão)
Lorenzana/1999	Prospectivo controlado (1991-1995)	10/5	16/2	Entre 10 e 50	Entre 10 e 50	Entre 10 e 50	Entre 10 e 50	Entre 2 e 42 meses	Entre 2 e 42 meses	Entre 2 e 42 meses	Entre 2 e 42 meses	Bogotá (Colômbia)
Mantegazza/1990	Retrospectivo Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Multicêntrico (Itália)
Mineu/2013	Retrospectivo (1980-2007)	30/17	41/21	Entre 16 e 34	Entre 16 e 25	Entre 16 e 34	Entre 16 e 25	Entre 4 e 21 meses	Entre 4 e 21 meses	Entre 4 e 21 meses	Entre 4 e 21 meses	Roma (Itália)
Papatestas/1987	Retrospectivo (1951-1985)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Nova Iorque (EUA)
Werneck/1991	Retrospectivo (1971-1990)	11/4	11/4	36±13,5	34±14,43	9,53±5,59	9,13±5,98	9,53±5,59	9,13±5,98	9,53±5,59	9,13±5,98	Curitiba (Brasil)

F: feminino M: masculino T: grupo cirúrgico C: grupo clínico

Tabela IV – Classificação da MG segundo Osserman e MGFA

Autor, ano	Classificação
Al-Moallem, 2008	MGFA
Bachmann, 2009	Osserman
Kawaguchi, 2007	MGFA
Lorenzana, 1999	Osserman
Mantegazza, 1990	Osserman
Mineo, 2013	MGFA
Papatestas, 1987	Osserman
Werneck, 1991	Osserman

Figura II – Classificação da MG segundo Osserman

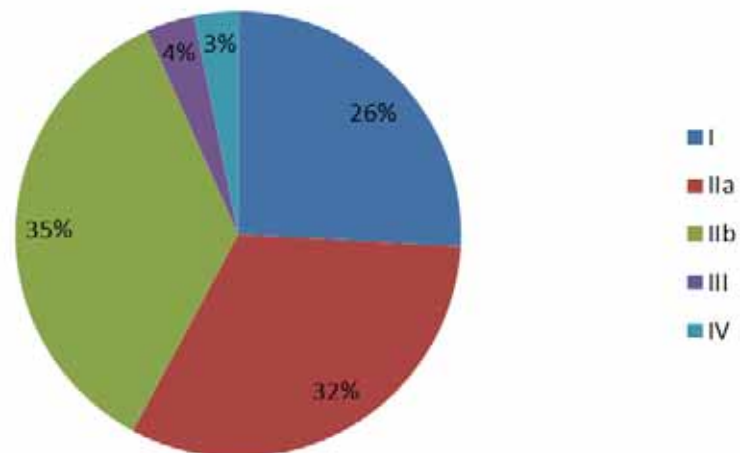
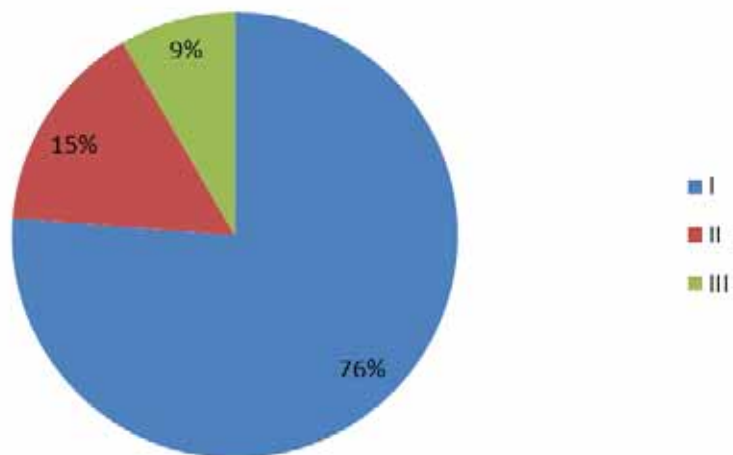


Figura III – Classificação da MG segundo a MGFA

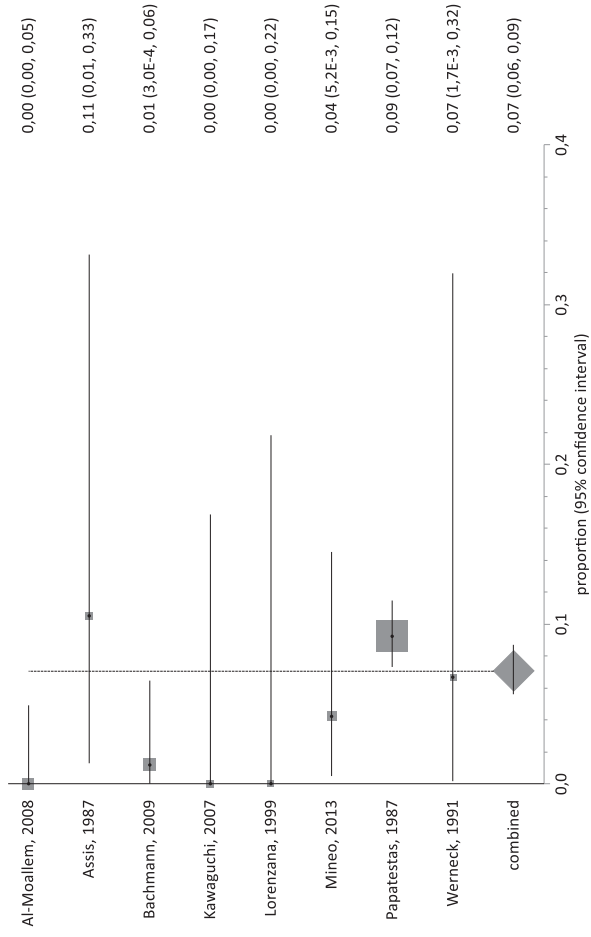


Mortalidade

A análise do desfecho mortalidade pôde ser realizada em 8 estudos, abrangendo 2343 pacientes. A taxa de óbitos nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico foi de 7% (95% IC: 0,06 a 0,09) com heterogeneidade de I^2 : 76% (95% IC: 42,7% a 86,4%) ($p < 0,0001$) (figura IV). Nos pacientes submetidos ao tratamento clínico, a mortalidade foi de 19% (95% IC: 0,16 a 0,21) também com heterogeneidade importante I^2 : 92,2% (95% IC: 87,6% a 94,6%) ($p < 0,0001$) (figura IV). Houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, favorecendo o grupo cirúrgico (figura V).

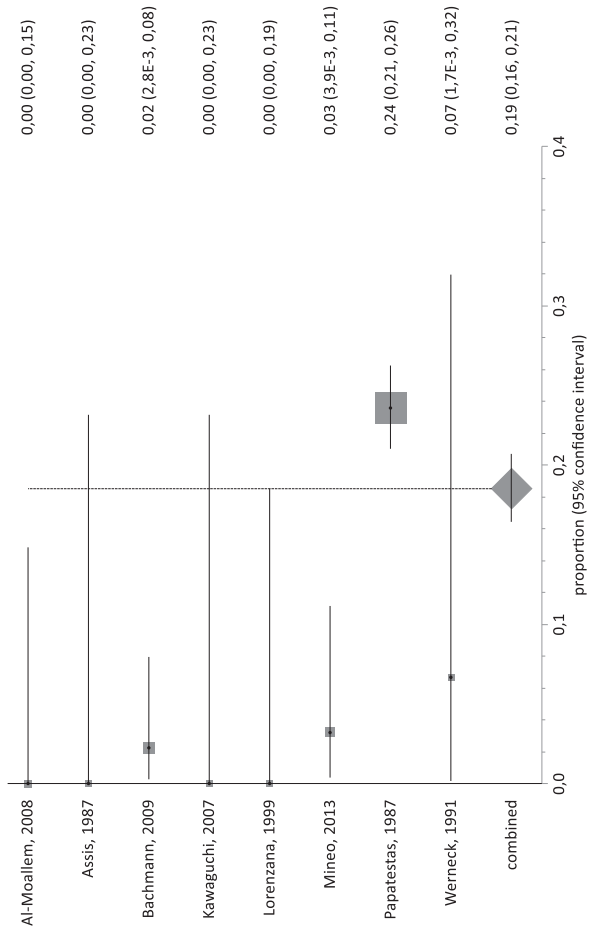
Resultados

Proportion meta-analysis plot [fixed effects]



A

Proportion meta-analysis plot [fixed effects]



B

Figura IV – Gráficos de floresta para a mortalidade cirúrgica (A) e clínica (B).

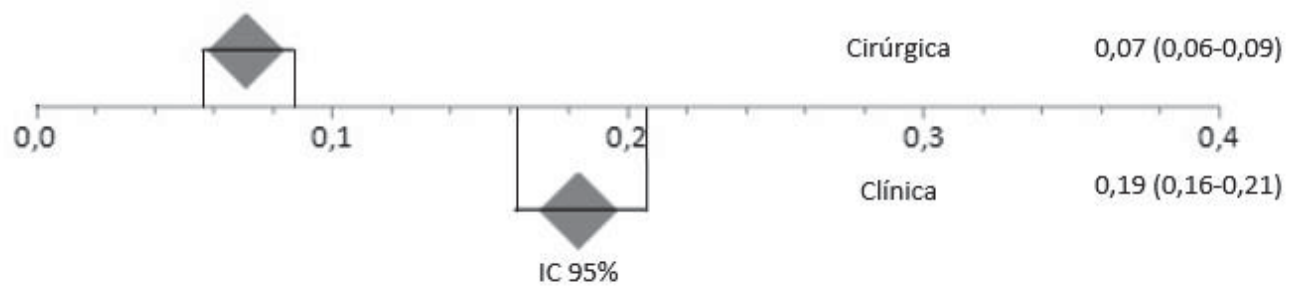


Figura V – Interpretação da metanálise para o desfecho mortalidade: como não houve sobreposição dos intervalos de confiança a mortalidade clínica é significativamente maior que a cirúrgica.

Remissão

A análise da remissão foi feita sem incluir o artigo de Lorenzana *et. al* (1999), uma vez que esse desfecho foi apresentado de forma qualitativa e quantitativa, não permitindo uma correlação fidedigna com os demais estudos. Após a exclusão, o número de pacientes avaliados foi de 3.178.

A taxa de remissão nos pacientes submetidos à timectomia foi de 17% (95% IC: 0,15 a 0,19) com elevado grau de heterogeneidade I^2 : 96% (95% IC: 94,5% a 96,9%) ($p < 0,0001$) (figura VI). No grupo clínico, a taxa de remissão foi de 13% (95% IC: 0,12 a 0,15), com heterogeneidade significativa I^2 : 90.9% (95% IC: 84,9% a 93,8%) ($p < 0,0001$) (figura VI). Para esse desfecho não houve diferença estatística entre os dois grupos (figura VII).

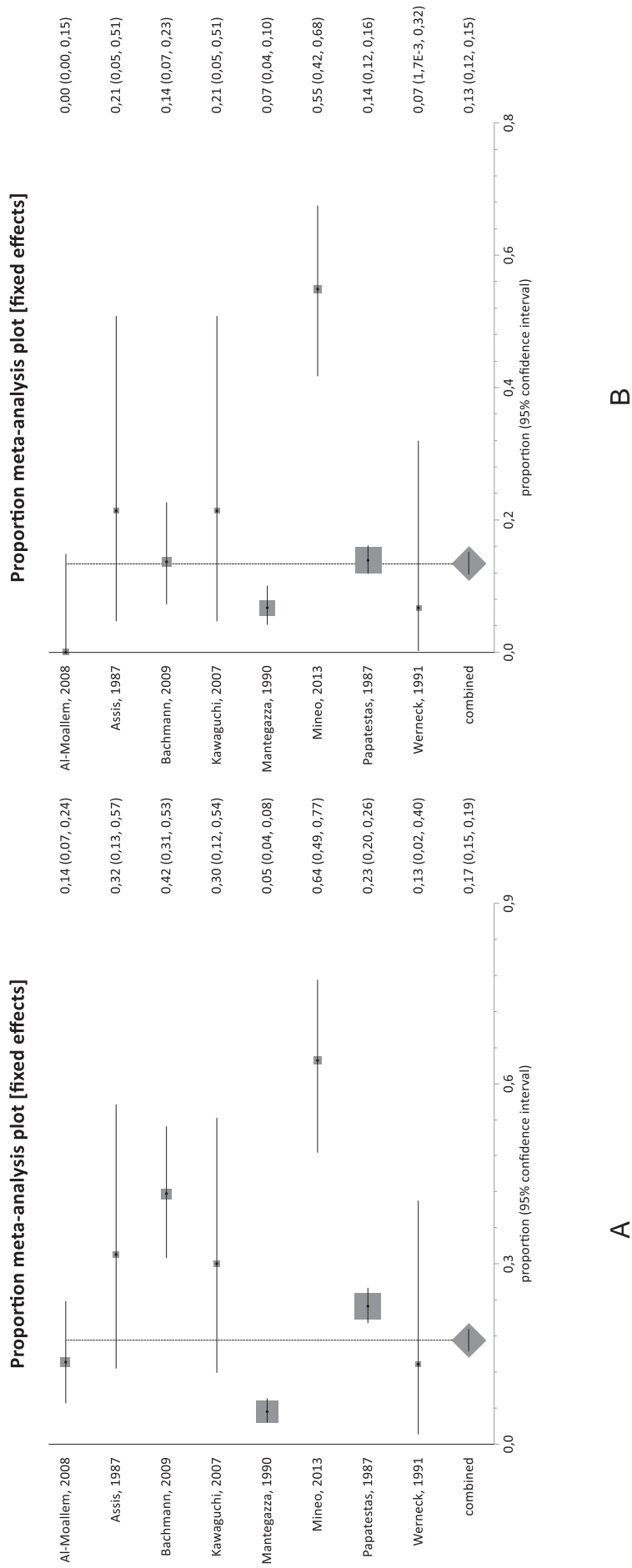


Figura VI – Gráficos de floresta para a remissão cirúrgica (A) e clínica (B).

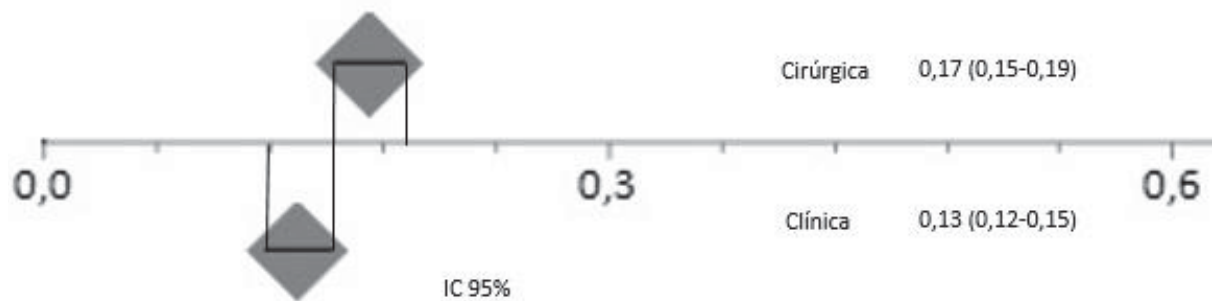


Figura VII – Interpretação da metanálise para o desfecho remissão: a sobreposição dos intervalos de confiança mostra que não houve diferença estatística entre os grupos.

Melhora

Para avaliação do desfecho melhora, o artigo de Papatestas *et al.* (1987) não foi incluído por trazer apenas o desfecho remissão nos resultados. O artigo de Lorenzana *et al.* (1999) também não foi incluído pelo mesmo motivo de sua exclusão na análise do desfecho remissão. Com isso, os dados de 1342 pacientes puderam ser analisados.

O grupo tratado com timentomia apresentou uma taxa de melhora de 23% (95% IC: 0,20 a 0,26) com heterogeneidade de I^2 : 97,4% (95% IC: 96,6% a 98%) ($p < 0,0001$) (figura VIII). Para o grupo clínico, a taxa de melhora foi de 29% (95% IC: 0,25 a 0,33) com heterogeneidade de I^2 : 72,4% (95% IC: 21,7% a 85,4%) ($p < 0,0014$) (figura VIII). A análise dos intervalos de confiança mostra que não houve diferença significativa entre os dois grupos (figura IX).

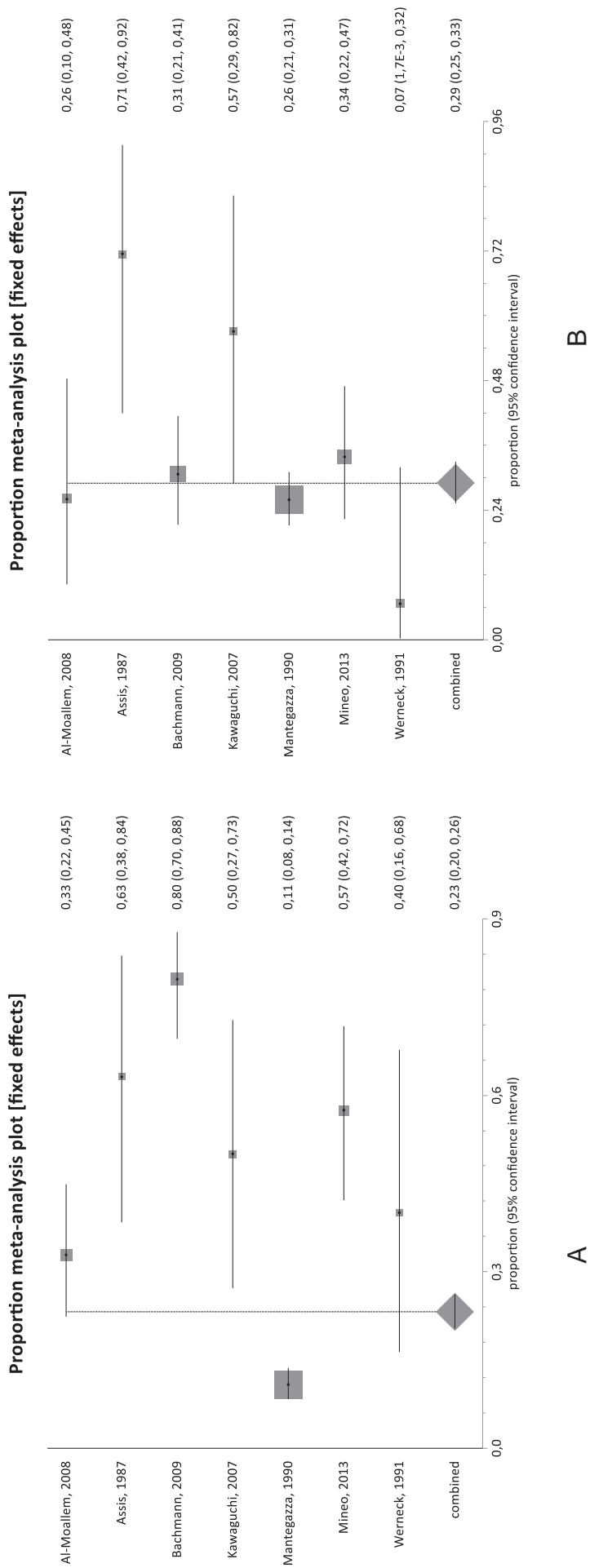


Figura VIII – Gráfico de floresta para a melhora cirúrgica (A) e clínica (B).

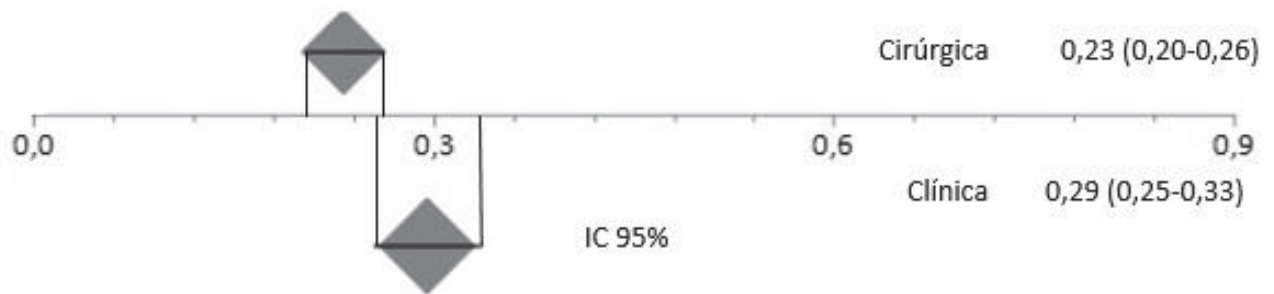


Figura IX – Interpretação da metanálise para o desfecho melhora: como houve sobreposição dos intervalos de confiança não há diferença estatística entre os dois grupos.

Análise de subgrupos

Apesar do alto índice de heterogeneidade encontrado, não foi possível realizar a análise dos subgrupos que havia sido proposta, pois os dados de interesse (idade, sexo e tipo de timectomia) não foram descritos com clareza em todos os estudos. Já o tipo de timectomia não foi relevante neste estudo porque todos os artigos que citaram o modo como foi feita a timectomia utilizaram a ressecção ampliada como padrão. Com isso, a comparação com a timectomia simples não foi possível.

Discussão

Discussão

A realização da timentomia para o tratamento da MG ainda é fonte de grande discussão. A permanência da dúvida ocorre porque vários fatores dificultam a realização de estudos randomizados e controlados que avaliem a eficácia da timentomia no tratamento da MG. Como a doença tem uma incidência relativamente baixa e etiologias diversas, a construção de grupos homogêneos e com número suficiente é bastante difícil. Além disso, os conhecimentos atuais sobre os mecanismos imunológicos da MG não permitem a criação de grupos sem que a classificação imune dos pacientes seja considerada. A literatura já mostra que, em pacientes portadores de anti-AchR, anti-MuSK e anti-LRP4 há grande variabilidade clínica e diferentes respostas aos tratamentos propostos (AKNIM *et al.* 2014).

Soma-se a isso o fato de que os diversos serviços que tratam estes doentes têm sua preferência pelo tratamento clínico ou cirúrgico e, até entre os cirurgiões existem aqueles que só fazem timentomia simples e outros que não abrem mão da ampliada, dificultando a realização de estudos controlados. Assim, esta metanálise proporcional de série de casos vai ao encontro da necessidade de melhores evidências sobre o tema.

Como as séries analisadas são bastante distintas e não foi possível fazer uma análise de subgrupos mais ou menos semelhantes, encontramos um alto índice de heterogeneidade em todos os desfechos analisados. Possivelmente as fontes de heterogeneidade além das diferenças clínicas entre séries, podem ter sido também metodológicas, já que os estudos são em sua maioria retrospectivos. Apesar disso, nós optamos por realizar a metanálise proporcional utilizando o efeito fixo, para valorizar as diferenças entre os tamanhos das amostras de cada estudo que variou desde 30 até 1836 casos. Além disso, a quantidade de

estudos também foi bastante reduzida para se aplicar o efeito randômico.

A mortalidade global entre todos os casos estudados foi de 14,12%, valor bem acima da taxa atual, que é de aproximadamente 4% (MANDAWAT *et al.* 2010). No grupo cirúrgico, a metanálise proporcional mostrou uma taxa de mortalidade de 7%. Já no grupo clínico, a taxa de óbitos foi de 19%. Essa diferença apresentou significância estatística. Conforme observado na figura III, o artigo de Papatestas *et al.* (1987) apresentou um grande peso na taxa de mortalidade clínica. O autor não cita as causas da maior taxa de óbitos nos pacientes do grupo clínico. De qualquer forma, em termos de gravidade da doença, os dois grupos do estudo eram semelhantes, com 313 pacientes do grupo cirúrgico com a forma severa e 350 no grupo clínico. Vale ressaltar que, no grupo clínico, 297 pacientes apresentavam a forma ocular ao passo que no grupo cirúrgico apenas três.

Outro dado importante é que nos estudos mais recentes não ocorreram óbitos. Possivelmente, isso se deve a melhora dos cuidados clínicos, pré, intra e pós-operatórios ocorridos nos últimos anos.

A despeito da técnica utilizada, a timectomia ampliada apresenta taxas de remissão que variam de 18 a 55%, e melhora clínica em grande parte dos pacientes operados (ABT *et al.* 2001). Dados da literatura mostram que o grupo de paciente que mais se beneficiam com o procedimento são aqueles que apresentam baixo grau da doença, curto período entre o aparecimento dos sintomas e a cirurgia, idade abaixo dos 45 anos e pacientes do sexo feminino (MASAOKA *et al.* 1996; FRIST *et al.* 1994). Em nosso meio, uma análise de 46 casos submetidos à timectomia trans-esternal ampliada, operados entre 1992 e 2003 mostrou uma taxa de remissão de 50% (RUIZ *et al.* 2004). Esses valores são semelhantes aos reportados por Masaoka *et al.* (1996) e Zieliński *et al.* (2010). Infelizmente, não foi possível realizar a análise de subgrupos segundo o tipo de timectomia nos artigos selecionados para esta revisão. Todavia, a

realização da timectomia ampliada é o procedimento considerado padrão ouro para o tratamento cirúrgico da MG (JARETZKI 2003), apesar de muitos cirurgiões ainda preferirem a timectomia simples.

A metanálise realizada mostrou uma taxa de remissão de 17% para os pacientes do grupo cirúrgico e de 13% para os pacientes do grupo clínico. A taxa de remissão deve ser considerada insatisfatória para qualquer das intervenções, pois em estudo retrospectivo sobre a evolução natural da doença realizado em Amsterdam houve remissão espontânea em 22% dos casos (OOSTERHUIS, 1989). Nos trabalhos de Masaoka *et al.* (1996) e Zieliński *et al.* (2010) a taxa de remissão no grupo cirúrgico foi de 50 e 50,7% respectivamente. Com exceção da publicação de Mineu *et al.* (2013), todas as séries utilizadas neste trabalho mostraram uma taxa de remissão mais elevada nos pacientes do grupo cirúrgico. Um fator que pode explicar a diferença encontrada por Mineu é o fato de que todos os pacientes de sua série eram portadores de MG classe I (MGFA), forma mais branda da doença.

A metanálise proporcional para o desfecho melhora clínica mostrou um índice de 23% para os pacientes cirúrgicos e de 29% para os pacientes clínicos. Assim como no desfecho remissão, houve interposição entre os intervalos de confiança. No grupo clínico, as classes de drogas utilizadas variaram entre as sintomáticas, imunossupressoras ou ambas.

Quanto ao tratamento das complicações relacionadas à MG, apenas os artigos de Assis *et al.* (1987) e Bachmann *et al.* (2009) relataram o uso da plasmaférese como opção terapêutica. No grupo cirúrgico, 24 pacientes apresentaram crise miastênica e 13 foram submetidos à plasmaférese. Já no grupo do tratamento clínico, 20 pacientes evoluíram com crise e 10 receberam como tratamento a plasmaférese.

Apesar do número reduzido de estudos incluídos e da falta de ECR, a metanálise proporcional mostrou diferença significativa para o desfecho

primário com um nível de evidência melhor que os dados oferecidos pelas séries de casos isoladas. A heterogeneidade elevada não invalida os dados encontrados, uma vez que a maior parte dos estudos existentes na literatura são retrospectivos.

A realização de estudos prospectivos é imperativa para esclarecer todas as questões acerca da melhor abordagem terapêutica para os pacientes com MG.

Conclusão

Conclusão

Apesar do baixo nível de evidência desta revisão, podemos concluir que a timectomia pode ser empregada no tratamento da miastenia gravis com índices de remissão e melhora semelhantes ao tratamento clínico e, provavelmente com menor taxa de mortalidade.

Implicações para a prática

A falta de estudos prospectivos e controlados justifica a execução deste estudo que, nesse momento, pode fornecer alguma informação organizada para guiar a conduta a ser tomada na prática diária.

Implicações para a pesquisa

Existe a necessidade urgente de se realizar novos estudos prospectivos controlados ou randomizados para avaliar com clareza qual seria o melhor tratamento e para que grupos seriam indicados.

Referências

Referências

Abt PL, Patel HJ, Marsh A, Schwartz SI. Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients: a 20-year single institution experience. *J Am Coll Surg.* 2001;192:559-464.

Al-Moallem M, Alkali NH, Hakami MA, Zaidan RM. Myasthenia gravis: presentation and outcome in 104 patients managed in a single institution. *Ann Saudi Med.* 2008;28:341-5.

Assis, JL, Marchiori PE, Zambon AA, Scaff M. Tratamento conservador e timectomia na miastenia grave. Resultados avaliados a curto e longo prazos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1987;45:119-30.

Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis – a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014;52:146-53. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.001. Epub 2013 Dec 19.

Backmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Schurr P, Busch C, *et al.* Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery.* 2009;145:392-8.

Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:143-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.003. Epub 2014 Feb 13. Review.

Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun.* 2014;52:90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011.

Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, presente

and future. *J Clin Invest.* 2006;116:2843-54.

D’Cunha J, Andrade RS, Maddaus MA. Thoracoscopic thymectomy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;15:102-13.

Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart Jr, Fenichel GM, *et al.* Thymectomy for the myasthenia gravis patients: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:334-8.

Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:847393. doi 10.4061/2011/847393.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet].* Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011 [updated March 2011]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.

Jaretzki III A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Kessey JC, Penn AS, *et al.* Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:327-34.

Jaretzki III A, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, *et al.* Maximal thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:747-57.

Jaretzki III A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies patient management. *Neurologist.* 2003;9:77-92.

Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Arimura K, Osame M, *et al.* Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:858-61.

Kessey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis.

Muscle Nerve. 2004;29:484-505.

Kessey JC. Crisis in myasthenia gravis: an historical perspective. Muscle Nerve. 2002;26:1-3.

Lorenzana P, Casallas A, Vega D, Aguirre C, Hedmond D, Posso H, *et al.* Miasteni gravis Ila. Tímectomia vs tratamento médico. Acta Med Colomb. 1999;24:151-8.

Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alsheklee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann Neurol. 2010;68:797-805.

Mantegazza R, Beghi E, Pareyson D, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, *et al.* A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. J Neurol. 1990;237:339-44.

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.

Mineu TC, Ambrogi V. Outcomes after thymectomy in class I myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145:1319-24.

Oosterhuis HJGH. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52:1121-7.

Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med. 1971;38:497-537.

Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, *et al.* Effects of thymectomy in myasthenia gravis. Ann Surg. 1987;206:79-88.

Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 1994;12:231-42.

Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:459-65.

Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin Exp Med.* 2008;8:61-64.

Ruiz Jr RL, Reibscheid SM, Cataneo AJM, Rezende LAL. Resultado da timectomia ampliada no tratamento de pacientes com miastenia gravis. *J Bras Pneumol.* 2004;30:155-20.

Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014;175:408-18.

Vandiedonck C, Giraud M, Garchon HJ. Genetics of autoimmune myasthenia gravis: the multifaceted contribution of the HLA complex. *J Autoimmun.* 2005;25:6-11.

Werneck LC, Moreira PR. Miastenia grave. Tratamento clínico x cirúrgico. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1991;49:409-17.

Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:1137-43.

Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, *et al.* A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;52:139-45. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.004. Epub 2013 Dec 24.

Anexo

Anexo I

 **Universidade Estadual Paulista**
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



 **Ética**
Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 02 de Abril de 2014 Of. 42/2014-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Titular Antônio José Maria Catâneo
Departamento de Cirurgia e Ortopedia da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Informo que a Pesquisa "Tratamento cirúrgico versus tratamento clínico da miastenia gravis - metanálise proporcional de série de casos.", conduzido por Gilmar Felisberto Junior, orientado por Vossa Senhoria e co-orientado por Daniele Cristina Catâneo e Paulo Eduardo Oliveira Carvalho, trata-se de Revisão Sistemática da Literatura, portanto não necessita de parecer ético.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

Apêndices

Apêndice I

Estratégia de busca utilizada no Medline.

```
((("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND Drug[All Fields]) OR ("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR ("drug"[All Fields] AND "therapies"[All Fields]) OR "drug therapies"[All Fields])) AND (("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]) OR ("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields])) AND (("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "pharmacotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "pharmacotherapy"[All Fields]) OR ("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "pharmacotherapies"[All Fields])) AND ("thymectomy"[MeSH Terms] OR "thymectomy"[All Fields]) AND (("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR ("myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "myasthenia gravis"[All Fields]) OR ("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR ("myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "myasthenia gravis"[All Fields] OR ("ocular"[All Fields] AND "myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "ocular myasthenia gravis"[All Fields]) OR ("generalised myasthenia gravis"[All Fields] OR "myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR ("myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "myasthenia gravis"[All Fields] OR ("generalized"[All Fields] AND "myasthenia"[All Fields] AND "gravis"[All Fields]) OR "generalized myasthenia gravis"[All Fields]))
```

Apêndice II

Estratégia de busca utilizada na Embase.

```
'therapy'/exp OR therapy AND ('drug'/exp OR drug) OR 'drug'/exp OR drug AND therapies AND ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy) OR chemotherapies AND ('pharmacotherapy'/exp OR pharmacotherapy) OR pharmacotherapies
```

AND ('thymectomy'/exp OR thymectomy) AND ('myasthenia'/exp OR myasthenia) AND gravis OR ocular AND ('myasthenia'/exp OR myasthenia) AND gravis OR generalized AND ('myasthenia'/exp OR myasthenia) AND gravis

Apêndice III

Estratégia de busca utilizada na Lilacs.

tratamento and farmacoterapia and miastenia gravis and timentomia

Apêndice IV

Tabela padrão para extração dos dados dos artigos selecionados.

Extração de dados

Revista e ano da publicação:

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Desenho do estudo:

Único centro ou Multicêntrico:

Período do estudo:

Local:

Seguimento após tratamento:

PARTICIPANTES

Critérios de inclusão:

Critérios de exclusão:

Tempo entre o diagnóstico e tratamento:

INTERVENÇÃO

Cirurgia:

Tratamento clínico:

DESFECHOS

RESULTADOS

Colocar as características dos pacientes de cada grupo para ver se eram semelhantes

	Timectomia	Conservador
--	------------	-------------

a- Mortalidade

Relacionada à MG

Não relacionada à MG

b- Complicações relacionadas a MG

Crises miastênicas

Necessidade de plasmaférese

c- Sintomas relacionados a MG

Melhora

Remissão

d- Osseman médio (após intervenção)

Histologia do timo: Hiperplásico:

Atrófico:

Normal:

Apêndice V

Tabela com os dados sobre a mortalidade.

Autor/ano	N	N casos cirúrgicos	N casos clínicos	Mortalidade cirúrgica	Mortalidade clínica
Al-Moallem, 2008	96	73	23	0	0
Assis, 1987	33	19	14	2	0
Bachmann, 2009	172	84	88	1	2
Kawaguchi, 2007	34	20	14	0	0
Lorenzana, 1999	33	15	18	0	0
Mineo, 2013	109	47	62	2	2
Papatestas, 1987	1836	788	1048	73	247
Werneck, 1991	30	15	15	1	1

Apêndice VI

Tabela com dados sobre remissão.

Autor/ano	N	N casos cirúrgicos	N casos clínicos	Remissão cirúrgica	Remissão clínica
Al-Moallem, 2008	96	73	23	10	0
Assis, 1987	33	19	14	6	3
Bachmann, 2009	172	84	88	35	12
Kawaguchi, 2007	34	20	14	6	3
Mantegazza, 1990	868	555	313	30	21
Mineo, 2013	109	47	62	30	34
Papatestas, 1987	1836	788	1048	181	146
Werneck, 1991	30	15	15	2	1

Apêndice VII

Tabela com dados sobre melhora.

Autor/ano	N	N casos cirúrgicos	N casos clínicos	Melhora cirúrgica	Melhora clínica
Al-Moallem, 2008	96	73	23	24	6
Assis, 1987	33	19	14	12	10
Bachmann, 2009	172	84	88	67	27
Kawaguchi, 2007	34	20	14	10	8
Mantegazza, 1990	868	555	313	60	81
Mineo, 2013	109	47	62	27	21
Werneck, 1991	30	15	15	6	1