



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

Tarcísio Albertin dos Reis

**TIMECTOMIA AMPLIADA VERSUS TIMECTOMIA SIMPLES PARA
TRATAMENTO DE MIASTENIA GRAVIS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina translacional.

Orientadora: Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo
Coorientador: Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

TARCÍSIO ALBERTIN DOS REIS

**TIMECTOMIA AMPLIADA VERSUS TIMECTOMIA SIMPLES PARA
TRATAMENTO DE MIASTENIA GRAVIS: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientadora: Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

Botucatu - SP

2022

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

Reis, Tarcísio Albertin dos.

Timectomia ampliada versus Timectomia simples para
tratamento de Miastenia Gravis : revisão sistemática e
metanálise / Tarcísio Albertin dos Reis. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Antônio José Maria Cataneo

Capes: 40102050

1. Timectomia. 2. Miastenia gravis - Tratamento.
3. Miastenia Gravis. 4. Doenças autoimunes. 5. Revisão
sistemática. 6. Metanálise.

Palavras-chave: Miastenia gravis; Timectomia ampliada;
Timectomia simples.

Tarcísio Albertin dos Reis

**TIMECTOMIA SIMPLES VERSUS TIMECTOMIA AMPLIADA PARA TRATAMENO
DE MIASTENIA GRAVIS-REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Cirurgia e Medicina Translacional da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo

Coorientador: Prof. Tit. Antônio José Maria Cataneo

Comissão examinadora:

Prof^a. Associada Daniele Cristina Cataneo

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho -
UNESP

Prof^a. Dr^a. Érica Nishida Hasimoto

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho -
UNESP

Prof. Associado Leandro Gobbo Braz

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho -
UNESP

Prof. Dr. Gilmar Felisberto Júnior

Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA

Prof. Dr. Claudio José Rubira

Universidade de Marília - UNIMAR

Botucatu, 27 de setembro de 2022.

Dedicatória

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Déborah e João**, que me ensinaram todos os valores imprescindíveis para chegar aonde cheguei.

A minha querida esposa, **Dra. Pâmela**, que sempre me apoiou e continua apoiando em todos os momentos de nossa jornada.

A minha amada filha, **Lara**, meu motivo de viver.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar aqui minha homenagem a todos os professores que passaram na minha vida, desde o jardim de infância até a pós-graduação. Rubem Alves, certa vez, expressou em belas palavras tudo o que sinto sobre essa nobre profissão: *“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra. O professor, assim, não morre jamais...”*

Agradeço a **Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo** por mais uma vez conceder-me a honra de ser seu aluno de pós-graduação e por trabalhar ao seu lado na prática clínica.

Ao **Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo** pelos ensinamentos diários e por ser um exemplo de devoção a Medicina.

À **Profa. Dra. Érica Nishida Hasimoto**, por sempre estar ao meu lado como uma irmã mais velha: ensinando e apoiando minhas decisões dentro e fora do mundo hospitalar.

Ao **Prof. Dr. Raul Lopes Ruiz Jr.**, pelo companheirismo e por ser um profissional exemplar e agregador ao serviço.

A minha colega de residência e atual colega de serviço **Ma. Aglaia Moreira Ximenes**, incansável profissional, altamente competente e devota aos pacientes, indo as últimas consequências para defender quem mais precisa.

Ao **Prof. Associado José Eduardo Corrente**, por auxiliar na análise estatística desta revisão. Certamente, sua ajuda enriqueceu a arguição dos dados.

A minha colega **Ma. Ivana Teixeira Aguiar**, que foi minha residente, minha aluna e hoje é uma grande amiga. Agradeço imensamente a ajuda prestada ao nosso serviço e a mim.

A minha colega **Ma. Isadora Rubira Furlan**, uma pessoa extremamente capacitada e esforçada. Modelo de ternura e cuidado ao próximo, característica que a destaca perante os demais.

A todos meus residentes de Cirurgia Geral e Cirurgia torácica que me prestigiaram com valor de vossa companhia. Certamente aprendi muito com todos vocês.

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

A todos os colegas e professores da Faculdade de Medicina de Marília, que me introduziram na prática cirúrgica.

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

*“Importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas sim
pensar o que ninguém nunca pensou sobre algo que todo
mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

Resumo

RESUMO

Objetivo: Demonstrar através de revisão sistemática se a timectomia ampliada confere melhores resultados no pós-operatório (PO) do que a timectomia simples no tratamento da Miastenia gravis (MG).

Métodos: Foram pesquisadas as bases Medline, Embase, Lilacs, Scopus, Web of Science e Central para busca de estudos observacionais que avaliaram os resultados PO da timectomia ampliada (TA) ou da timectomia simples (TS) no tratamento da MG. Os desfechos avaliados foram: Remissão completa (RC), qualquer tipo de melhora, sem mudança (SM), piora, óbito, crise miastênica, reoperação e sangramento. Foi feita análise de subgrupos para o desfecho RC de acordo com a presença ou não de timoma e de acordo com acesso cirúrgico. Cada desfecho foi analisado por metanálise proporcional, realizada pelo programa StatsDirect 3.1.20. Nas comparações das prevalências entre duas proporções, foram analisados os intervalos de confiança: se não ocorresse a sobreposição dos intervalos de confiança haveria diferença entre elas, se ocorresse, a comparação seria através de um ajuste de regressão logística com correção de Williams para os casos que ocorressem superdispersão de dados.

Resultados: O número total de pacientes avaliados em 121 estudos selecionados foi de 10818. Houve 95 estudos que avaliaram a TA com 8974 pacientes e 26 estudos avaliaram a TS com 1844 pacientes. Não houve diferença entre os desfechos avaliados: RC (p: 0,8968), qualquer tipo de melhora (p: 0,3671), SM (p: 0,575), piora (p: 0,5973), óbito (p: 0,0573), crise miastênica (p: 0,4243), reoperação (p: 0,5805) e sangramento (p: 0,9686). Na análise de subgrupos, não houve diferença na RC entre os portadores de timoma (p: 0,2252) e não portadores de timoma (p: 0,7138). Dentre os que fizeram TS, não houve diferença na RC dos submetidos a esternotomia ou cervicotomia (p: 0,8883). Dentre os que fizeram TA, não houve diferença entre os que fizeram esternotomia ou videotoracoscopia (p: 0,2178).

Conclusão: não foi demonstrado superioridade da TA sobre a TS. Não foi possível demonstrar superioridade de qualquer acesso cirúrgico em relação a RC. Não foi demonstrado diferença na RC entre os pacientes portadores ou não de timoma.

Palavras-chave: miastenia gravis, timectomia, revisão sistemática, metanálise.

Abstract

ABSTRACT:

Objective: Demonstrate through a systematic review whether extended thymectomy provides better postoperative (PO) results than simple thymectomy in the treatment of Myasthenia gravis (MG).

Methods: Medline, Embase, Lilacs, Scopus, Web of Science and Central were searched for observational studies that evaluated the PO results of extended thymectomy (ET) or simple thymectomy (ST) in the treatment of MG. The outcomes evaluated were: complete remission (CR), any type of improvement, no change (NC), worsening, death, myasthenic crisis, reoperation and bleeding. Subgroup analysis was performed for CR outcome according to the presence or absence of thymoma and according to surgical access. Each outcome was analyzed by proportional meta-analysis, performed using the StatsDirect 3.1.20 program. When comparing the prevalence between two proportions, the confidence intervals were analyzed: if the confidence intervals did not overlap, there would be a difference between them, if there were, the comparison would be through a logistic regression adjustment with Williams correction for cases that data overdispersion occurred.

Results: The total number of patients evaluated in 121 selected studies was 10818. There were 95 studies that evaluated ET with 8974 patients and 26 studies evaluated ST with 1844 patients. There was no difference between the evaluated outcomes: CR (p: 0.8968), any type of improvement (p: 0.3671), NC (p: 0.575), worsening (p: 0.5973), death (p: 0.0573), myasthenic crisis (p: 0.4243), reoperation (p: 0.5805) and bleeding (p: 0.9686). In the subgroup analysis, there was no difference in CR between thymomatous (p: 0.2252) and non-thymomatous patients (p: 0.7138). Among those who underwent ST, there was no difference in the CR of those who underwent sternotomy or cervicotomy (p: 0.8883). Among those who underwent ET, there was no difference between those who underwent sternotomy or videothoracoscopy (p: 0.2178).

Conclusion: Superiority of ET over ST was not demonstrated. It was not possible to demonstrate superiority of any surgical approach in relation to CR. There was no difference in CR between patients with or without thymoma.

Keywords: systematic review, meta-analysis, myasthenia gravis, thymectomy.

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação clínica da MGFA.....	28
Quadro 2: Definições do status pós-intervenção.....	29
Quadro 3: Classificação da timectomia	30
Quadro 4: Características gerais dos participantes.....	45
Quadro 5: Distribuição de pacientes conforme as vias de acesso da timectomia ...	45
Quadro 6: Metanálise proporcional dos desfechos comparados entre TS e TA	60
Quadro 7: Metanálise proporcional da análise de subgrupos no desfecho primário	61
Quadro 8: Qualidade da evidência pelo sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	62

Lista de Ilustrações

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Mediastino dissecado antes (A) e após hiperinsuflação pulmonar (B).
Cedido do arquivo pessoal da Prof. Dra. Daniele C. Cataneo.....32
- Figura 2** - Gordura mediastínica e timo extraídos de um miastênico sem timoma.
Cedido do arquivo pessoal da Prof. Dra. Daniele C. Cataneo.....32
- Figura 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.....33
- Figura 4** - Esboço do mediastino anterior com acesso por Esternotomia total.....33
- Figura 5** - Fluxograma de elegibilidade dos artigos para a metanálise.....43
- Figura 6** - a) RC nos estudos que fizeram TA. b) RC nos estudos que fizeram TS. c)
comparação entre RC dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi
observada diferença entre as intervenções.....48
- Figura 7** - a) “RC+RF+MM+Melhora” nos estudos que fizeram TA. b)
“RC+RF+MM+Melhora” nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre
“RC+RF+MM+Melhora” dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi
observada diferença entre os grupos 49
- Figura 8** - a) “Sem mudança” nos estudos que fizeram TA. b) “Sem mudança” nos
estudos que fizeram TS. c) comparação entre “Sem mudança” dos
estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as
intervenções 50
- Figura 9** - a) “Piora” nos estudos que fizeram TA. b) “Piora” nos estudos que fizeram
TS. c) comparação entre “Piora” dos estudos que fizeram TA e TS. Não
foi observada diferença entre as intervenções 51
- Figura 10** - a) Óbito nos estudos que fizeram TA. b) Óbito nos estudos que fizeram
TS. c) comparação entre Óbito dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi
observada diferença entre as intervenções.....52

- Figura 11** - a) Crise miastênica nos estudos que fizeram TA. b) Crise miastênica nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Crise miastênica dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções 53
- Figura 12** - a) Necessidade de reoperação nos estudos que fizeram TA. b) Necessidade de reoperação nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Necessidade de reoperação dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções 54
- Figura 13** - a) Sangramento nos estudos que fizeram TA. b) Sangramento nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Sangramento dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções 55
- Figura 14** - a) I RC nos pacientes com timoma submetidos a TA; a) II RC nos pacientes sem timoma que fizeram TA; b) I RC nos pacientes com timoma submetidos a TS; b) II RC nos pacientes sem timoma que fizeram TS; c) Comparação entre RC nos pacientes com timoma e sem timoma que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções....57
- Figura 15** - a) I RC nos pacientes submetidos a TA por Esternotomia total; a) II RC nos pacientes que fizeram TA por Videotoroscopia unilateral; b) I RC nos pacientes submetidos a TS por Esternotomia total; b)II RC nos pacientes que fizeram TS por Cervicotomia; c) Comparação entre RC nos pacientes TA e TS de acordo com o acesso cirúrgico. Não foi observada diferença entre as intervenções 59

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

AJMC: Antônio José Maria Cataneo

anti-AChR: anticorpos antirreceptor de acetilcolina

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

DCC: Daniele Cristina Cataneo

ECA: ensaio clínico aleatorizado

ECnA: ensaio clínico não aleatorizado

EMBASE: Excerpta Medica dataBASE

EP: esternotomia parcial

ET: esternotomia total

EUA: Estados Unidos da América

F: feminino

FMB-UNESP: Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista

FO: ferida operatória

GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

IC: intervalo de confiança

LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

M: masculino

Medline: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MG: Miastenia gravis

MGFA: Myasthenia gravis Foundation of America

ML: Melhora

MM: Manifestações mínimas

Nº: número

NI: não informado

nTi: participantes sem timoma

PO: pós-operatório

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO: Prospective Register of Systematic Reviews

RC: Remissão completa

RC+RF+MM+ML: Qualquer tipo de Melhora

RF: Remissão farmacológica

SM: sem mudança

SUS: sistema único de saúde

TA: timectomia ampliada

TAR: Tarcísio Albertin dos Reis

Ti: participantes portadores de timoma

TS: timectomia simples

TVP: trombose venosa profunda

UTI: Unidade de terapia intensiva

VATS: videotoracoscopia

VATSu: videotoracoscopia unilateral

VM: ventilação mecânica

Sumário

RESUMO**ABSTRACT****LISTA DE QUADROS****LISTA DE ILUSTRAÇÕES****LISTA DE ABREVIATURAS**

1. INTRODUÇÃO	26
2. OBJETIVO	36
3. MÉTODO.....	38
3.1 - Local do estudo	38
3.2 - Critérios para considerar os estudos para esta revisão	38
3.3 - Análise de subgrupos.....	39
3.4 - Estratégia de busca para identificação dos estudos	39
3.5 - Seleção dos estudos	39
3.6 - Extração e gerenciamento de dados.....	40
3.7 - Avaliação dos riscos de vieses	40
3.8 - Quantificação do Efeito da Intervenção	40
3.9 - Síntese dos resultados.....	41
3.10 - Parecer ético	41
3.11 - Registro na PROSPERO.....	41
4. RESULTADOS.....	43
4.1 - Estudos excluídos	44
4.2 - Estudos incluídos	44
4.3 - Participantes dos estudos	45
4.4 - Gravidade da doença.....	45
4.5 - Desfechos avaliados nos estudos incluídos.....	46
4.6 - Risco de viés nos estudos incluídos	46
4.7 – Complicações.....	47
4.8 - Análise descritiva dos estudos incluídos	47
4.9 - Efeitos da intervenção.....	48
4.10 - Análise de subgrupos.....	56
4.11 - Qualidade da evidência.....	62

4.12 - Força de recomendação	63
5. DISCUSSÃO	65
5.1 - Resumo dos principais resultados	65
5.2 - Aplicabilidade da evidência	67
5.3 - Qualidade da evidência.....	68
5.4 - Avaliação dos vieses no processo da revisão	68
5.5 - Concordância com outros estudos.....	69
6. CONCLUSÕES	71
6.1 - Implicações para a Pesquisa	71
6.2 - Implicações para a Prática	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
APÊNDICE	91

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O primeiro caso de miastenia gravis (MG) supostamente conhecido na literatura foi de Opechancanough, um americano nativo que teria morrido em 1664¹. Em 1672, o médico inglês Thomas Willis descreveu um caso de um paciente com sintomas bulbares e fraqueza de membros². Mas o termo “miastenia gravis” surgiu no século XIX, com relatos mais modernos de pacientes com sintomas miastênicos³. No século XX, mais especificamente nos anos de 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 piridostigmina⁴. Também nesse período, Blalock (1944) realizou uma timectomia num paciente com uma massa tímica e percebeu que os sintomas miastênicos melhoraram consideravelmente⁵.

A MG é uma doença autoimune, em que há produção de anticorpos contra receptores de acetilcolina, com prejuízo da transmissão neuromuscular. Consequentemente, 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 e até insuficiência respiratória⁶.

A origem da disfunção autoimune em pacientes com MG é desconhecida, mas anormalidades tímicas e defeitos na regulação imunológica desempenham papéis importantes na patogênese da doença. O timo é um órgão do mediastino anterior essencial para a diferenciação de células T⁷, onde há produção de imunoglobulinas que danificam a funcionalidade da placa motora. A maioria dos pacientes portadores da doença (cerca de 85%) produzem anticorpos antirreceptor de acetilcolina (anti-AChR), que atua diretamente no receptor nicotínico de acetilcolina na placa motora, levando a destruição da membrana pós-sináptica. O achado desse anticorpo e de outros na corrente sanguínea, como anti-Musk ou LRP4, ajudam no diagnóstico e, de acordo com alguns autores, podem direcionar a terapêutica, pois alguns estudos mostraram que os pacientes com anti-AChR positivos tem, em geral,

melhor resposta com timectomia e os anti-Musk positivos apresentam bom controle da doença com rituximab. Apesar disso, não há evidências contundentes na literatura mostrando como o estudo dos autoanticorpos individualmente poderia direcionar o tratamento. Seria necessário estudos prospectivos para confirmar essa hipótese⁸. Já a timectomia para tratamento da MG, apesar de ter sido utilizada desde os anos 40⁹, ainda é procedimento controverso na literatura, mas a soma das evidências acumuladas indica sua efetividade^{10, 11}.

Aproximadamente 10% dos pacientes com MG possuem timoma e 30% dos pacientes com timoma tem MG¹². A associação dessas duas patologias confere vantagens e desvantagens no decorrer da história natural da doença. Os pacientes miastênicos com timoma conseguem fazer o diagnóstico mais precocemente do tumor se comparados aos pacientes não miastênicos, porém o prognóstico em relação ao controle clínico da MG desses pacientes é pior, com uma sintomatologia mais intensa e uma melhora clínica mais fugaz após a timectomia se comparado aos pacientes miastênicos sem timoma¹³.

A primeira classificação de gravidade da doença foi proposta em 1971 por Osserman e Genkins: Osserman I: apenas sintomas oculares. Osserman IIa: envolvimento muscular generalizado, mas sem repercussão respiratória. Osserman IIb: sintomas bulbares (fala arrastada, dificuldades na deglutição, tendência para gaguejar, acumulação de saliva). Osserman III: rápida progressão de doença bulbar e fraqueza da musculatura respiratória. Osserman IV: progressão de sintomas miastênicos em pacientes que foram dos grupos I ou II em um período de dois anos, crises miastênicas e sinais bulbares proeminentes¹⁴.

A *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) criou em 1997 uma força tarefa de pesquisadores com a intenção de padronizar as classificações da doença e estratificar os tratamentos propostos. Foi criado então a Classificação clínica da MGFA, as definições do Status pós-intervenção e a classificação da timectomia (Quadros 1, 2 e 3)¹⁵:

Quadro 1: Classificação clínica da MGFA¹⁵:

I	Qualquer fraqueza muscular ocular. Outros grupos musculares sem alterações.
II	Fraqueza leve afetando outros músculos além dos olhos. Pode haver também fraqueza muscular ocular de qualquer gravidade.
Ila	Fraqueza predominando em membros e/ou musculatura axial. Pode haver fraqueza em musculatura de orofaringe em menor gravidade.
Ilb	Fraqueza predominando em musculatura de orofaringe e/ou respiratória. Pode haver fraqueza em membros e/ou musculatura axial.
III	Fraqueza moderada afetando outros músculos além dos olhos. Pode haver também fraqueza muscular ocular de qualquer gravidade.
IIIa	Fraqueza predominando em membros e/ou musculatura axial. Pode haver fraqueza em musculatura de orofaringe em menor gravidade.
IIIb	Fraqueza predominando em musculatura de orofaringe e/ou respiratória. Pode haver fraqueza em membros e/ou musculatura axial.
IV	Fraqueza grave afetando outros músculos além dos olhos. Pode haver também fraqueza muscular ocular de qualquer gravidade.
IVa	Fraqueza predominando em membros e/ou musculatura axial. Pode haver fraqueza em musculatura de orofaringe em menor gravidade.
IVb	Fraqueza predominando em musculatura de orofaringe e/ou respiratória. Pode haver fraqueza em membros e/ou musculatura axial.
V	Intubação, com ou sem ventilação mecânica, exceto quando empregada durante o manejo pós-operatório. O uso de sonda de alimentação sem intubação coloca o paciente na classe IVb.

Quadro 2: Definições do status pós-intervenção¹⁵:

Remissão completa (RC)	O paciente que não recebeu nenhuma terapia e não apresentou sintomas de MG por pelo menos 1 ano. Não há fraqueza de nenhum músculo no exame, exceto fraqueza isolada do fechamento palpebral.
Remissão farmacológica (RF)	Mesmos critérios para RC, mas aqui o paciente continua a fazer uso de qualquer terapia para MG, exceto uso de anticolinesterásico, que sugere persistência da fraqueza muscular.
Manifestações mínimas (MM)	O paciente não apresenta sintomas de limitações funcionais da MG, mas apresenta alguma fraqueza ao exame minucioso de alguns grupos musculares.
Melhora (ML)	Uma diminuição substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento ou uma redução substancial sustentada nos medicamentos para MG.
Sem mudança (SM)	Nenhuma mudança substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento ou redução nos medicamentos para MG.
Piora	Um aumento substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento ou um aumento substancial nos medicamentos para MG.
Exacerbação	Pacientes que preencheram os critérios de RC, RF ou MM, mas posteriormente desenvolveram achados clínicos maiores do que o permitido por esses critérios.
Óbito da MG	Pacientes que morreram de MG, de complicações da terapia de MG, ou 30 dias após a timectomia.

Quadro 3: Classificação da timectomia¹⁵:

T-1	Timectomia transcervical
	(a) básica: ressecção dos lobos tímicos cervico mediastinais
	(b) ampliada: uso do retrator esternal para melhorar a visualização e ressecção de todo timo e boa parte da gordura peritímica
T-2	Timectomia por videoscopia
	(a) clássica: ressecção do timo e parte da gordura peritímica por videotoracoscopia unilateral
	(b) ampliada: ressecção do timo e toda gordura do mediastino anterior por videotoracoscopia bilateral e cervicotomia
T-3	Timectomia transesternal
	(a) padrão: ressecção do timo com ou sem a gordura peritímica por esternotomia total ou parcial
	(b) ampliada: ressecção do timo e de toda gordura do mediastino anterior
T-4	Timectomia transesternal e transcervical: remoção em bloco de todo timo e gordura do mediastino anterior.

A timectomia total ou simples (TS) é um conceito simples fisiologicamente, porém nebuloso como um conceito anatômico, pois a extensão e localização anatômica do timo são muito variáveis. Nessa técnica, apenas o timo é ressecado do mediastino anterior.

Cirurgiões que defendem a timectomia ampliada (TA), ou seja, remoção do timo e todo tecido do mediastino anterior se respaldam pelo fato do tecido tímico poder ser encontrado fora do órgão: na região cervical, e em diversos compartimentos mediastinais (gordura pericardiofrênica, janela aortopulmonar, sulco aorta-cava)¹⁶. Para a realização dessa técnica, há necessidade de maior exposição cirúrgica através de, no mínimo, uma esternotomia mediana ou videotoracoscopia bilateral para abertura de ambos os espaços pleurais e ressecção do timo e toda a gordura peritímica^{15, 17}. A TA tornou-se muito difundida nas últimas décadas após vários estudos que fizeram TA nos pacientes encontrarem tecido tímico fora do órgão em até 30% dos casos¹⁸, inclusive em alguns com Corpúsculo de Hassal, que é uma estrutura da medula tímica provavelmente envolvida na maturação das células T¹⁶.

Cirurgiões que defendem a TS acreditam que a remoção do timo apenas já poderia resultar em uma boa resposta no pós-operatório (PO) em termos de remissão da doença¹⁹, e ela pode ser executada através de esternotomia parcial, cervicotomia ou videotoracoscopia unilateral, sendo, portanto, uma cirurgia de menor porte, que ofereceria menores riscos de complicações e encurtaria o tempo cirúrgico. Atualmente, essa técnica é mais empregada em pacientes não-miastênicos com tumores de mediastino anterior benignos^{20, 21}. Ainda não existem ensaios clínicos demonstrando que a TA supera a TS.

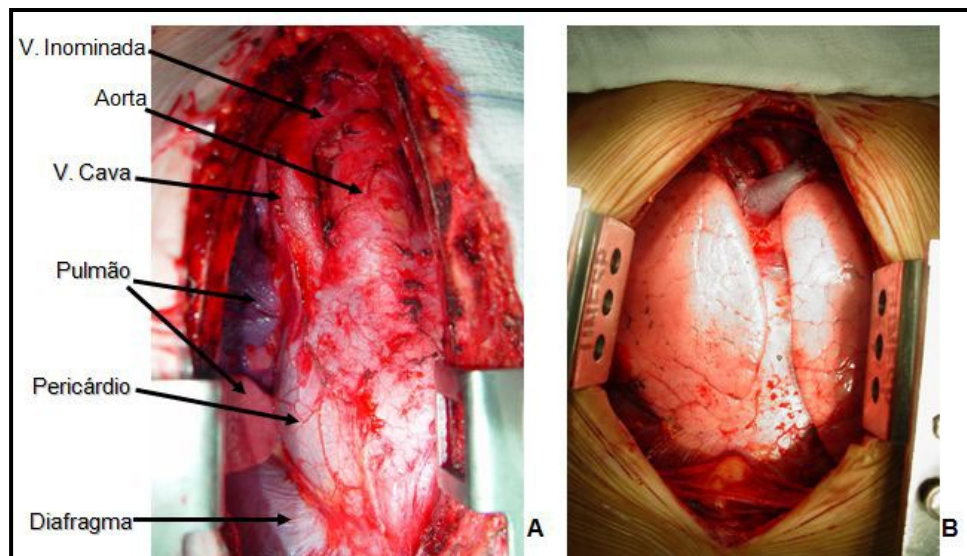
Quanto a timectomia cervical, nela é feito uma incisão em colar no pescoço e com o auxílio de um suspensor projetado, o esterno é elevado para criar um campo operatório no mediastino anterior, mas esse procedimento não é recomendado para cirurgias que operam ocasionalmente o timo. Uma vantagem dessa cirurgia seria um controle mais eficaz da dor no PO, porém há o risco de timectomia subtotal^{22, 23}.

A timectomia por videotoracoscopia compartilha um paradigma comum com a abordagem cervical: melhor estética e redução da dor pós-operatória, mas há um risco de timectomia incompleta quando não há abertura bilateral das pleuras mediastínicas²⁴, o que é questionado por vários pesquisadores, como Gung et al. (2016), que em metanálise recente demonstraram que a timectomia por videotoracoscopia, mais frequentemente a direita, teve resultados semelhantes a timectomia por esternotomia em relação a remissão completa da doença, além de diminuir o risco de pneumonia, sangramento e tempo de internação²⁵. A abordagem tímica por procedimentos minimamente invasivos já é uma realidade, e muitos estudos vem demonstrando índices de remissão de doença parecidos com a abordagem tradicional por esternotomia mediana total quando se faz a TA²⁶.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP) a TA é a opção de primeira escolha para tratamento da MG, a não ser na forma ocular pura, 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 procedimento²⁷. É realizada a TA por via transesternal mediana completa, com preparo pré-operatório de duas sessões de plasmaférese na maioria dos casos²⁸. Realizamos abertura de ambas as pleuras mediastínicas e retirada delas, juntamente com a gordura mediastínica, até um cm dos nervos frênicos²⁹. Mais recentemente, iniciamos com a

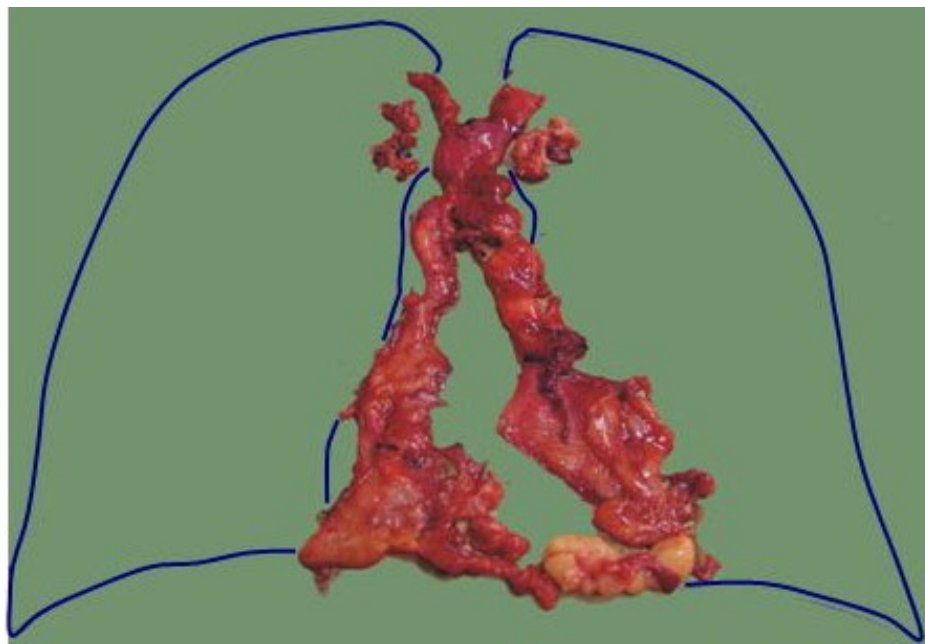
prática de TA por videotoracoscopia bilateralmente. A figura 1 mostra o mediastino dissecado e as figuras 2 e 3 mostram, respectivamente, o que foi extraído de um paciente sem timoma e com timoma. A figura 4 mostra um desenho da visão do mediastino anterior após uma esternotomia longitudinal total, sendo destacada em preto o timo e tecido tímico ectópico.

Figura 1 - Mediastino anterior dissecado antes (A) e após hiperinsuflação pulmonar (B).



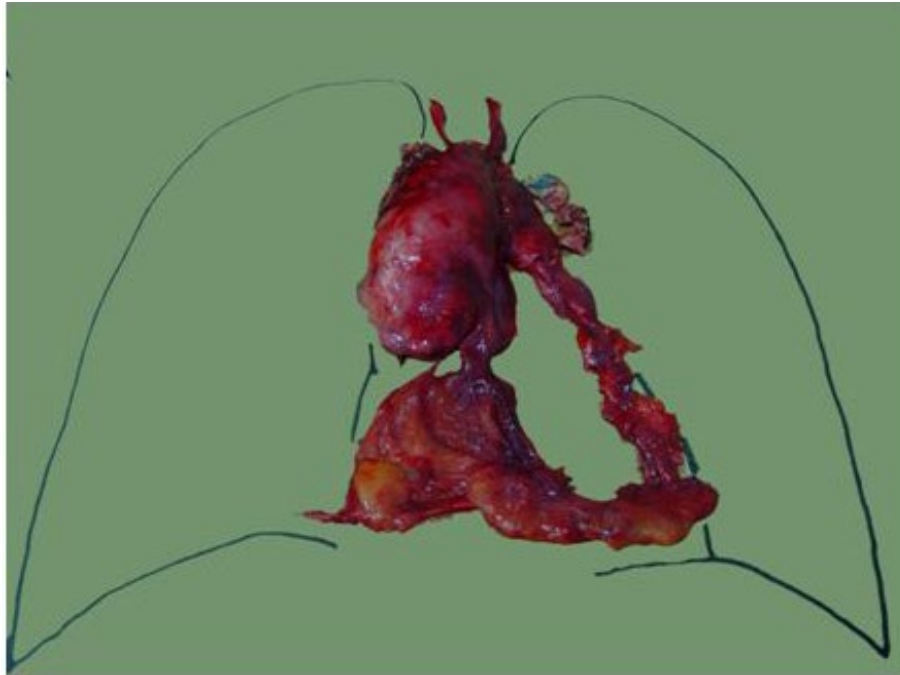
Fonte: arquivo pessoal da Prof. Associada Daniele C. Cataneo.

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



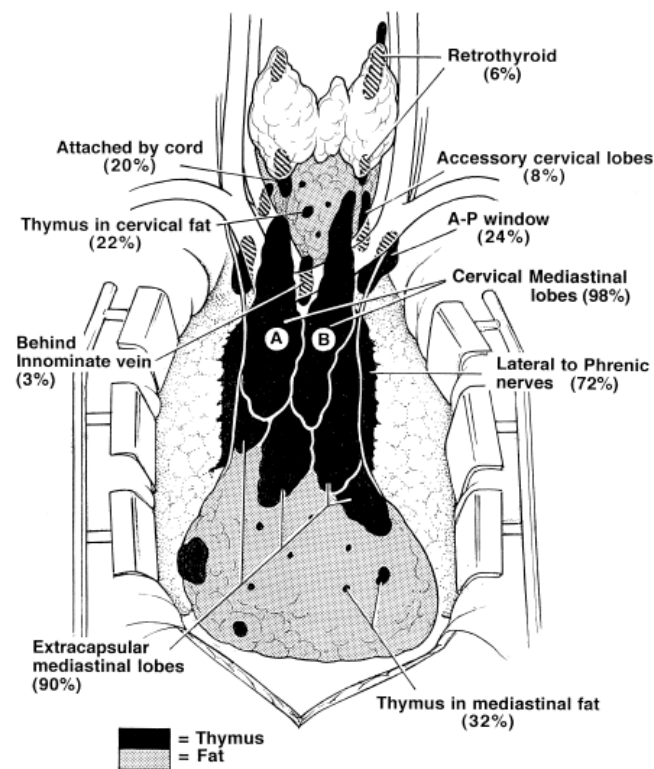
Fonte: arquivo pessoal da Prof. Associada Daniele C. Cataneo.

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



Fonte: arquivo pessoal da Prof. Associada Daniele C. Cataneo.

Figura 4 – Esboço do mediastino anterior com acesso por Esternotomia total.



Fonte: Jaretzki et al¹⁵, 2000

Justificativa da revisão: Como há uma controvérsia em relação ao porte da timectomia a se realizar no paciente com MG¹⁵ e ainda não foi realizado nenhum ensaio clínico randomizado sobre o assunto, é válido realizar-se uma revisão sistemática para elucidar se a timectomia ampliada é mais efetiva do que a timectomia simples no controle da doença.

Objetivo

2. OBJETIVO

Demonstrar através de revisão sistemática se a timectomia ampliada confere melhores resultados no pós-operatório do que a timectomia simples em pacientes com MG, com ou sem timoma.

Método

3. MÉTODO

3.1 - Local do estudo

O trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu - Programa Cirurgia e Medicina translacional, FMB-UNESP com auxílio da Biblioteca dessa Instituição, seguindo os preceitos da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)³⁰.

3.2 - Critérios para considerar os estudos para esta revisão

Tipos de estudos: estudos tipo ensaios clínicos ou observacionais que mostraram os resultados da timectomia ampliada ou da timectomia simples.

Participantes: pacientes portadores de MG (com ou sem timoma) submetidos a tratamento cirúrgico.

Intervenção: timectomia ampliada.

Controle: timectomia simples.

Desfechos avaliados:

- Primário: Remissão completa (RC): ausência de terapia e sintomas um ano ou mais após a cirurgia.
- Secundários:
 - Qualquer tipo de Melhora (RC+RF+MM+ML): diminuição importante das manifestações clínicas ou redução substancial no uso de medicamentos para MG no pós-operatório e pacientes classificados em qualquer estágio de remissão de doença, sendo RC ou RF (pacientes assintomáticos com uso de medicações para controle da doença) ou MM (pacientes praticamente assintomáticos, com pequeno grau de fraqueza em certos grupos musculares).
 - Sem mudança: Nenhuma mudança substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento.
 - Piora: aumento substancial nas manifestações clínicas pré-tratamento.

- Óbito: Pacientes que morreram de MG, ou de complicações da terapia de MG, ou até 30 dias após a timectomia.
- Crise miastênica: ocorrência de crise em qualquer período do pós-operatório.
- Reoperação: necessidade de reoperação para controle da MG.
- Sangramento: ocorrência de sangramento no intraoperatório ou na internação em que se realizou a cirurgia.

Critérios de exclusão dos estudos: estudos que analisaram o status pós-intervenção em pacientes que fizeram a timectomia por mais de uma vez, estudos com menos de dez pacientes, estudos com amostra de pacientes já utilizados em outro estudo já incluído, estudos publicados em outras línguas que não o inglês, espanhol ou português, exceto se o resumo publicado em uma dessas três línguas fornecer os dados requerentes para análise.

3.3 - Análise de subgrupos: foi feita análise de subgrupos para o desfecho primário de acordo com a presença ou não de timoma e do acesso cirúrgico por esternotomia total ou videotoracoscopia unilateral na TA e esternotomia total ou cervicotomia na TS.

3.4 - 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 Web of Science.

A estratégia de busca resumida utilizada no descritor Medical Subject Headings Section (MeSH) do PUBMED/MEDLINE foi: myasthenia gravis and thymectomy or extended or radical or simple or total or conservative or non-radical or non-extended or cervical. A estratégia completa é encontrada no apêndice 1.

3.5 - Seleção dos estudos

Inicialmente os estudos foram agrupados, e removidos os artigos duplicados. Foram examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes por dois autores (TAR, DCC), e recuperados textos na íntegra dos artigos

potencialmente relevantes. Foram examinados os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores agindo de forma independente decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Foi planejado uma discussão entre os autores (DCC, TAR) para resolver as discordâncias de inclusão, se isso não resultasse em consenso, a opinião do terceiro autor seria decisiva (AJMC). Foram documentadas as razões para a exclusão dos artigos.

3.6 - Extração e gerenciamento de dados

Foram extraídos independentemente por dois autores (DCC, TAR), os dados dos estudos elegíveis e resumidos usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão, encontrada no apêndice 2. Este resumo contém as características basais dos participantes, intervenções, inclusão do número de participantes, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento. As discordâncias de informações foram resolvidas através de discussão entre os autores (TAR, DCC).

3.7 - Avaliação dos riscos de vieses

Devido ao fato de a maioria dos estudos incluídos serem retrospectivos e, portanto, com um desenho não aleatorizado, foi optado por uma avaliação crítica geral dos riscos de vieses desses estudos com base nos domínios fornecidos pela Robins-³¹.

3.8 - Quantificação do Efeito da Intervenção

Cada desfecho foi analisado por metanálise proporcional utilizando-se efeito aleatório, sendo obtida a proporção da prevalência de cada um dos desfechos, com seu intervalo de confiança de 95%. Nas comparações das prevalências entre duas proporções, foram analisados os intervalos de confiança: se não ocorresse a sobreposição dos intervalos de confiança haveria diferença entre elas, se houvesse sobreposição dos intervalos de confiança a comparação entre proporções para cada variável nos grupos TS e TA seria através de um ajuste de regressão logística com correção de Williams, realizado pelo programa SAS for Windows v.9.4.³², para os

casos que ocorressem superdispersão de dados, sendo considerado um valor significativo com p menor do que 0,05.

3.9 - Síntese dos resultados

Os estudos foram agrupados para que fosse apresentada a metanálise proporcional da combinação de todos eles. Foi proposto utilizar um modelo de efeito aleatório de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise³³. Foi escolhido o modelo de efeitos aleatórios devido à natureza dos estudos observacionais serem heterogêneos por natureza³⁴. A análise foi feita com o programa StatsDirect, versão 3.1.20. 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 $I^2 > 50\%$. Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral³⁴.

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 na PROSPERO

Esta revisão foi registrada na Internacional Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Número de registro: CRD42020173136.

Resultados

4. RESULTADOS

As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para detecção bibliográfica dos objetivos deste trabalho foram realizadas dia 05/07/2019, e atualizadas no dia 04/07/2022, fornecendo 5974 artigos, colhidos nas bases PUBMED (1194), EMBASE (515), Web of Science (1111), SCOPUS (1326), Lilacs (1698) e Cochrane (130). Após exclusão das duplicatas, através do Software Endnote®, restaram 3315 artigos. De 3315 resumos lidos, foram selecionados 231 estudos para leitura completa (figura 5).

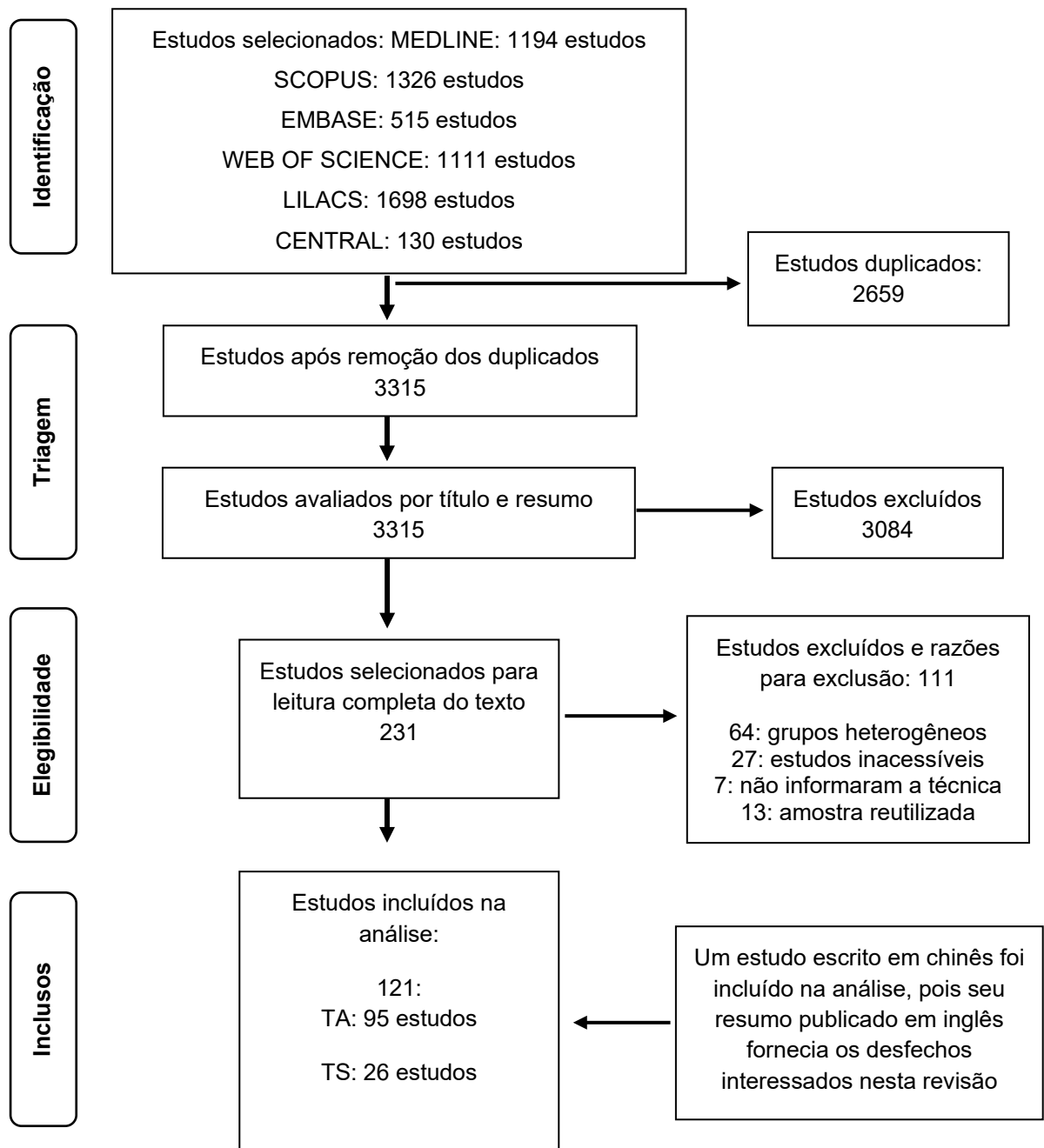


Figura 5. Fluxograma de elegibilidade dos artigos para a metanálise.

4.1 - Estudos excluídos

Foram excluídos 111 estudos. A principal causa de exclusão foi a mistura da amostragem, quando se fazia mais de uma técnica operatória ou eram incluídos paciente não miastênicos, não havendo separação dos grupos na análise de resultados. Foram excluídos os estudos em que a amostra já havia sido utilizada em outro estudo já incluído nesta revisão. Também encontramos sete artigos que não descreviam qual técnica operatória foi utilizada. Vinte e sete trabalhos publicados foram inacessíveis, principalmente por não estarem disponíveis nas bases de dados ou nos periódicos que haviam sido publicados, ou mesmo por estarem publicados em outras línguas que não o português, espanhol ou inglês.

4.2 - Estudos incluídos

Foram incluídos 121 estudos, sendo 95 estudos que fizeram TA, e 26 a TS. Não foi encontrado qualquer estudo prospectivo que comparou as intervenções desta revisão. Os ensaios clínicos e coortes incluídos estudaram outros temas não interessados a esta revisão, portanto, na extração de dados, eles funcionaram como estudos descritivos.

Foi incluído um estudo publicado em chinês em que o resumo fornecia as informações para esta revisão. Ao todo, os estudos contemplaram 10818 pacientes, operados entre 1942 e 2019. Os estudos que fizeram TS abrangeram o período de 1942 a 2011, e compunham 18 série de casos, seis estudos caso-controle e duas coortes. Sete estudos que realizaram TS foram feitos nos Estados Unidos, cinco no Brasil, quatro no Reino Unido, dois na Itália, dois no Canadá e um em cada um dos países: Argentina, Costa Rica, Turquia, Suécia, China e Dinamarca. Os que realizaram TA abrangeram o período de 1969 a 2019, e compunham 53 série de casos, 31 estudos caso-controle, oito coortes e três ensaios clínicos. A distribuição dos que fizeram TA de acordo com o país foram: 28 foram realizados na China, 16 no Japão, 14 na Itália, sete nos EUA, cinco na Coreia do Sul, quatro no Brasil, dois na Áustria, dois na Índia, dois na Espanha, e um em cada um dos países: Paquistão, Turquia, Polônia, México, Bélgica, Romênia, Marrocos, Irã, Eslováquia, Rússia, Colômbia, Austrália, Chile, Singapura e Vietnã. (Apêndice 3). A análise descritiva dos estudos está resumida no apêndice 4.

4.3 - Participantes dos estudos

As características dos participantes estão resumidas no quadro 4 e detalhadas no Apêndice 3.

Quadro 4: Características gerais dos participantes

Intervenção	nº de estudos	nº de participantes	M/F em % (número de estudos)	Ti/nTi em % (número de estudos)	Idade média em anos (nº de estudos)
TS	26	1844	28/72 (22)	16/84 (21)	32 (14)
TA	95	8974	37/63 (91)	33/67 (82)	38,4 (61)

nº: número; %: porcentagem; M: masculino; F: feminino; Ti: participantes portadores de timoma; nTi: participantes sem timoma; TS: timectomia simples; TA: timectomia ampliada

As principais vias de acesso para a timectomia estão resumidas no quadro 5 e detalhadas no Apêndice 3.

Quadro 5: Distribuição de pacientes conforme as vias de acesso da timectomia

Intervenção	Esternotomia total (nº de estudos)	Esternotomia parcial (nº de estudos)	Cervicotomia (nº de estudos)	Videotoracoscopia (nº de estudos)	Videoscopia robótica (nº de estudos)	Toracotomia (nº de estudos)
TS	613 (11)	19 (1)	759 (13)	76 (2)	0	0
TA	4936 (55)	646 (7)	2 (1)	2736 (49)	196 (8)	15 (4)

TS: timectomia simples; TA: timectomia ampliada; nº: número; %: porcentagem

4.4 - Gravidade da doença

Foi possível extrair a classificação dos pacientes segundo os critérios de Osseman em oito estudos que fizeram a TS e 32 estudos que utilizaram TA. Na TS, 63% foram classificados como Osseman I ou II e 37% como III ou IV. Na TA, aproximadamente, 88% foram classificados como Osseman I ou II e quase 12% como III ou IV. A distribuição dos pacientes segundo a classificação MGFA só foi possível nos estudos mais recentes (38 estudos que utilizaram TA), pois esta classificação só foi criada no final do século XX (Apêndice 5).

4.5 - Desfechos avaliados nos estudos incluídos

Dos 26 que fizeram TS, foi fornecido: status pós-intervenção (26), tempo de internação (3), tempo operatório (4), tempo de UTI (1), necessidade de ventilação mecânica no PO (6), crise miastênica no PO (5) e complicações em geral (14). Dos 95 que fizeram TA foi fornecido: status pós-intervenção (76), crise miastênica no PO (34), tempo de internação (32), tempo de UTI (12), tempo operatório (31), necessidade de ventilação mecânica no PO (36), presença de timo ectópico (16) e complicações operatórias (57). (Apêndice 6, 7 e 8).

4.6 - Risco de viés nos estudos incluídos

A maioria dos estudos encontrados foram série de casos. Todos os estudos observacionais ou ensaios clínicos incluídos nesta revisão não se aprofundaram na comparação de interesse. Portanto, na prática, muitos deles foram considerados como estudos descritivos na extração dos dados. Como não existe especificamente uma forma de avaliação do risco de viés de estudos descritivos, e a comparação de interesse não se encontra no mesmo estudo, aplicamos o instrumento para avaliação de risco de viés para estudos observacionais retrospectivos de caso-controle para o conjunto de todos os estudos, e não isoladamente, de acordo com a ferramenta Robins-I³¹. Os sete domínios avaliados estão resumidos abaixo.

Confundimento: todos os estudos apresentaram potenciais confundidores associados à doença, como diferentes gravidades, tempo decorrido da doença até a intervenção, estudos de TS mais antigos que TA, além dos dados inerentes aos participantes como idade, sexo e comorbidades, portanto esse domínio foi considerado crítico. Esses confundidores poderiam ser minimizados se fossem realizados estudos clínicos aleatorizados, com análise inclusive de subgrupos.

Seleção dos participantes: em todos os estudos foi realizado só uma das intervenções, não havendo escolha aleatória do tratamento, portanto, este domínio foi considerado crítico.

Aferição da intervenção: existe total confiança de que a mensuração da intervenção foi correta, pois em cada estudo só houve um tipo de intervenção, portanto para este domínio houve baixo risco de viés.

Não recebimento da intervenção atribuída: os estudos que realizaram cervicotomia ou videotoracoscopia unilateral para TA, podem ser considerados de alto risco de viés para esse domínio. Nos demais, os indivíduos receberam a intervenção que lhes foi atribuída.

Perdas: houve perdas amostrais importantes em vários estudos incluídos. Como os desfechos são avaliados a longo prazo, muitos dos pacientes não comparecem para a reavaliação, portanto este domínio foi considerado crítico.

Aferição nos desfechos: existe total confiança na aferição dos desfechos, portanto para este domínio houve baixo risco de viés.

Relato seletivo de desfecho: não foi notada seletividade para nenhum dos desfechos nos estudos incluídos, portanto para este domínio foi considerado baixo risco de viés.

Desde que em três domínios houve risco crítico de viés os estudos incluídos foram considerados com viés crítico.

4.7 - Complicações

Quatorze estudos que utilizaram TS e 57 que utilizaram TA citaram as complicações pós-operatórias que foram: pneumonia, infecção de ferida operatória, sangramento, pneumotórax, paralisia de corda vocal, paralisia diafragmática, quilotórax, necessidade de conversão para esternotomia no intraoperatório, necessidade de reoperação para controle de doença, trombose venosa profunda (TVP) e arritmias. As complicações de cada estudo estão representadas no apêndice 5.

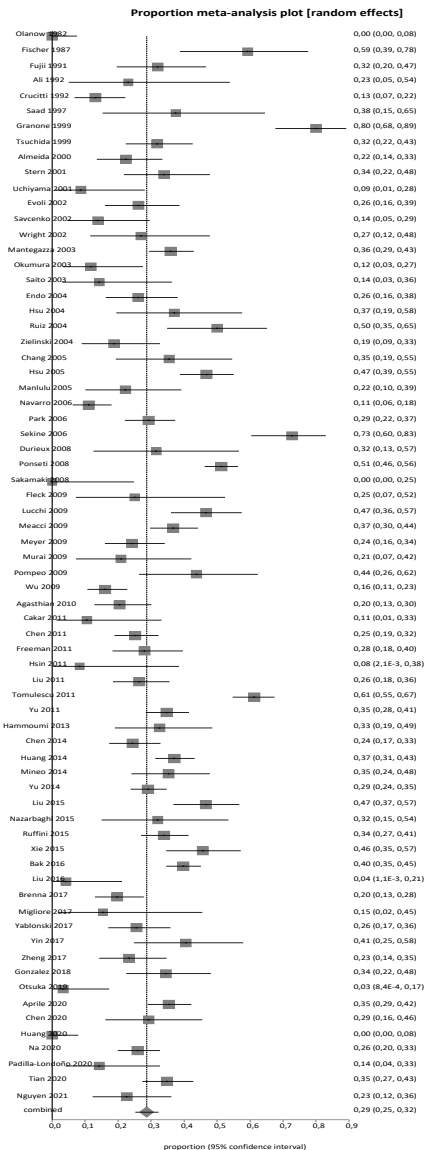
4.8 - Análise descritiva dos estudos incluídos

Encontra-se no Apêndice 4.

4.9 - Efeitos da intervenção

1 - Remissão completa: De 6334 pacientes submetidos a TA, 2109 evoluíram para RC (29%, IC 25-32%, I^2 : 89,1%) (Figura 6a). De 1464 pacientes submetidos a TS, 469 evoluíram com RC (27%, IC 19-36%, I^2 : 91,6) (Figura 6b). A comparação entre elas está na figura 6c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p : 0,8968).

a) Ampliada:



b) Simples:

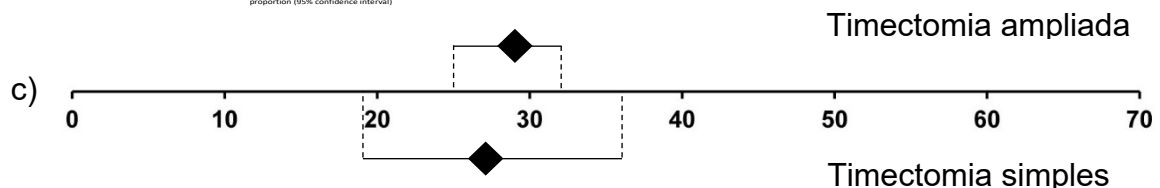
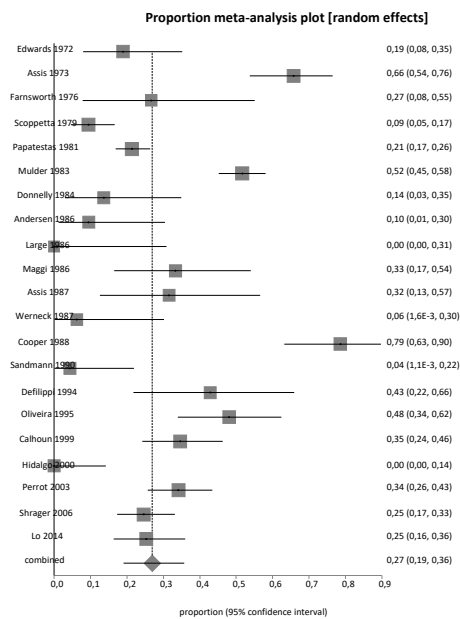
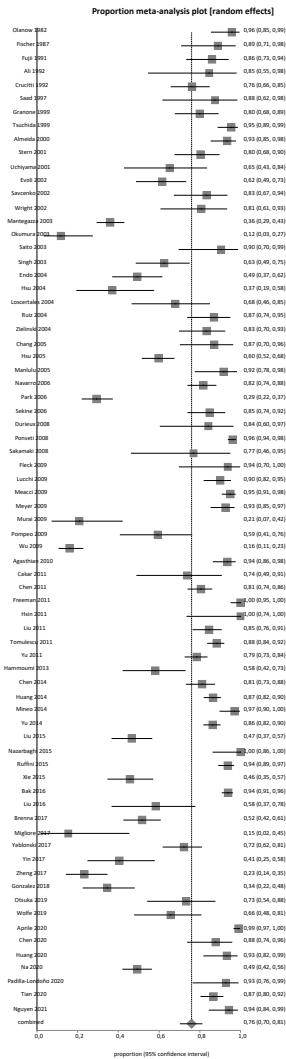


Figura 6 – a) RC nos estudos que fizeram TA. b) RC nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre RC dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

2 - Qualquer tipo de Melhora (RC+RF+MM+ML): De 6450 pacientes submetidos a TA, 4902 evoluíram para, no mínimo, Melhora (76%, IC 70-81%, I^2 : 96,2%) (Figura 7a). De 1607 pacientes submetidos a TS, 1059 evoluíram para, no mínimo, Melhora (70%, IC 56-82%, I^2 : 97%) (Figura 7b). A comparação entre elas está na figura 7c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p : 0,3671).

a) Ampliada



b) Simples

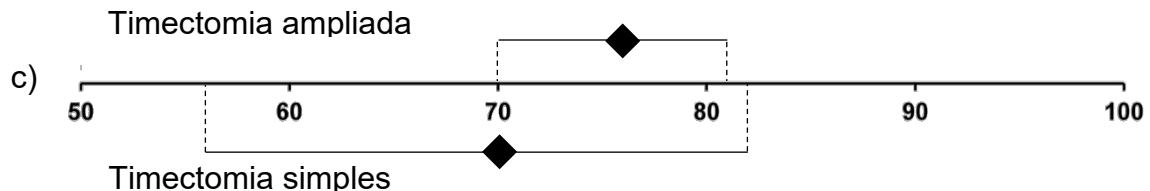
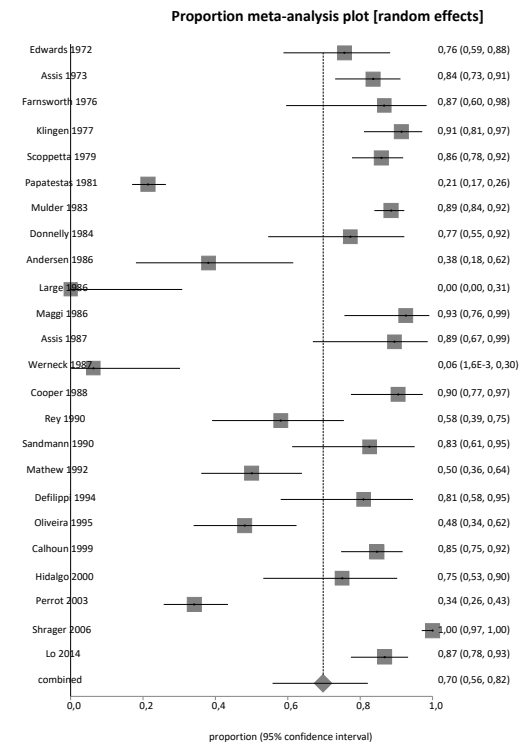
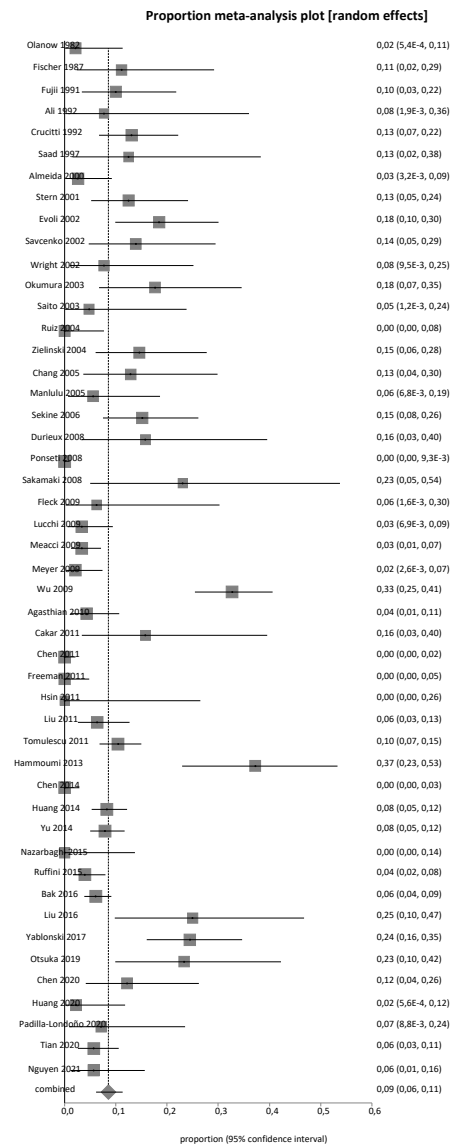


Figura 7 – a) “RC+RF+MM+ML” nos estudos que fizeram TA. b) “RC+RF+MM+ML” nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre “RC+RF+MM+ML” dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre os grupos.

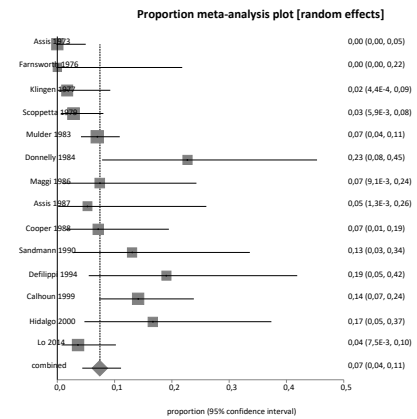
3 - Sem mudança: De 4199 pacientes submetidos a TA, 332 evoluíram para “Sem mudança” (9%, IC 6-11%, I^2 : 87,8%) (Figura 8a). De 835 pacientes submetidos a TS, 57 evoluíram para “Sem mudança” (7%, IC 4-11%, I^2 : 66,7%) (Figura 8b). A comparação entre elas está na figura 8c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p : 0,575).

a) Ampliada



Timectomia ampliada

b) Simples



c)

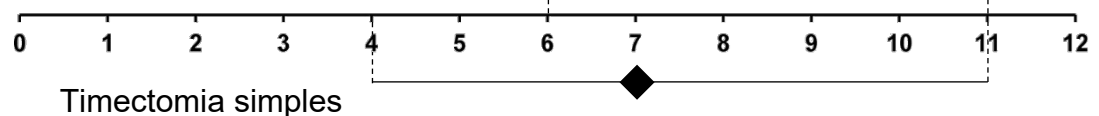
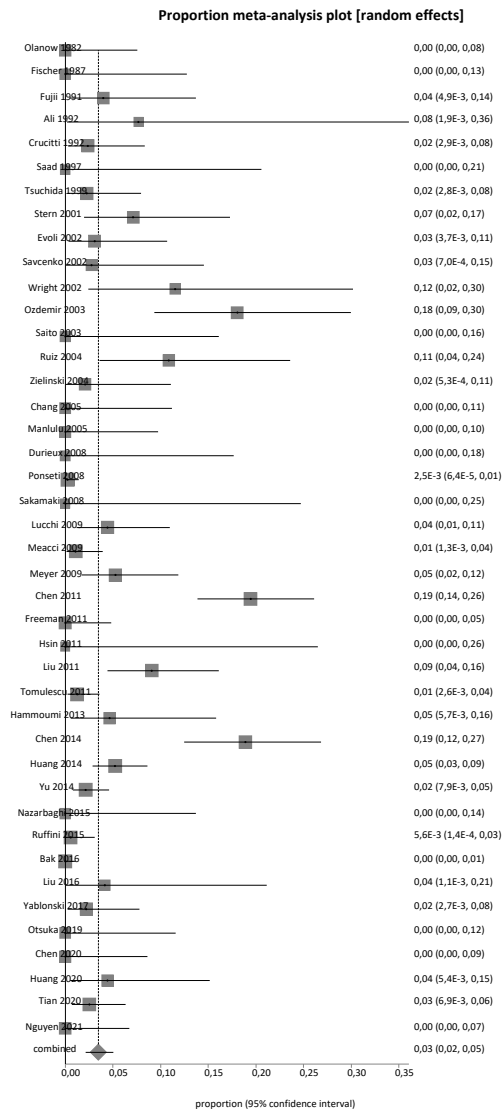


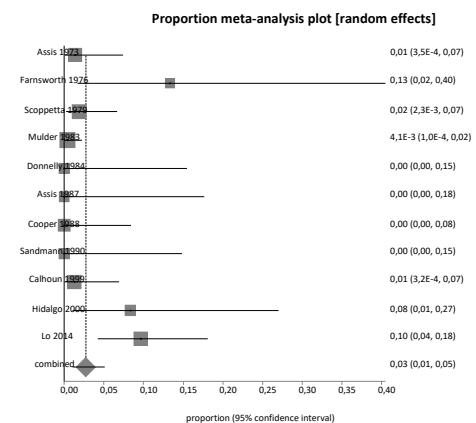
Figura 8 – a) “Sem mudança” nos estudos que fizeram TA. b) “Sem mudança” nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre “Sem mudança” dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

4 - Piora: De 3860 pacientes submetidos a TA, 149 evoluíram para “Piora” (3%, IC 2-5%, I^2 : 81,5%) (Figura 9a). De 729 pacientes submetidos a TS, 17 evoluíram para “Piora” (3%, IC 1-5%, I^2 : 57,6%) (Figura 9b). A comparação entre elas está na figura 9c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p : 0,5973).

a) Ampliada



b) Simples



b) Simples Timectomia ampliada

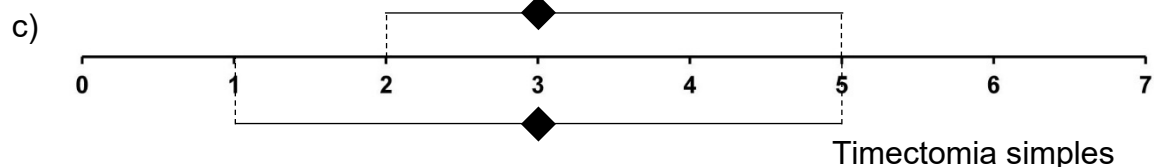
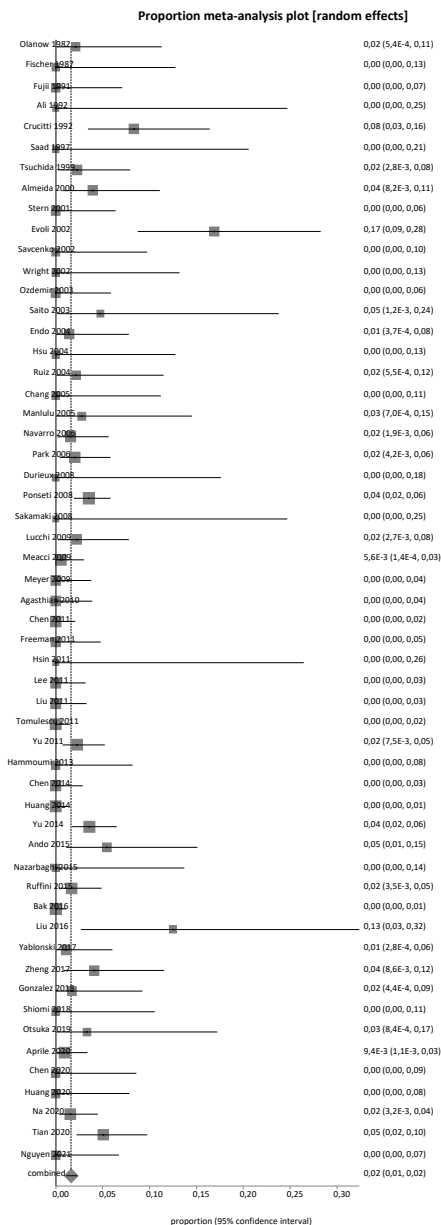


Figura 9 – a) “Piora” nos estudos que fizeram TA. b) “Piora” nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre “Piora” dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

5 - Óbito: De 5307 pacientes submetidos a TA, 93 evoluíram para Óbito (2%, IC 1-2%, I^2 : 60%) (Figura 10a). De 1042 pacientes submetidos a TS, 41 evoluíram para Óbito (3%, IC 2-6%, I^2 : 63,1%) (Figura 10b). A comparação entre elas está na figura 10c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p : 0,0573).

a) Ampliada



b) Simples

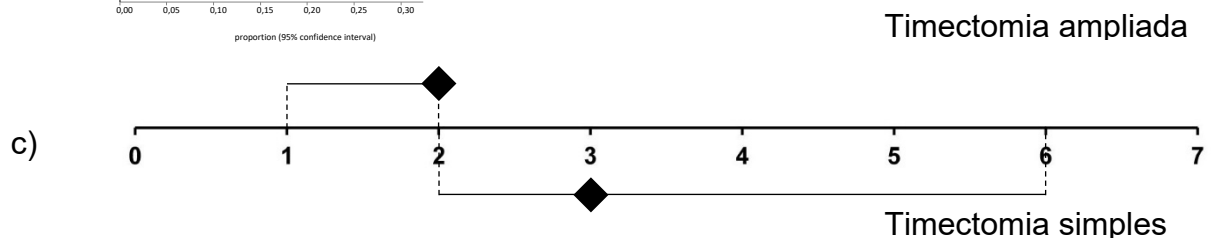
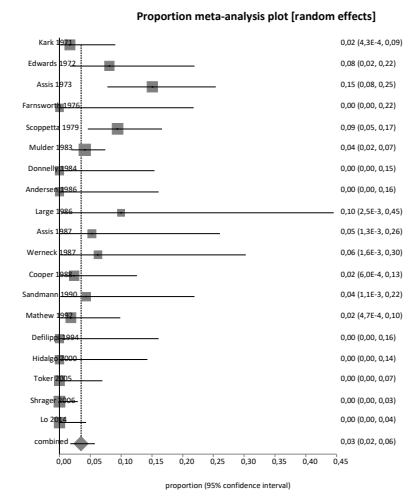
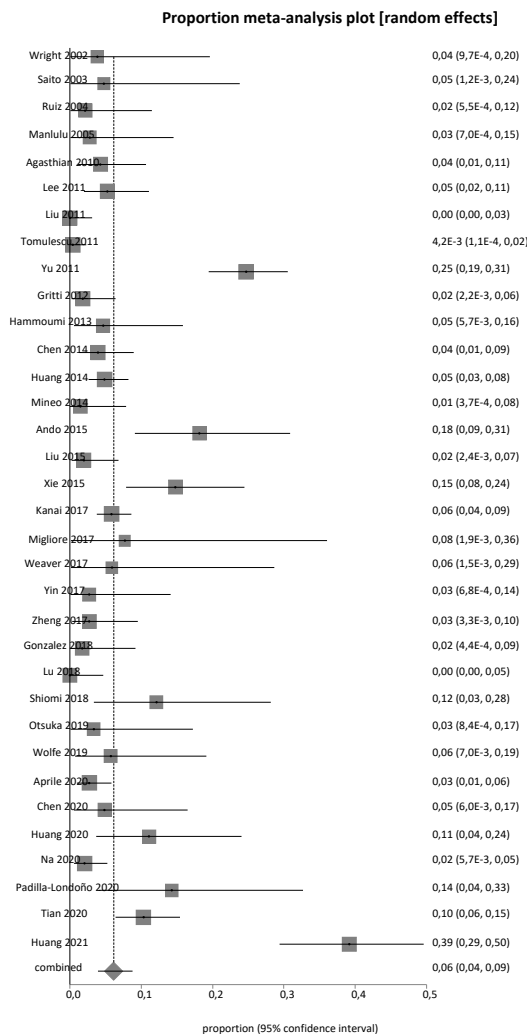


Figura 10 – a) Óbito nos estudos que fizeram TA. b) Óbito nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Óbito dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

6 - Crise miastênica: De 3375 pacientes submetidos a TA, 238 evoluíram para crise miastênica no PO (6%, IC 4-9%, I^2 : 87,4%) (Figura 11a). De 286 pacientes submetidos a TS, 7 evoluíram crise miastênica no PO (3%, IC 1-6%, I^2 : 19,4%) (Figura 11b). A comparação entre elas está na figura 11c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p: 0,4243).

a) Ampliada



b) Simples

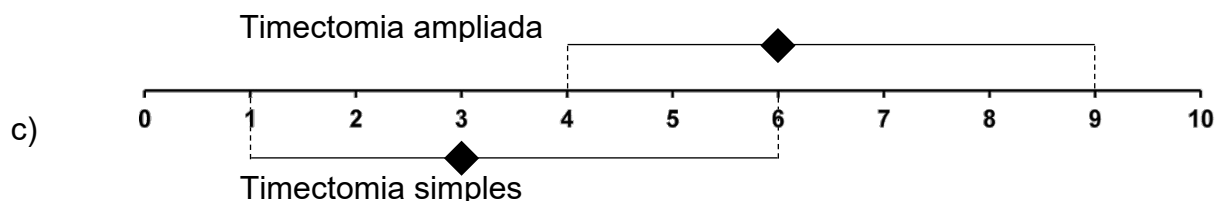
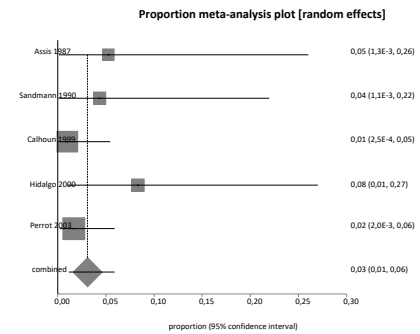
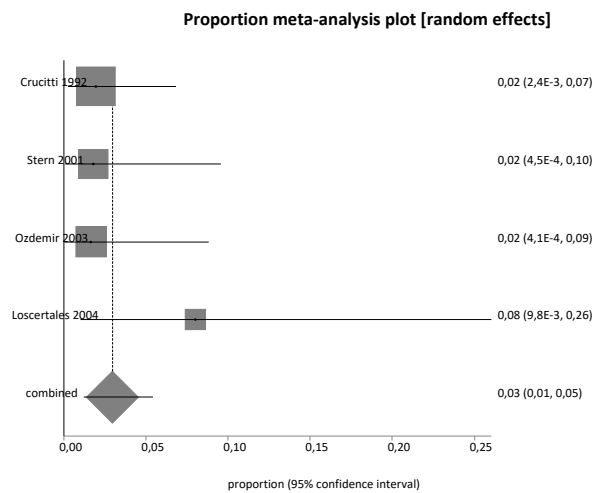


Figura 11 – a) Crise miastênica nos estudos que fizeram TA. b) Crise miastênica nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Crise miastênica dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

7 - Necessidade de reoperação para controle de doença: De 245 pacientes submetidos a TA, 6 evoluíram para reoperação (3%, IC 1-5%, I^2 : 0%) (Figura 12a). De 204 pacientes submetidos a TS, 7 evoluíram reoperação (4%, IC 0,7-11%, I^2 : 66,1%) (Figura 12b). A comparação entre elas está na figura 12c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p: 0,5805).

a) Ampliada



b) Simples

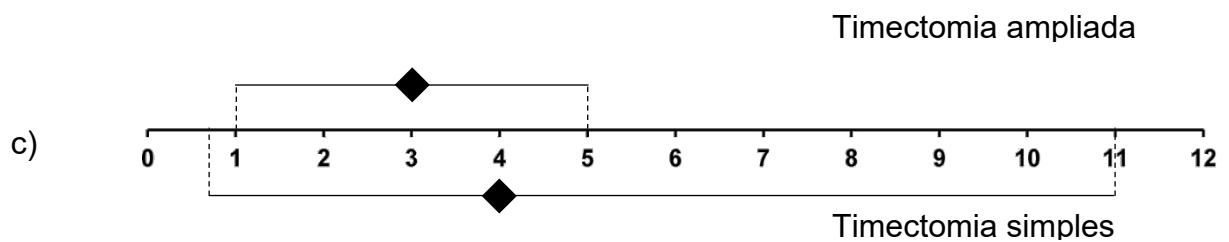
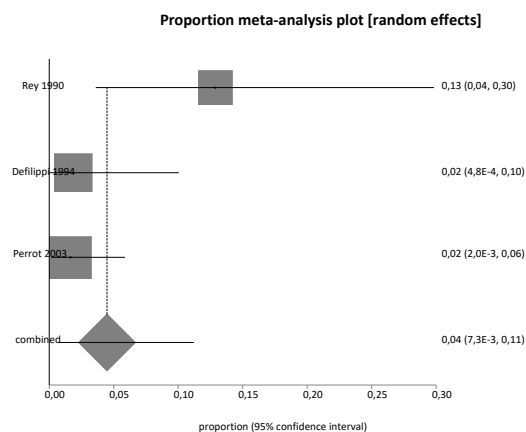
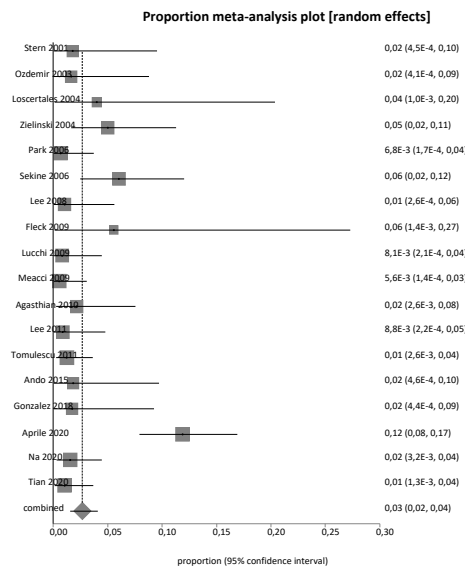


Figura 12 – a) Necessidade de reoperação nos estudos que fizeram TA. b) Necessidade de reoperação nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Necessidade de reoperação dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

8 - Sangramento: De 2089 pacientes submetidos a TA, 59 evoluíram com sangramento no PO (3%, IC 2-4%, I^2 : 68,4%) (Figura 13a). De 262 pacientes submetidos a TS, 6 evoluíram com sangramento no PO (3%, IC 0,8-6%, I^2 : 31,3%) (Figura 13b). A comparação entre elas está na figura 13c. Não foi observada diferença entre as intervenções (p :0,9686).

a) Ampliada



b) Simples

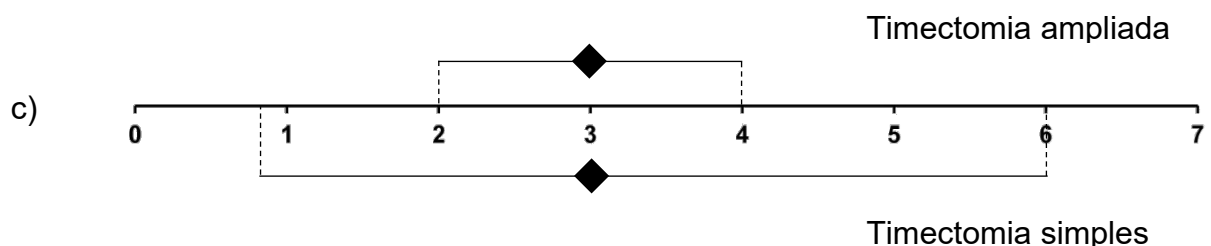
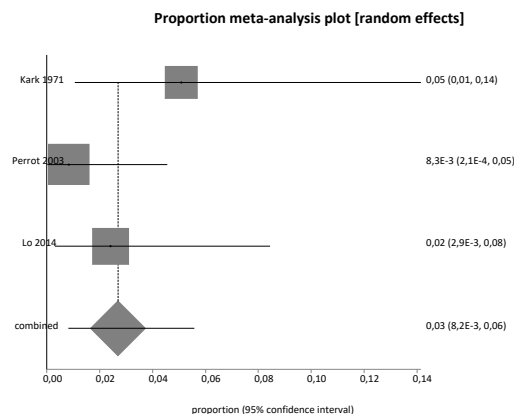


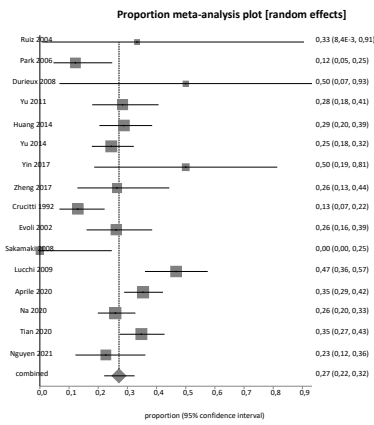
Figura 13 – a) Sangramento nos estudos que fizeram TA. b) Sangramento nos estudos que fizeram TS. c) comparação entre Sangramento dos estudos que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

4.10 - Análise de subgrupos

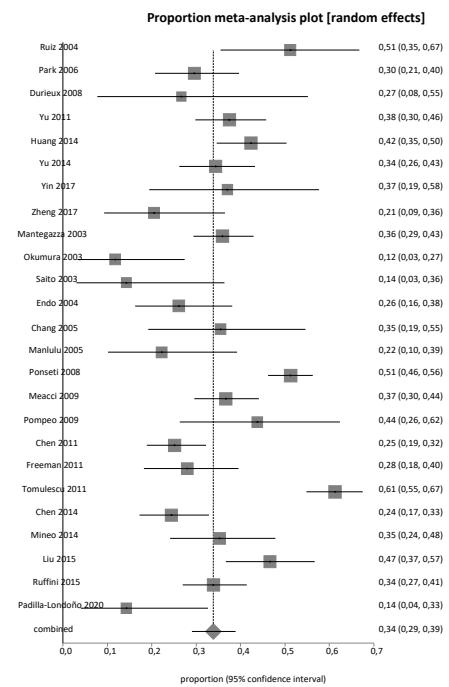
1 - Remissão completa de acordo com a presença ou ausência de Timoma: de 98 pacientes com timoma submetidos a TS, 35 evoluíram para RC (36%, IC 25-49%, I^2 : 33,7%). De 599 pacientes sem timoma submetidos a TS, 227 evoluíram para RC (29%, IC 16-45%, I^2 : 93,2%) (Figura 14b). Dos que fizeram TS, não foi observada diferença entre os pacientes com ou sem timoma (p : 0,5873). De 1290 pacientes com timoma submetidos a TA, 371 evoluíram para RC (27%, IC 22-32%, I^2 : 73%). De 2663 pacientes sem timoma submetidos a TA, 1023 evoluíram para RC (34%, IC 29-39%, I^2 : 85,2%) (Figura 14a). Dos que fizeram TA, não foi observada diferença entre os pacientes com ou sem timoma (p : 0,0904). Dentre todos os sem timoma, não houve diferença entre os que fizeram TS e TA (p : 0,7138). Dentre todos os portadores de timoma, não houve diferença entre os que fizeram TS e TA (p : 0,2252). A comparação entre elas está na figura 14c.

a) Ampliada

I. Portadores de timoma

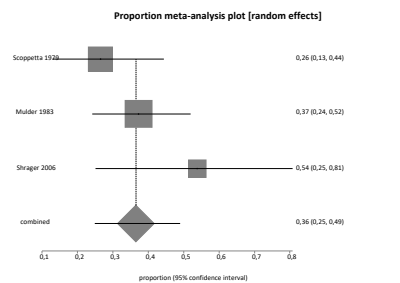


II. Pacientes sem timomas

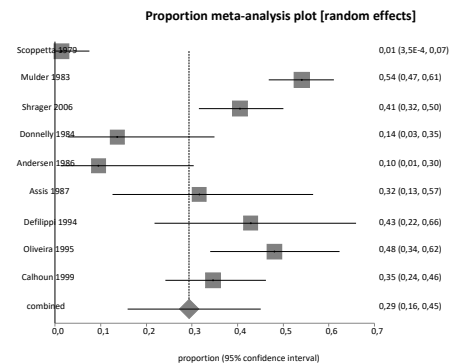


b) Simples

I. Portadores de Timoma



II. Pacientes sem timoma



c)

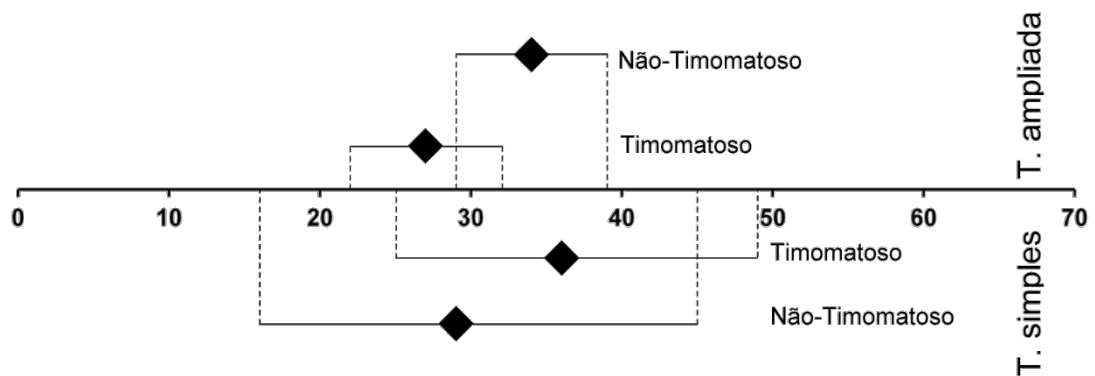
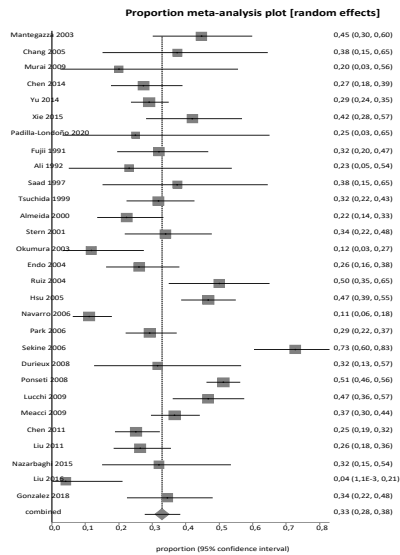


Figura 14 – a) I RC nos pacientes com timoma submetidos a TA; a) II RC nos pacientes sem timoma que fizeram TA; b) I RC nos pacientes com timoma submetidos a TS; b) II RC nos pacientes sem timoma que fizeram TS; c) Comparação entre RC nos pacientes com e sem timoma que fizeram TA e TS. Não foi observada diferença entre as intervenções.

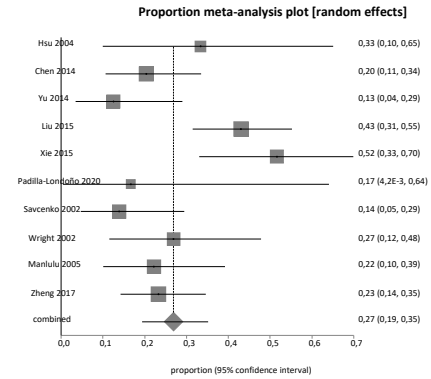
2 - Remissão completa de acordo com o acesso da Timectomia: de 478 pacientes submetidos a TS por Esternotomia total, 218 evoluíram para RC (31%, IC 16-48%, I²: 91,4%). De 426 pacientes submetidos a TS por Cervicotomia, 145 evoluíram para RC (34%, IC 21-49%, I²: 88,6%) (Figura 15b). Dos que fizeram TS, não foi observada diferença entre essas duas técnicas (p: 0,8883). De 2487 pacientes submetidos a TA por Esternotomia total, 879 evoluíram para RC (33%, IC 28-38%, I²: 86,1%). De 378 pacientes submetidos a TA por Videotoracoscopia unilateral, 104 evoluíram para RC (27%, IC 19-35%, I²: 65,3%) (Figura 15a). Dos que fizeram TA, não foi observada diferença entre essas duas técnicas (p: 0,2178). A comparação entre elas está na figura 15c. Não foi observada diferença entre as intervenções.

a) Ampliada

I. Esternotomia total

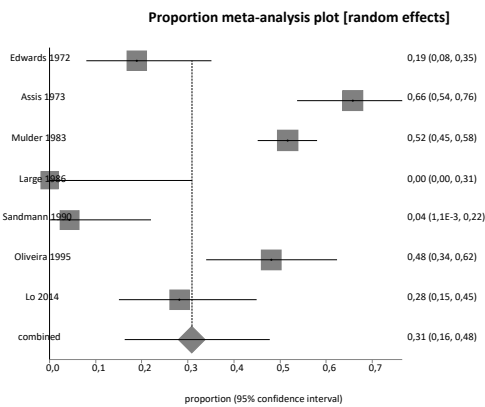


II. Videotoroscopia unilateral



b) Simples

I. Esternotomia total



II. Cervicotomia

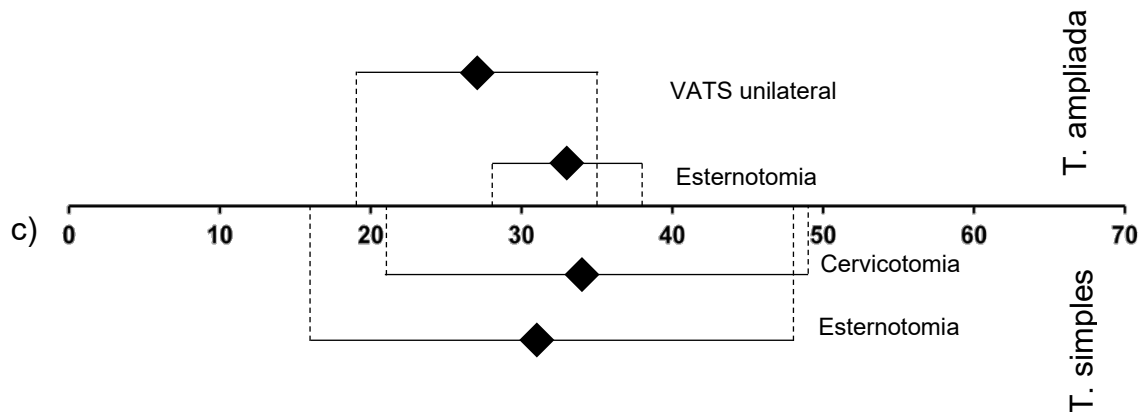
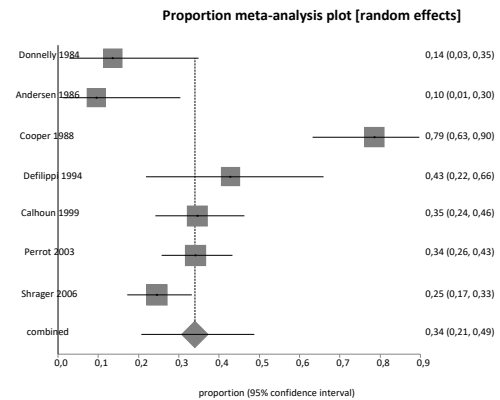


Figura 15 – a) I RC nos pacientes submetidos a TA por Esternotomia total; a) II RC nos pacientes que fizeram TA por Videotoroscopia unilateral; b) I RC nos pacientes submetidos a TS por Esternotomia total; b) II RC nos pacientes que fizeram TS por Cervicotomia; c) Comparação entre RC nos pacientes TA e TS de acordo com o acesso cirúrgico. Não foi observada diferença entre as intervenções.

O resumo dos valores das metanálises proporcionais com o respectivo valor p para cada desfecho está nos quadros 6 e 7.

Quadro 6: Metanálise proporcional dos desfechos comparados entre TS e TA

Desfechos	Timectomia	Metanálise proporcional (IC) em %	p
RC	TS	27 (19-36)	0,8968
	TA	29 (25-32)	
RC+RF+MM+ML	TS	70 (56-82)	0,3671
	TA	76 (70-81)	
Sem mudança	TS	7 (4-11)	0,575
	TA	9 (6-11)	
Piora	TS	3 (1-5)	0,5973
	TA	3 (2-5)	
Óbito	TS	3 (2-6)	0,0573
	TA	2 (1-2)	
Crise miastênica	TS	3 (1-6)	0,4243
	TA	6 (4-9)	
Reoperação	TS	4 (0,7-11)	0,5805
	TA	3 (1-5)	
Sangramento	TS	3 (0,8-6)	0,9686
	TA	3 (2-4)	

RC+RF+MM+ML: qualquer tipo de melhora; RC: remissão completa; TS: timectomia simples; TA: timectomia ampliada, %: porcentagem, p : valor de p

Quadro 7: Metanálise proporcional da análise de subgrupos no desfecho primário

RC conforme os subgrupos	Timectomia	Metanálise proporcional (IC) em %	<i>p</i>
Portadores de timoma	TS	36 (25-49)	0,2252
	TA	27 (22-32)	
Pacientes sem timoma	TS	29 (16-45)	0,7138
	TA	34 (29-39)	
Submetidos a TS	TS (com timoma)	36 (25-49)	0,5873
	TS (sem timoma)	29 (16-45)	
Submetidos a TA	TA (com timoma)	27 (22-32)	0,0904
	TA (sem timoma)	34 (29-39)	
Acesso para TS	TS por ET	31 (16-48)	0,8883
	TS por cervicotomia	34 (21-49)	
Acesso para TA	TA por ET	33 (28-38)	0,2178
	TA por VATSu	27 (19-35)	

RC: remissão completa; TS: timectomia simples; TA: timectomia ampliada; ET: esternotomia total; VATSu: videotoracoscopia unilateral, %: porcentagem, *p*: valor de *p*

4.11 - Qualidade da evidência

A qualidade da evidência do desfecho primário está representada no quadro 8.

Quadro 8: Qualidade da evidência pelo sistema GRADE³⁵ (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*):

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[timectomia ampliada]	[timectomia simples]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remissão completa (seguimento: variação 1 meses para 10 anos)												
91	estudo observacional	grave	muito grave	não grave	não grave		2109/6334 (33.3%)	469/1464 (32.0%)	OR 1.041 (0.889 para 1.316)	9 mais por 1.000 (de 25 menos para 62 mais)	-	CRÍTICO
								32.0%		9 mais por 1.000 (de 25 menos para 62 mais)		

4.12 - Força de recomendação

Análise dos fatores determinantes da força de recomendação:

- 1 - O problema é pertinente, pois até agora não existe nenhum ensaio clínico comparando as duas intervenções.
- 2 - Foi considerado o desfecho crítico que é a remissão completa da doença.
- 3 - O balanço entre benefícios e riscos para qualquer das duas intervenções parece estar equilibrado.
- 4 - Não foi encontrada variação da remissão completa entre as intervenções.
- 5 - A utilização de recursos não foi analisada na presente revisão, mas os dois tipos de tratamento utilizam o mesmo recurso do Sistema Único de Saúde (SUS).
- 6 - Quanto à equidade, quaisquer dos dois tipos de tratamento são oferecidos pelo SUS, portanto tanto o rico quanto o pobre podem fazê-lo.
- 7 - Quanto à viabilidade, vai depender do local de atendimento do paciente, pois cada serviço tem a preferência por uma das intervenções.

Discussão

5. DISCUSSÃO

5.1 - Resumo dos principais resultados

A maioria dos 121 estudos incluídos são retrospectivos, apresentando somente um tipo de intervenção, TS ou TA, e quase 80% destes estudos utilizaram essa última técnica, abrangendo quase 85% dos participantes, o que mostra que ela é muito mais utilizada do que a primeira, ou está existindo um viés de publicação, com publicação exagerada da TA em detrimento da TS. Chama a atenção que 84% dos estudos que fizeram TS foram publicados no século passado, ao contrário daqueles que utilizaram a TA, as quais 90% foram publicados neste século, mostrando que a utilização dessa técnica é mais recente. Apesar da maioria dos estudos utilizarem TA, os estudos feitos no Brasil são na sua maioria de TS. Se sobressaem em TA a China, Japão e Itália.

Proporcionalmente, nos estudos que utilizaram a TS, os pacientes com doença mais grave (Osseman III ou IV) foram três vezes mais frequentes do que os submetidos a TA. Esse comportamento de submeter mais pacientes com doença avançada a timectomia pode ser fruto da época em que esses estudos foram publicados, pois os recursos de tratamento clínico eram mais escassos no século passado.

Chama atenção as diferenças de população de participantes envolvidos nas duas intervenções. Houve maior discrepância entre a população masculina e feminina no grupo de pacientes que fizeram a TS, sendo que a população feminina era 2,5 vezes maior do que a masculina. Na TA, a população feminina era 70% maior do que a masculina. Isso ocorreu também entre pacientes com ou sem timoma. A população de pacientes sem timoma era pouco mais de cinco vezes maior do que a de portadores de timoma na TS, enquanto na TA a população de sem timoma era duas vezes maior do que de portadores de timoma.

Vale destacar também as diferenças entre as vias de acesso para a timectomia nas duas técnicas estudadas. Esternotomia parcial e Videotoroscopia foram, proporcionalmente, seis vezes mais prevalentes na TA do que na TS. A cervicotomia representou metade dos casos que fizeram a TS e apenas 0,02% da TA. Esternotomia total foi 40% mais prevalente na TA se comparado a TS, também proporcionalmente. Nenhum estudo publicado que fez TS realizou cirurgia robótica. É

evidente que o motivo dessa desigualdade pelo acesso nas duas técnicas se deve ao fato de a maioria dos estudos que realizou TS preferiu o acesso por cervicotomia (51,7%), enquanto na TA a via de acesso em maior destaque foi a esternotomia total (57,9%). As metanálises proporcionais não demonstraram diferenças em relação a RC nas vias de acesso para timentomia tanto na TS quanto na TA (Quadro 7).

Em relação ao Status pós-intervenção, não houve diferença entre a TS e TA tanto nos desfechos positivos (Qualquer tipo de melhora e RC) quanto nos desfechos negativos (Sem mudança, Piora e Óbito). Não se pode afirmar que a TA é superior a TS para tratamento da MG, como declarado por inúmeros autores renomados^{16, 17}, já que o nível de evidência dos estudos publicados endereçados para o tema é de qualidade controversa, pois ainda não há estudos prospectivos aleatorizados comparando as duas técnicas.

O argumento utilizado por quem acredita na superioridade da TA está no fato de se encontrar timo ectópico em diversos compartimentos mediastinais ou mesmo na região cervical. Portanto, esses autores adotam a radicalidade na extirpação de tecidos peritímicos no intraoperatório. Nesta revisão, de 1836 pacientes (16 estudos), 38% tinham timo ectópico. Porém, vale destacar que esta revisão não foi dedicada a esse desfecho isolado apesar desse valor ser parecido com o encontrado em outros estudos^{18, 36, 37, 38, 39}.

Os autores que praticam a TS afirmam que a radicalidade da extensão cirúrgica não garantiria aumento da remissão da MG, já que o tecido tímico ectópico pode ser mais prevalente do que imaginado, pois ele pode ser encontrado em qualquer região entre a base do crânio e o diafragma, e isso inclui locais pouco convencionais na abordagem cirúrgica, como amígdala, paratireoide, mediastino posterior⁴⁰, região intrapericárdica⁴¹, no tecido tireoidiano⁴² ou mesmo na laringe subglótica⁴³. Conectado a esses argumentos, também não foi encontrado maiores prevalências de retimentomia para controle da MG em pacientes submetidos a TS se comparado a TA, com ambas as intervenções com cerca de 3 a 4% de reoperação em média, de acordo com as metanálise proporcionais. Isso deve ser destacado pois mesmo a TS podendo deixar, em tese, mais tecido tímico ectópico do que a TA, esse fato não converteu em maiores taxas de necessidade de reoperação.

Em muitos estudos que fizeram a TS, a taxa de “Qualquer tipo de melhora” foi parecida com a TA, e chama atenção o fato de 33% dos estudos das duas

intervenções apresentarem mais de 70% dos pacientes com esse desfecho, o que poderia sugerir a não superioridade de uma técnica perante outra. As metanálises proporcionais também demonstram isso ($p: 0,3671$). Na RC não é diferente, pois em 43% dos estudos que fizeram a TS e 44% dos que fizeram TA foi encontrado mais de 30% de RC, mostrando, portanto, valores brutos muito parecidos. As metanálises proporcionais também não mostraram diferença entre as duas intervenções ($p: 0,8968$).

Há inúmeros questionamentos não respondidos sobre a relação do porte cirúrgico com a remissão completa da MG. Provavelmente, outras características encontradas nos pacientes podem ter um peso maior nos resultados pós-operatórios do que o porte da cirurgia em si, como por exemplo, o tempo de início de sintomas até a cirurgia^{44, 45}, sexo⁴⁶, idade^{45, 47}, doença avançada^{36, 48} ou mesmo a presença de alterações tímicas, como o timoma, que já é de conhecimento geral a sua relação com os piores resultados do status pós-intervenção^{46, 49, 50, 51}, apesar de as análise de subgrupos desta revisão de pacientes com ou sem timoma não ter sido significativa no que tange a RC ($p: 0,5873$ na TS e $p: 0,0904$ na TA).

As principais complicações pós-operatórias avaliadas por comparação da metanálise proporcional foram: sangramento e crise miastênica. Teoricamente, a TS poderia gerar menos eventos de sangramento no PO, porém na prática, ambas as técnicas levam a esse evento muito raramente, sendo em média 3% apenas dos casos ($p: 0,9686$). A crise miastênica é uma complicação altamente temida no PO, com índices de mortalidade intra-hospitalar que chegam a 12%⁵², mas as metanálises proporcionais também não mostraram diferença entre as duas técnicas, o que leva a suspeitar que também haja outros fatores mais relevantes que levam a esse desfecho, como ocorrência de crises no pré-operatório^{18, 53}, infecção¹⁸, presença de sintomas bulbares⁵⁴ ou MG em fase avançada⁵⁵.

5.2 - Aplicabilidade da evidência

De 36 estudos publicados desde 2015 que estão incluídos nesta revisão, 70% deles utilizaram alguma técnica de videoscopia. Há uma tendência de aumento dessa taxa para os próximos anos devido ao contexto histórico em que estamos inseridos, com uma busca ativa e crescente por novas tecnologias no cotidiano do cirurgião. Segundo a classificação da timectomia da MGFA¹⁵, a TA na

videotoracoscopia deve ser realizada de maneira bilateralmente com associação de uma cervicotomia para ressecção radical do timo e da gordura peritímica. A TS ou timectomia básica pode ser realizada com a ressecção do timo e parte da gordura peritímica através de videotoracoscopia unilateral. Não há dúvidas que, se ficar demonstrado que ambas conferem resultados parecidos no PO, a preferência pela TS seria muito maior entre os cirurgiões torácicos devido a diminuição do tempo cirúrgico da videotoracoscopia unilateral se comparado a bilateral. Obviamente que ensaios clínicos aleatorizados deveriam confirmar que as duas intervenções possuísem equivalência de resultados pós-operatórios.

5.3 - Qualidade da evidência

A **qualidade da evidência**, que favorece tanto a TS como a TA, avaliada pelo sistema GRADE³⁵ foi considerada muito baixa devido a qualidade dos estudos incluídos, que possuem vieses pela limitação metodológica e inconsistência pela alta heterogeneidade entre os estudos. Quanto à **força da recomendação** podemos afirmar que ela é **forte**, isto é, poderíamos recomendar qualquer dos dois tipos de tratamento, pois qualquer um deles poderia proporcionar resultados semelhantes.

5.4 - Avaliação dos vieses no processo da revisão

Foi constatado uma heterogeneidade muito importante entre os estudos, na maioria dos desfechos. Provavelmente isso se deve ao fato de a maioria dos estudos incluídos serem observacionais descritivos, ou seja, série de casos, que tem por natureza fatores confundidores intrínsecos críticos, como condutas da época em que foram publicados (por exemplo, haviam estudos que faziam traqueostomia de rotina no intraoperatório da timectomia), tratamentos empregados extremamente diferentes (as doses e uso de corticoide e piridostigmina variaram muito com o passar do tempo, além do uso de drogas mais novas como a imunoglobulina), tempo de doença e de seguimento pós-operatório extremamente variáveis dos participantes (em outras épocas era mais comum realizar a cirurgia em pacientes com doença mais avançada), seleção de participantes, aferição do desfecho (pouco provável ocorrer problemas na aferição, mas o problema seria comparar os desfechos aferidos em tempos de seguimento diferentes). Esses fatores resultaram na superdispersão de

todos os dados no gráfico de floresta, que foi corrigido com a correção de Williams³² para obtenção do valor do p sem necessitar de testes de sensibilidade para diminuir a heterogeneidade. Até mesmo os estudos prospectivos não traziam a comparação de interesse e grande parte deles não tinham como objeto principal de análise os desfechos estudados por esta revisão. Por isso, tiveram estudos de coorte ou ensaios clínicos em que apenas parte da amostra foi incluída, o que também garante risco grave de viés em diversos domínios.

A pergunta dessa revisão é pouco estudada ou mesmo pouco discutida na atualidade por diversos fatores. O primeiro fator seria a prevalência muito maior de estudos com tratamentos clínicos para MG, fenômeno que se intensificou nos últimos 20 anos⁵⁶. O segundo seria a falta de clareza dos autores primários em relação ao porte cirúrgico realizado nos estudos, pois em muitos estudos que relataram ter sido feito a TA, pode ter sido feito a TS, como quando o autor diz ter feito TA por videotoracoscopia unilateral, o que é, no mínimo, questionável. O advento da videotoracoscopia exige encurtamento do tempo operatório. Para isso, alguns autores poderiam estar tendendo ao erro ao informar estarem fazendo a cirurgia padrão para o caso (TA), mas realizando o procedimento mais rápido (TS).

5.5 - Concordância com outros estudos

Diversos estudos que fizeram TS apresentaram dados referentes a RC concordantes com a metanálise proposicional dos estudos que fizeram TA^{57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64}. Esse fato se repete com o desfecho “Qualquer tipo de melhora” (RC+RF+MM+ML) em diversos estudos^{58, 59, 60, 65, 66, 67, 68, 69}. Observa-se que metade deles fizeram a TS por cervicotomia e apenas um realizou por videotoracoscopia. A cervicotomia entrou praticamente em desuso na timectomia para MG devido ao advento da videotoracoscopia, que seria uma boa opção de substituição, pois ela poderia trazer os benefícios de diminuição do tempo operatório e de internação sem prejuízo na RC^{61, 63, 64}.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

- 1 - Esta revisão sistemática de estudos retrospectivos não conseguiu demonstrar superioridade da timectomia ampliada sobre a timectomia simples. Apesar disso, é evidente a superioridade numérica das publicações de timectomia ampliada sobre a timectomia simples.
- 2 - Não foi possível demonstrar superioridade de qualquer acesso cirúrgico em relação a remissão completa.
- 3 - Não foi demonstrado diferença na remissão completa entre os pacientes portadores ou não de timoma.

6.1 - Implicações para a Pesquisa

Existe necessidade de se realizar ensaios clínicos aleatorizados, com análise de subgrupos segundo os fatores confundidores, para se chegar a uma melhor evidência sobre a eficácia de cada uma dessas intervenções.

6.2 - Implicações para a Prática

No momento podemos afirmar que qualquer das duas intervenções podem ser indicadas, pois suas eficácias são semelhantes.

Referências

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsteller HB. The first American case of myasthenia gravis. Arch Neurol. 1988;45(2):185-7.
2. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. Neurol Clin. 1994;12(2):231- 42.
3. Keeseey JC. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. Muscle Nerve. 2002;26(1):1-3.
4. Walker MB. Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. Proc R Soc Med. 1935;28(6):759-61.
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(5):419-24.
7. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116(11):2843-54.
8. Meisel A, Baggi F, Behin A, Evoli A, Kostera-Pruszczyk A, Mantegazza R, et al. Role of autoantibody levels as biomarkers in the management of patients with myasthenia gravis: A systematic review and expert appraisal. Eur J Neurol. 2022;00:1–17.
9. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL Jr. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. JAMA. 1941;117(18):1529-33.
10. Cataneo AJM, Felisberto G Jr, Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis - systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):99.
11. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med. 2016;375(20):511-22.

12. Kim A, Choi S-J, Kang CH, Lee S, Son H, Kim J-A, et al. Risk factors for developing post-thymectomy myasthenia gravis in patients with thymoma. *Muscle Nerve*. 2021;63(4):531-7.
13. Evoli A, Minisci C, Schino C, Marsili F, Punzi C, Batocchi AP, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology*. 2002;59(12):1844-50.
14. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971;38(6):497-537.
15. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(1):327-34.
16. Zieliński M, Kuzdzał J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy--operative technique and early results. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(2):404-9.
17. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;70(4):747-54.
18. Zou J, Su C, Lun X, Liu W, Yang W, Zhong B, et al. Preoperative anxiety in patients with myasthenia gravis and risk for myasthenic crisis after extended transsternal thymectomy: a CONSORT study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(10):e2828.
19. Urschel JD, Grewal RP. Thymectomy for myasthenia gravis. *Postgrad Med J*. 1998;74(869):139-44.
20. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, Brinster CJ, Childers HE, Marshall MB, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(2):320-6.

21. Li Y, Wang J. Left-sided approach video-assisted thymectomy for the treatment of thymic diseases. *World J Surg Oncol*. 2014;12:398.
22. Kirschner PA, Osserman KE, Kark AE. Studies in myasthenia gravis. Transcervical total thymectomy. *JAMA*. 1969;209(6):906-10.
23. Jaretzki A 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96(5):711-6.
24. Gronseth GS, Barohn R, Narayanaswami P. Practice advisory: thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update): report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(16):705-9.
25. Gung Y, Zhang H, Li S, Wang Y. Sternotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery for thymectomy of myasthenia gravis patients: a meta-analysis. *Asian J Endosc Surg*. 2016;9(4):285-94.
26. Chen X, Ma Q, Wang X, Wang A, Huang D. Subxiphoid and subcostal thoracoscopic surgical approach for thymectomy. *Surg Endosc*. 2021;35(9):5239-46.
27. Cataneo AJM, Rezende LAL. Diagnóstico e tratamento da miastenia gravis. *Bol Pneumol Paul*. 2005;27:5-8.
28. Reis TA, Cataneo DC, Cataneo AJM. Clinical usefulness of prethymectomy plasmapheresis in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;29(6):867-75.
29. Ruiz RL Jr, Reibschied SM, Cataneo AJM, Rezende LAL. Resultado da timectomia ampliada no tratamento de pacientes com Miastenia gravis. *J Bras Pneumol*. 2004;30(2):115-20.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.

31. Jonathan AC, Sterne JAC, Miguel A Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
32. Williams DA. Extra-binomial variation in logistic linear models. *Appl Stat.* 1982;31(2):144-8.
33. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst.* 1959;22(4):719-48.
34. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. London: Cochrane; 2022 [cited 2022 Jul 01]. Chap. 10. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
35. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2022. Available from: gradepro.org
36. Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, Nadir A, Akal M, Yüçemen N, et al. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(2):233-7.
37. Saito EH, Higa C, Nunes RA, Magalhães GC, Vaz LCA, Cervante VF. Extended thymectomy through video assisted thoracic surgery and cervicotomy in the treatment of myasthenia. *J Pneumol.* 2003;29(5):273-9.
38. Chen Z, Luo H, Peng Y, Cai L, Zhang J, Su C, et al. Comparative clinical features and immune responses after extended thymectomy for myasthenia gravis in patients with atrophic versus hyperplastic thymus. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):212-8.
39. Chen Z, Zuo J, Zou J, Sun Y, Liu W, Lai Y, et al. Cellular immunity following video-assisted thoracoscopic and open resection for non-thymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):646-51.

40. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P. Comparison of the results of the transcervical and transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1981;377:766-78.
41. Zhu K, Chen W, Pan S, Wang C. Cardiac tamponade caused by an ectopic intrapericardial thymic carcinoma. *Cardiol J.* 2022;29(1):170-1.
42. Fernandes AC, Fitas AL, Soares J, Nunes A, Lopes L. Intrathyroidal ectopic thymus: a case series. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(9):1666-8.
43. Lin Y, Li J, Xue L, Sun P, He Q, Li Y. Ectopic thymic tissue in subglottis of children: evaluation and management. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;S1808-8694(21)00179-8.
44. Liu Z, Yang J, Lin L, Huang J, Jiang G. Unilateral video-assisted thoracoscopic extended thymectomy offers long-term outcomes equivalent to that of the bilateral approach in the treatment of non-thymomatous myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(5):610-5.
45. Otsuka R, Ueda K, Tanaka T, Murakami J, Hayashi M, Hamano K. Who will benefit from thymectomy for myasthenia gravis? Is there any role for this procedure in elderly patients? *Ann Transl Med.* 2019;7(1):4.
46. Fujii N, Itoyama Y, Machi M, Goto I. Analysis of prognostic factors in thymectomized patients with myasthenia gravis: correlation between thymic lymphoid cell subsets and postoperative clinical course. *J Neurol Sci.* 1991;105(2):143-9.
47. Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(6):1563-7.
48. Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, Duranti L, Basolo F, Palmiero G, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(5):812-6.

49. Hsu H-S, Huang C-S, Huang B-S, Lee H-C, Kao K-P, Hsu W-H, et al. Thymoma is associated with relapse of symptoms after transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5(1):42-6.
50. Yu L, Zhang X-J, Ma S, Li F, Zhang Y-F. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis with and without thymoma: a single-center experience. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(1):240-4.
51. Yu S, Li F, Chen B, Lin J, Yang M, Fu X, et al. Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(2):94-101.
52. Wang Y, Huan X, Jiao K, Jiang Q, Goh LY, Shi J, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in AChR subtype myasthenic crisis: a prospective cohort study. *Clin Immunol*. 2022;241:109058.
53. Ando T, Omasa M, Kondo T, Yamada T, Sato M, Menju T, et al. Predictive factors of myasthenic crisis after extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(5):705-9.
54. Kanai T, Uzawa A, Sato Y, Suzuki S, Kawaguchi N, Himuro K, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. *Ann Neurol*. 2017;82(5):841-9.
55. Huang Y, Su L, Zhang Y, Guo J, Wang C. Risk factors for postoperative myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Surg Res*. 2021;262:1-5.
56. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
57. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, Ciuffreda L, Dalesio O, Leria G, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer*. 1986;58(3):765-76.

58. Farnsworth A, Pories W, Mendelsohn H. Thymectomy for myasthenia gravis. *Aust N Z J Surg.* 1976;46(2):170-3.
59. Assis JL, Marchiori PE, Zambon AA, Scaff M. [Myasthenia gravis treated with and without thymectomy: short and long term results]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1987;45(2):119-30. Portuguese.
60. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(1):194-7.
61. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, Pestronk A, Meyers BF, Patterson GA, et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg.* 1999;230(4):555-9.
62. Perrot M, Bril V, McRae K, Keshavjee S. Impact of minimally invasive transcervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(5):677-83.
63. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, Yousuf O, Spence A, Chen Z, et al. Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1863-9.
64. Lo C-M, Lu H-I, Hsieh M-J, Lee S-S, Chang J-P. Thymectomy for myasthenia gravis: video-assisted versus transsternal. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(10):722-6.
65. Edwards FR, Wilson A. Thymectomy for myasthenia gravis. *Thorax.* 1972;27(5):513-6.
66. Donnelly RJ, Laquaglia MP, Fabri B, Hayward M, Florence AM. Cervical thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1984;66(5):305-8.
67. Rey RD, Sanz OP, Fernández JM, Rey RC, Panizza M, Lucilli N, et al. [Diagnosis and treatment of myasthenia gravis: study of an inpatient population. *Arq Neuropsiquiatr.* 1990;48(3):270-8. Spanish.

-
68. Sandmann MC, Gorz AM, Gracia CM, Batista RJV, Seixas RR, Bittencourt PRM. [Thymectomy and immunosuppression in myasthenia gravis: a prospective study]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1990;48(1):44-8. Portuguese.
 69. Hidalgo JAM, Cordero IL. Timectomía por miastenia gravis en el hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia: reporte de 24 casos. *Acta Med Costarric*. 2000;42(2):81-5.
 70. Kark AE, Kirschner PA. Total thymectomy by the transcervical approach. *Br J Surg*. 1971;58(5):321-6.
 71. Assis JL, Curi N. [Thymectomy in myasthenia gravis: an evaluation of the results in 73 patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1978;36(1):16-26. Portuguese.
 72. Klingen G, Johansson L, Westerholm CJ, Sundstroöm C. Transcervical thymectomy with the aid of mediastinoscopy for myasthenia gravis: eight years' experience. *Ann Thorac Surg*. 1977;23(4):342-7.
 73. Scoppetta C, Tonali P, Evoli A, David P, Crucitti F, Vaccario ML. Treatment of myasthenia gravis. Report on 139 patients. *J Neurol*. 1979;222(1):11-21.
 74. Mulder DG, Herrmann C Jr, Keeseey J, Edwards H. Thymectomy for myasthenia gravis. *Am J Surg*. 1983;146(1):61-6.
 75. Andersen M, Jørgensen J, Vejlsted H, Clausen PP. Transcervical thymectomy in patients with nonthymomatous myasthenia gravis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;20(3):233-5.
 76. Large SR, Shneerson JM, Stovin PG, Wallwork J. Surgical pathology of the thymus: 20 years' experience. *Thorax*. 1986;41(1):51-4.
 77. Werneck LC, Teive HA. Myasthenia gravis. [Clinical and therapeutic evaluation of 55 cases]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1987;45(4):379-90. Portuguese.
 78. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1988;45(3):242-7.

-
79. Mathew P, Cuschieri RJ, Tankel HI. Outcome after thymectomy for myasthenia gravis: a retrospective review. *Scott Med J*. 1992;37(4):103-6.
 80. Oliveira JT, Campos GB, Cardoso FEC. [Myasthenia gravis: results of thymectomy in 52 patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995;53(2):198-202. Portuguese.
 81. Toker A, Eroglu O, Ziyade S, Tanju S, Senturk M, Dilege S, et al. Comparison of early postoperative results of thymectomy: partial sternotomy vs videothoracoscopy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53(2):110-3.
 82. Olanow CW, Wechsler AS, Roses AD. A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1982;196(2):113-21.
 83. Fischer JE, Grinvalski HT, Nussbaum MS, Sayers HJ, Cole RE, Samaha FJ. Aggressive surgical approach for drug-free remission from myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1987;205(5):496-503.
 84. Ali SM, Abbas F, Sonawalla A, Altafullah I, Sheikh H. Role of thymectomy in myasthenia gravis. *J Pak Med Assoc*. 1992;42(5):107-11.
 85. Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, Perri V, Tommasini O, Tonali P. Effects of surgical treatment in thymoma with myasthenia gravis: our experience in 103 patients. *J Surg Oncol*. 1992;50(1):43-6.
 86. Saad R Jr, Arranz CC, Dorgan Neto V, Giannini JA, Botter M. Response to thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Bras Pneumol*. 1997;23(4):189-92.
 87. Granone P, Margaritora S, Cesario A, Galetta D. Thymectomy in myasthenia gravis via video-assisted infra-mammary cosmetic incision. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):861-3.
 88. Almeida FHS, Okano N, Vargas EC, Ferreira-Santos R, Sato T, Barreira AA. Miastenia gravis análise de 90 casos tratados com timectomia myasthenia gravis. *Acta Cir Bras*. 2000;15 Suppl 2:53-6.

89. Stern LE, Nussbaum MS, Quinlan JG, Fischer JE. Long-term evaluation of extended thymectomy with anterior mediastinal dissection for myasthenia gravis. *Surgery*. 2001;130(4):774-8.
90. Uchiyama A, Shimizu S, Murai H, Kuroki S, Okido M, Tanaka M. Infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis: surgical results in 23 patients. *Ann Thorac Surg*. 2001;72(6):1902-5.
91. Savcenko M, Wendt GK, Prince SL, Mack MJ. Video-assisted thymectomy for myasthenia gravis: an update of a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(6):978-83.
92. Wright GM, Barnett S, Clarke CP. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Intern Med J*. 2002;32(8):367-71.
93. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci*. 2003;212(1-2):31-6.
94. Okumura M, Ohta M, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, et al. The immunologic role of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: implication of thymus-associated B-lymphocyte subset in reduction of the anti-acetylcholine receptor antibody titer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(6):1922-8.
95. Singh RS, Behera SK, Saji R, Dhaliwal RS. Thymectomy for myasthenia gravis: 12-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2003;11(4):299-303.
96. Endo S, Yamaguchi T, Saito N, Otani S, Hasegawa T, Sato Y, et al. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1745-50.
97. Hsu C-P, Chuang C-Y, Hsu N-Y, Chen C-Y. Comparison between the right side and subxiphoid bilateral approaches in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Endosc*. 2004;18(5):821-4.

-
98. Loscertales J, Jarne JA, Congregado M, Tristán AA, Merchán RJ, Arjona JCG, et al. [Video-assisted thoracoscopic thymectomy for the treatment of myasthenia gravis]. Arch Bronconeumol. 2004;40(9):409-13. Spanish.
 99. Chang PC, Chou SH, Kao EL, Cheng YJ, Chuang HY, Liu CK, et al. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy vs. extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis: a prospective study. Eur Surg Res. 2005;37(4):199-203.
 100. Manlulu A, Lee TW, Wan I, Law CY, Chang C, Garzon JC, et al. Video-assisted thoracic surgery thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. Chest. 2005;128(5):3454-60.
 101. Navarro-Reynoso F, Pérez-Romo A, Green L, Páramo-Arroio R, Cícero-Sabido R. Resultados de la timectomía máxima en miastenia gravis. Experiencia de 20 años en el servicio de neumología y cirugía de tórax en el hospital general de México: influencia de la timectomía en dosis de piridostigmina y tres variables espirométricas en miastenia gravis. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2006;19(4):252-7.
 102. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30(3):525-8.
 103. Sekine Y, Kawaguchi N, Hamada C, Sekiguchi H, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Does perioperative high-dose prednisolone have clinical benefits for generalized myasthenia gravis? Eur J Cardiothorac Surg. 2006;29(6):908-13.
 104. Shigemura N, Shiono H, Inoue M, Minami M, Ohta M, Okumura M, et al. Inclusion of the transcervical approach in video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) for myasthenia gravis: a prospective trial. Surg Endosc. 2006;20(10):1614-8.
 105. Durieux R, Radermecker MA, Dekoster G, Limet R. Extended transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a report of 19 consecutive cases. Acta Chir Belg. 2008;108(1):102-6.

106. Lee CY, Lee JG, Yang WI, Haam SJ, Chung KY, Park IK. Transsternal maximal thymectomy is effective for extirpation of cervical ectopic thymic tissue in the treatment of myasthenia gravis. *Yonsei Med J.* 2008;49(6):987-92.
107. Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. A comparison of long-term post-thymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(1):1-8.
108. Sakamaki Y, Kido T, Yasukawa M. Alternative choices of total and partial thymectomy in video-assisted resection of noninvasive thymomas. *Surg Endosc.* 2008;22(5):1272-7.
109. Fleck T, Fleck M, Müller M, Hager H, Klepetko W, Wolner E, et al. Extended videoscopic robotic thymectomy with the da Vinci telemanipulator for the treatment of myasthenia gravis: the Vienna experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(5):784-7.
110. Meacci E, Cesario A, Margaritora S, Porziella V, Tessitore A, Cusumano G, et al. Thymectomy in myasthenia gravis via original video-assisted infra-mammary cosmetic incision and median sternotomy: long-term results in 180 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(6):1063-9.
111. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, Tavakolian P, Duncan A, Bruns M, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):385-90.
112. Murai H, Uchiyama A, Mei F-J, Kojima M, Kira J-I. Long-term effects of infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):185-7.
113. Pompeo E, Tacconi F, Massa R, Mineo D, Nahmias S, Mineo TC. Long-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):164-9.

114. Shiono H, Kadota Y, Hayashi A, Okumura M. Comparison of outcomes after extended thymectomy for myasthenia gravis: bilateral thoracoscopic approach versus sternotomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(6):424-7.
115. Wu G-Y, Pang J-Z, Cheng C, Lu J-J, Ma J, Gu Y, et al. Prognosis of the short-term efficacy of thymectomy for myasthenia gravis with serum protein profiles. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(14):1625-30.
116. Agasthian T, Lin SJ. Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010;18(3):234-9.
117. Cakar F, Werner P, Augustin F, Schmid T, Wolf-Magele A, Sieb M, et al. A comparison of outcomes after robotic open extended thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):501-4.
118. Freeman RK, Ascioti AJ, Woerkom JMV, Vyverberg A, Robison RJ. Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):1018-22.
119. Hsin MKY, Wan IYP. Robotic thymectomy: the Hong Kong experience. *Thorac Cancer.* 2011;2(3):84-9.
120. Lee CY, Kim DJ, Lee JG, Park IK, Bae MK, Chung KY. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy has a surgical extent similar to that of transsternal extended thymectomy with more favorable early surgical outcomes for myasthenia gravis patients. *Surg Endosc.* 2011;25(3):849-54.
121. Liu Z, Feng H, Yeung S-CJ, Zheng Z, Liu W, Ma J, et al. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(6):1993-9.
122. Tomulescu V, Sgarbura O, Stanescu C, Valciu C, Campeanu A, Herlea V, et al. Ten-year results of thoracoscopic unilateral extended thymectomy performed in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Surg.* 2011;254(5):761-5.

123. Gritti P, Sgarzi M, Carrara B, Lanterna LA, Novellino L, Spinelli L, et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(1):66-75.
124. El Hammoumi M, Aarslane A, El Oueriachi F, Kabiri EH. Surgery of myasthenia gravis associated or not with thymoma: a retrospective study of 43 cases. *Heart Lung Circ*. 2013;22(9):738-41.
125. Caronia F, Fiorelli A, Monte AL. Bilateral thoracoscopic thymectomy using a novel positioning system. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(9):1135-7.
126. Huang C-S, Li W-Y, Lee P-C, Kao K-P, Chou T-Y, Wu M-H, et al. Analysis of outcomes following surgical treatment of thymolipomatous myasthenia gravis: comparison with thymomatous and non-thymomatous myasthenia gravis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(4):475-81.
127. Mineo TC, Ambrogi V, Schillaci O. May positron emission tomography reveal ectopic or active thymus in preoperative evaluation of non-thymomatous myasthenia gravis? *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:146.
128. Lu W, Yu T, Longhini F, Jiang X, Qin X, Jin X. Preoperative risk factors for prolonged postoperative ventilation following thymectomy in myasthenia gravis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13990-6.
129. Nakagiri T, Inoue M, Shintani Y, Funaki S, Kawamura T, Minami M, et al. Improved procedures and comparative results for video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Endosc*. 2015;29(9):2859-65.
130. Nazarbaghi S, Amiri-Nikpour MR, Mahmodlou R, Arjmand N, Rezaei Y. Clinical outcomes of myasthenia gravis with thymoma and thymic hyperplasia undergoing extended transsternal thymectomy: a single-center experience. *N Am J Med Sci*. 2015;7(11):503-8.

131. Ruffini E, Guerrera F, Filosso PL, Bora G, Nex G, Gusmano S, et al. Extended transcervical thymectomy with partial upper sternotomy: results in non-thymomatous patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48(3):448-54.
132. Xie X, Gan X, Chen B, Shen Z, Wang M, Zhang H, et al. Left- and right-sided video-assisted thoracoscopic thymectomy exhibit similar effects on myasthenia gravis. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):124-32.
133. Bak V, Spalek P, Rajcok M, Danihel L, Schnorrer M. Importance of thymectomy and prognostic factors in the complex treatment of myasthenia gravis. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(4):195-200.
134. Liu Z, Lai Y, Yao S, Feng H, Zou J, Liu W, et al. Clinical outcomes of thymectomy in myasthenia gravis patients with a history of crisis. *World J Surg*. 2016;40(11):2681-7.
135. Tang Y, Ou Z-A, Liao M, Xuan Y, Su K, Xu E-W, et al. Subcostal thoracoscopic extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *J Thorac Dis*. 2016;8(3):499-504.
136. Zhang Z, Cui Y, Jia R, Xue L, Liang H. Myasthenia gravis in patients with thymoma affects survival rate following extended thymectomy. *Oncol Lett*. 2016;11(6):4177-82.
137. Zhong Y, Zhou Y, Jiang L, Lin H, Li X, Wen Z, et al. Modified transsubxiphoid thoracoscopic extended thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65(3):250-4.
138. Brenna G, Antozzi C, Montomoli C, Baggi F, Mantegazza R, INCB-MG Group. A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis. *Neurology*. 2017;89(2):189-95.
139. Migliore M, Criscione A, Nardini M, Patti F, Borrata F. Single incision extended video assisted transcervical thymectomy. *J Vis Surg*. 2017;3:154.

140. Weaver H, Ali JM, Jiang L, Yang C, Wu L, Jiang G, et al. Uniportal subxiphoid video-assisted thoracoscopic approach for thymectomy: a case series. *J Vis Surg.* 2017;3:169.
141. Yablonsky P, Pischik V, Tovbina MG, Atiukov M. The results of video-assisted thoracoscopic thymectomies in Saint Petersburg, Russia: 20-year of experience. *J Vis Surg.* 2017;3:113.
142. Yin D-T, Huang L, Han B, Chen X, Yin S-M, Zhou W, et al. Independent long-term result of robotic thymectomy for myasthenia gravis, a single center experience. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):321-9.
143. Zheng Y, Cai Y-Z, Shi Z-Y, Qiu Y, Zhang H-L, Wang Z-H, et al. Different neurologic outcomes of myasthenia gravis with thymic hyperplasia and thymoma after extended thymectomy: a single center experience. *J Neurol Sci.* 2017;383:93-8.
144. González RL, Riquelme AU, Fuentealba MS, Canales JZ, Fuentes AE, Saldías RF, et al. [Results of extended transsternal thymectomy for Myasthenia gravis. Experience with 58 patients]. *Rev Med Chil.* 2018;146(4):460-9. Spanish.
145. Lu Q, Zhao J, Wang J, Chen Z, Han Y, Huang L, et al. Subxiphoid and subcostal arch "Three ports" thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1711-20.
146. Shiomi K, Kitamura E, Ono M, Kondo Y, Naito M, Mikubo M, et al. Feasible and promising modified trans-subxiphoid thoracoscopic extended thymectomy for patients with myasthenia gravis. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1747-52.
147. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):259-68.
148. Aprile V, Korasidis S, Bacchin D, Petralli G, Petrini I, Ricciardi R, et al. Thymectomy in myasthenic patients with thymoma: killing two birds with one stone. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(6):1782-9.

149. Asaf BB, Puri HV, Bishnoi S, Nanda NS, Pulle MV, Kumar A. Subxiphoid robotic extended thymectomy - the first Indian report. *J Minim Access Surg.* 2020;16(4):360-3.
150. Huang C, Tong H, Sun Y, Wu Q, Ma C, Jiao P, et al. [Single-utility port video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis: report of 45 patients]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2020;23(3):156-61. Chinese.
151. Na KJ, Hyun K, Kang CH, Park S, Lee HJ, Park IK, et al. Predictors of post-thymectomy long-term neurological remission in thymomatous myasthenia gravis: an analysis from a multi-institutional database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(5):867-73.
152. Padilla-Londoño N, Martínez-Ruiz D, Sánchez AJ, Mauricio V. Descripción de las características clínicas y la respuesta a tratamiento en pacientes con miastenia grave sin timoma sometidos a timectomía en una institución de alta complejidad de Cali, Colombia, 2010-2017. *Rev Colomb Cir.* 2021;35(3):391-7.
153. Tian W, Li X, Tong H, Weng W, Yang F, Jiang G, et al. Surgical effect and prognostic factors of myasthenia gravis with thymomas. *Thorac Cancer.* 2020;11(5):1288-96.
154. Yoshida M, Kondo K, Matsui N, Izumi Y, Bando Y, Yokoishi M, et al. Prediction of improvement after extended thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis patients. *PLoS One.* 2020;15(10):e0239756.
155. Nguyen TG, Nguyen NT, Nguyen VN, Nguyen TK, Vu DT, Le VA. Video-assisted thoracoscopic surgery for myasthenia gravis with thymoma: a six-year single-center experience. *Asian J Surg.* 2021;44(1):369-73.
156. Yun M, Kim GH, Ko S-C, Han YJ, Kim W. Comparison of two-lung and one-lung ventilation in bilateral video-assisted thoracoscopic extended thymectomy in myasthenia gravis: a retrospective study. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2022;17(2):199-205.

Apêndice

APÊNDICE 1: Estratégia de busca

Lilacs

(Myasthenia Gravis) OR (Miastenia Gravis) OR (Miastenia Grave) OR (Thymus Hyperplasia) OR (Hiperplasia del Timo) OR (Hiperplasia do Timo) AND (Thymectomy) OR (Timectomia) OR (Timectomia ampliada) OR (Timectomia simples)

("Myasthenia Gravis" OR Myasthenic OR "Myasthenia Gravis, Ocular" OR "Ocular Myasthenia Gravis" OR "Myasthenia Gravis, Generalized" OR "Generalized Myasthenia Gravis" OR "Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis" OR "Muscle Specific Receptor Tyrosine Kinase Myasthenia Gravis" OR "Muscle-Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis" OR "Muscle Specific Tyrosine Kinase Antibody Positive Myasthenia Gravis" OR "MuSK MG" OR "MuSK Myasthenia Gravis" OR "Myasthenia Gravis, MuSK" OR "Anti-MuSK Myasthenia Gravis" OR "Anti MuSK Myasthenia Gravis" OR "Myasthenia Gravis, Anti-MuSK" OR "[Thymus Gland](#)") AND (Thymectomy OR "Extended thymectomy" OR "Simple thymectomy" OR "Total Thymectomy" OR "Subtotal thymectomy" OR Thymectomies OR "Surgeries, Video-Assisted" OR "Video Assisted Surgery" OR "Video-Assisted Surgeries" OR "Surgery, Video-Assisted" OR "Surgery, Video Assisted" OR "Surgeries, Video-Assisted Thoracic" OR "Surgery, Video-Assisted Thoracic" OR "Thoracic Surgeries, Video-Assisted" OR "Thoracic Surgery, Video Assisted" OR "Video-Assisted Thoracic Surgeries" OR "Video-Assisted Thoracoscopic Surgery" OR "Surgeries, Video-Assisted Thoracoscopic" OR "Surgery, Video-Assisted Thoracoscopic" OR "Thoracoscopic Surgeries, Video-Assisted" OR "Thoracoscopic Surgery, Video-Assisted" OR "Video Assisted Thoracoscopic Surgery" OR "Video-Assisted Thoracoscopic Surgeries" OR "Video-Assisted Thoracic Surgery" OR "Video Assisted Thoracic Surgery" OR "Surgery, Thoracic, Video-Assisted" OR VATS OR "VATs" OR "Neck approach" OR "Cervical approach" OR Cervicotomy OR Transcervicotomy)

Apêndice 2: Formulário de extração dos dados

Quadro 2: Formulário de extração dos dados

DADOS	DIFERENCIAIS
País	
ANO DE PUBLICAÇÃO	
TIPO DO ESTUDO	
PERÍODO DO ESTUDO	
TEMPO DO SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO (meses)	
AMOSTRA	

IDADE (ANOS)	
SEXO	MASCULINO
	FEMININO
COMOBIDADES	HIPOTIR
	Sarcoidose
	Hipertireoidismo
	Doenças autoimunes
	DM
	HAS
MÉDIA DE CVF no pré-op	
MÉDIA DE CVF PO	
TEMPO DOS SINTOMAS ANTES DA CX (MESES)	
CLASSIFICAÇÃO DE OSSERMAN	I
	IIA
	IIB
	III
	IV
MGFA: Classificação clínica	I
	IIA
	IIB
	IIIA
	IIIB
	IVA
	IVB
	V
PRESENÇA DE ANTICORPO ANTI RECEPTOR DE ACETILCOLINA	†
	-
QMG SCORE no pré-op	
QMG SCORE no pós-operatório	
USO DE PIRIDOSTIGMINA NO PRÉ-OP	
USO DE PIRIDOSTIGMINA NO PÓS-OP	
DOSE MÉDIA DE PIRIDOSTIGMINA NO PRÉ OP (MG/24 H±DP)	

DOSE MEDIA DE PIRIDOSTIGMINA PÓS OP (MG/24 H±DP)	
USO DE CORTICÓIDE NO PRE-OP	
USO DE CORTICÓIDE NO PÓS-OP	
DOSE MEDIA DE CORTICOIDE NO PRÉ OP (MG/24 H±DP)	
DOSE MEDIA DE CORTICÓIDE NO PÓS OP (MG/24 H±DP)	
USO DE IMUNOSSUPRESSOR NO PRÉ-OP	
USO DE IMUNOSSUPRESSOR NO PÓS-OP	
TEMPO DE INTERNAÇÃO (DIAS)	
TEMPO DE UTI (DIAS)	
TEMPO CIRÚRGICO (MINUTOS)	
PERDA DE SANGUE MEDIA (ML)	
TEMPO DE VENTILAÇÃO MECANICA PÓS OP (HORAS)	
EXTUBAÇÃO	POI
	>9H
CRISE MIASTÊNICA NO PRÉ OP	QUALQUER OCASIÃO
	1 MÊS ANTES DA CIRURGIA
CRISE MIASTENICA NO PÓS-OPERATÓRIO	ATÉ 1 MÊS
	QUALQUER OCASIÃO
NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NO PÓS OP	
CX	ESTERNOTOMIA TOTAL
	ESTERNOTOMIA PARCIAL
	VATS (não especificado lateralidade ou geral)
	VATS D

	VATS E
	VATS bilateral
	VATS unilateral
	VATS (não especificado lateralidade ou geral) + cervicotomia
	VATS (bilateral) + cervicotomia
	VATS (unilateral) + cervicotomia
	CERVICOTOMIA
	CERVICOTOMIA com VIDEOSCOPIA
	CERVICOTOMIA + ESTERNOTOMIA PARCIAL
	CERVICOTOMIA + ESTERNOTOMIA TOTAL
	VIDEO INFRAESTERNAL + CERVICOTOMIA
	VIDEO INFRAESTERNAL
	Robótica convencional (não especificado lateralidade ou geral)
	Robótica unilateral
	Robótica D
	Robótica E
	Robótica infra-esternal
	Clamshell
	TORACOTOMIA
STATUS PÓS INTERVENÇÃO (REMISSÃO COMPLETA: ASSINTOMÁTICO SEM QUALQUER TIPO DE TRATAMENTO POR, NO MÍNIMO 1 ANO. REMISSÃO FARMACOLÓGICA = ASSINTOMÁTICO COM DIMINUIÇÃO DAS MEDICAÇÕES E SEM ANTICOLINESTERÁSICO. MM: PRATICAMENTE ASSINTOMÁTICO, MAS PODE HAVER FRAQUEZA EM ALGUNS GRUPOS MUSCULARES. MELHORA = DIMINUIÇÃO DOS SINTOMAS OU DAS MEDICAÇÕES)	REMISSÃO COMPLETA
	REMISSÃO FARMACOLÓGICA
	MANIFESTAÇÕES MÍNIMAS
	MELHORA
	SEM MUDANÇA
	PIORA
	ÓBITO RELACIONADO A MG, OU A TERAPIA EMPREGADA OU ATÉ 30 DIAS APÓS A CX
COMPLICAÇÕES	MEDIASTINITE
	PNEUMONIA
	INFECÇÃO FO

	INFECÇÃO
	SANGRAMENTO
	Pneumotórax
	Traqueostomia
	PARALISIA PREGA VOCAL
	Paralisia diafragmática
	ATELECTASIA
	NECESSIDADE DE REOP
	NECESSIDADE CONVERSÃO para Esternotomia
	Quilotórax
	Deiscência
	TVP
	TEP
	ARRITMIA
	ILEO PARALÍTICO
	DERRAME PERICÁRDICO
Presença de tecido tímico ectópico	
ANATOMOPATOLÓGICO	HFL
	TIMOMA BENIGNO
	TIMOMA MALIGNO
	CISTO
	TIMOLIPOMA
	TIMO NORMAL
	TIMO ATRÓFICO
TIMOMATOSO / NÃO TIMOMATOSO	TIMOMATOSO
	NÃO TIMOMATOSO

APÊNDICE 3: Avaliação geral dos estudos

Quadro 3.1: Avaliação geral dos estudos que utilizaram Timectomia simples:

Autores- ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Kark et al 1971	EUA	59 (19/40)	52/7	NI	Série de casos	1967-1970	NI	NI	Cervicotomia (59)
Edwards e Wilson 1972	Reino Unido	41 (9/32)	5/36	12 a 70	Série de casos	1951-1972	6 a 180	NI	ET (41)
Assis e Curi 1973	Brasil	73 (19/54)	9/64	12 a 19	Caso-controle	NI	NI	1,4 a 144	ET (73)
Farnsworth et al 1976	EUA	18 (1/17)	2/16	24 (11 a 59)	Série de casos	1963-1973	NI	51,6 (6 a 108)	ET (16) Cervicotomia (2)
Klingen et al 1977	Suécia	58 (10/48)	4/54	2 a 75	Série de casos	1968-1976	NI	12 a 96	Cervicotomia (58)
Scoppetta et al 1979	Itália	106	34/72	NI	Série de casos	1969-1978	NI	37,2 (6 a 108)	NI
Papatestas et al 1981	EUA	309	NI	NI	Caso-controle	1942-1977	NI	60	NI (176) ET (75) Cervicotomia (58)
Mulder et al 1983	EUA	249 (66/183)	51/198	35 (2 - 68)	Série de casos	1954-1981	42	2 a 288	ET (249)

Autores- ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Donnelly et al 1984	Reino Unido	22 (7/15)	0/22	39,8 ± 3,5	Série de casos	1977-1982	29,9 ± 5,7	6	Cervicotomia (22)
Andersen et al 1986	Dinamarca	21 (5/16)	0/21	28,5 (10 a 67)	Série de casos	1970-1983	15 (0,75 a 48)	36 (3 a 150)	Cervicotomia (21)
Large et al 1986	Reino Unido	10 (4/6)	5/5	NI	Série de casos	1964-1984	NI	NI	ET (10)
Maggi et al 1986	Itália	36	NI	NI	Coorte não-concorrente	1956-1984	NI	84 a 108	NI
Assis et al 1987	Brasil	19 (2/17)	0/19	8 a 22	Caso-controle	1964-1976	NI	96 a 264	NI
Werneck e Teive 1987	Brasil	16	3/13	31,05 ± 18,46	Série de casos	1971-1985	2,61 ± 3,66	70,5 ± 65,6	NI
Cooper et al 1988	Canadá	65 (15/50)	NI	27 (14 a 55)	Série de casos	1977-1986	NI	42	Cervicotomia (65)
Rey et al 1990	Argentina	31 (10/21)	4/27	33±14	Série de casos	NI	NI	NI	ET (8) Cervicotomia (23)
Sandmann et al 1990	Brasil	23 (3/20)	3/18	30,4 ± 12,8	Coorte	1982-1988	12 ± 13,2	72	ET (23)
Mathew et al 1992	Reino Unido	54 (17/37)	8/43	31 a 60	Série de casos	1977-1986	22,6 (3 a 120)	60	ET (27) Cervicotomia (27)

Autores- ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Defilippi et al 1994	EUA	53 (16/37)	0/53	27,5±1,5	Série de casos	1977-1991	38,4 ± 12	51,6 ± 4,8	Cervicotomia (53)
Oliveira et al 1995	Brasil	52 (7/45)	0/50	27±7,8	Caso-controle	1971-1993	NI	66	ET (52)
Calhoun et al 1999	EUA	100 (39/61)	0/100	38 (14 a 84)	Série de casos	1989-1998	20,4 (0,1 a 192)	63,6 (12 a 120)	Cervicotomia (100)
Hidalgo e Cordero 2000	Costa Rica	24 (7/17)	4/20	NI	Série de casos	1992-1999	1 a 12	7 a 84	NI
Perrot et al 2003	Canadá	120 (34/86)	5/115	33 (14 a 79)	Série de casos	1991-2000	10 (2 a 204)	48 (6 a 117)	Cervicotomia (120)
Toker et al 2005	Turquia	51 (5/46)	NI	11 a 53	Caso-controle	2001-2004	1 a 84	51	EP (19) Videotoracoscopia (32)
Shrager et al 2006	EUA	151 (60/91)	13/116	42,5 (13 a 78)	Série de casos	1992-2004	NI	72 a 108	Cervicotomia (151)
Lo et al 2014	China	83 (30/53)	NI	NI	Caso-controle	1998-2011	NI	54 ± 20,7	ET (39) Videotoracoscopia a direita (44)

M: masculino; F: feminino; EUA: Estados Unidos da América; ET: Esternotomia total; EP: Esternotomia parcial; NI: não informado; Ti: pacientes com timoma; nTi: pacientes sem timoma

Quadro 3.2: Avaliação geral dos estudos que utilizaram Timectomia ampliada:

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Olanow et al 1982	EUA	47 (18/29)	9/38	42 (2 a 74)	Coorte	1977-1981	12 (0,5 a 144)	25,5 (6 a 49)	EP (47)
Fischer et al 1987	EUA	27 (14/13)	3/24	36,5 (6 a 75)	Série de casos	1979-1986	NI	24 a 60	EP (27)
Fujii et al 1991	Japão	50 (17/33)	20/30	16 a 69	Caso-controle	1977-1987	33 (1 a 252)	72 (25 a 152)	ET (50)
Ali et al 1992	Paquistão	13 (6/7)	3/10	30,5 (15 a 50)	Série de casos	1988-1991	54 (2 a 240)	NI	ET (13)
Crucitti et al 1992	Itália	103 (50/53)	103/0	46 (15 a 76)	Série de casos	1969-1989	NI	12 a 240	ET (94) ET + cervicotomia (8) Toracotomia (1)
Saad Jr et al 1997	Brasil	17 (8/9)	4/13	30,3 (15 a 61)	Série de casos	1985-1994	3 a 96	45,9 (1 a 120)	ET (17)
Granone et al 1999	Itália	60	NI	NI	Série de casos	1993-1997	NI	12	Videotoracoscopia infraesternal (60)
Tsuchida et al 1999	Japão	94 (28/66)	32/62	NI	Caso-controle	1985-1996	16 a 26	52,8 a 84,4	ET (94)
Almeida et al 2000	Brasil	90 (24/66)	5/85	28,2 (3 a 70)	Série de casos	NI	40,8	44,4	ET (90)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Stern et al 2001	EUA	56 (27/29)	7/40	36 ± 2,5	Série de casos	1979-2000	39,6 ± 6	81,6 ± 9,6	ET (56)
Uchiyama et al 2001	Japão	23 (5/18)	4/19	47 (22 a 77)	Série de casos	1998-2000	NI	15,5 (6 a 27)	Videotoracoscopia infraesternal + cervicotomia (23)
Evoli et al 2002	Itália	207 (105/102)	207/0	46,7 (11 a 75)	Série de casos	1972 – 2001	NI	121,2 (12 a 348)	ET (202) Toracotomia (5)
Savcenko et al 2002	EUA	36 (14/22)	NI	41,2 ± 13,2	Série de casos	1992-2002	NI	53,2 ± 32,6	Videotoracoscopia a direita (21) Videotoracoscopia a esquerda (15)
Wright et al 2002	Austrália	26 (9/17)	1/25	36 (17 a 71)	Série de casos	1997-2001	NI	2 a 48	Videotoracoscopia a direita (26)
Ozdemir et al 2003	Turquia	61 (27/34)	15/46	35,8 ± 12,2 (13 a 66)	Caso-controle	1990-2000	9,2 ± 9,4	46 (12 a 81)	ET (61)
Mantegazza et al 2003	Itália	206	0/206	NI	Caso-controle	NI	NI	72	ET (47) Videotoracoscopia bilateral (159)
Okumura et al 2003	Japão	34	0/34	NI	Série de casos	1991-2000	NI	12	ET (34)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Saito et al 2003	Brasil	21 (3/18)	0/21	29,7 (17 a 51)	Série de casos	1996-2002	NI	39,2 (12 a 65)	Videotoracoscopia bilateral + cervicotomia (21)
Singh et al 2003	Índia	56 (30/26)	20/36	13 a 60	Série de casos	1990-2002	2 a 60	40 (1 a 144)	ET (48) EP (8)
Endo et al 2004	Japão	69 (22/47)	0/69	40	Caso-controle	1976-2000	36	36 a 120	ET (69)
Hsu et al 2004	China	27 (12/15)	6/21	23 a 80	Caso-controle	2001-2003	NI	18,5 (6 a 30)	Videotoracoscopia a direita (12) Videotoracoscopia infraesternal (15)
Loscertales et al 2004	Espanha	25 (9/16)	4/21	48,1 (14 a 74)	Série de casos	1993-2003	8	14 a 60	Videotoracoscopia a direita (25)
Ruiz et al 2004	Brasil	46 (15/31)	3/43	30 (10 a 64)	Série de casos	1992-2003	26,3 (3 a 120)	26,6 (2 a 124)	ET (46)
Zielinski et al 2004	Polônia	100 (17/83)	NI	29,8 (10 a 69)	Série de casos	2000-2003	32,76 (3 a 204)	24	Videotoracoscopia infraesternal + cervicotomia (100)
Chang et al 2005	China	31 (7/24)	0/31	NI	ECA	1999-2003	NI	NI	ET (16) Videotoracoscopia bilateral (15)
Hsu et al 2006	China	154 (61/93)	22/70	NI	Caso-controle	1986-2001	1 a 144	106,8 ± 49	ET (154)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Manlulu et al 2005	China	36 (13/23)	0/36	33,1 ± 13,2	Série de casos	1992-2004	35,1 (2 a 204)	69 ± 33	Videotoracoscopia direita (36)
Navarro et al 2006	México	126 (15/111)	23/103	32,5 (16 a 62)	Série de casos	1985-2005	18,2 (8 a 26)	NI	ET (126)
Park et al 2006	Coréia do Sul	147 (41/106)	49/98	35 (11 a 75)	Série de casos	1991-2002	12 (1 a 239)	89.7 (12 a 167)	ET (147)
Sekine et al 2006	Japão	116 (36/80)	26/90	38,8 ± 13,9	Série de casos	1978-1997	44,7 ± 80,9	NI	ET (116)
Shigemura et al 2006	Japão	20 (7/13)	3/17	36 (19 a 67)	ECnA	2003-2004	38	NI	Videotoracoscopia bilateral + cervicotomia (20)
Durieux et al 2008	Bélgica	19 (4/15)	4/15	34.7 (9 a 63)	Série de casos	1992-2003	26,3 (1 a 72)	86 (24 a 163)	ET (19)
Lee et al 2008	Coréia do Sul	97 (27/70)	22/75	NI	Caso-controle	2004-2007	NI	NI	ET (97)
Ponseti et al 2008	Espanha	396 (130/266)	0/396	35,7 ± 14,7	Coorte	1970-2007	20,5 ± 30,6	207,6 ± 130,2	ET (396)
Sakamaki et al 2008	Japão	13 (4/9)	13/0	46,7 (30 a 81)	Caso-controle	1999-2005	NI	69 (35 a 94)	Videotoracoscopia infraesternal (13)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Fleck et al 2009	Áustria	18 (7/11)	6/12	42 ± 19 (14 a 82)	Série de casos	2004-2008	NI	18 (2 a 33)	Videoscopia por robótica a esquerda (18)
Lucchi et al 2009	Itália	123 (60/63)	123/0	56 (22 a 83)	Coorte não-concorrente	1993-2006	NI	76	ET (123)
Meacci et al 2009	Itália	180 (24/156)	0/180	29,1 ± 10,9	Série de casos	1993-2005	22,9 ± 24,7	62,9 ± 34,6	ET (180)
Meyer et al 2009	EUA	95	NI	NI	Caso-controle	1992-2006	NI	NI	ET (47) Videotoracoscopia (48)
Murai et al 2009	Japão	24 (7/17)	NI	NI	Caso-controle	1997-2000	NI	87,5 ± 13,2	ET (10) Videotoracoscopia infraesternal (14)
Pompeo et al 2009	Itália	32 (11/21)	0/32	36 (27 a 47)	Série de casos	1995-2008	11 (6 a 13)	119 (60 a 156)	Videotoracoscopia unilateral + cervicotomia (21) Videotoracoscopia unilateral (11)
Shiono et al 2009	Japão	56 (11/45)	0/56	NI	Caso-controle	2002-2007	NI	NI	ET (26) Videotoracoscopia bilateral (3) Videotoracoscopia bilateral + cervicotomia (27)
Wu et al 2009	China	156 (65/91)	NI	NI	Caso-controle	2006-2008	NI	NI	NI

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Agasthian e Lin 2010	Singapura	93	32/61	NI	Série de casos	1998-2007	NI	58.8 (22,8 a 120)	Videotoracoscopia unilateral (93)
Cakar et al 2011	Áustria	19	7/12	NI	Caso-controle	1996-2006	NI	NI	ET (10) Videoscopia robótica a direita (9)
Chen et al 2011	China	175 (74/101)	0/175	22,7 ± 16,3	Caso-controle	2008-2009	37,4 ± 2,5	48	ET (175)
Freeman et al 2011	EUA	75 (34/41)	0/75	38 ± 17	Coorte	NI	17 ± 11	45 ± 14	Videoscopia robótica a esquerda (75)
Hsin e Wan 2011	China	12 (3/9)	2/10	21 a 53	Série de casos	2006-2009	NI	2 a 44	Videoscopia robótica a direita (12)
Lee et al 2011	Coréia do Sul	114 (27/87)	36/78	NI	Caso-controle	2006-2009	NI	NI	ET (59) Videotoracoscopia bilateral (55)
Liu et al 2011	China	115 (60/55)	5/110	17 (7 a 73)	Série de casos	2006-2008	28 (4 a 264)	33,5	ET (115)
Tomulescu et al 2011	Romênia	240 (39/201)	0/240	28,6 ± 10,6	Série de casos	1999-2009	21,5 ± 22,6	67 (12 a 125)	Videotoracoscopia unilateral (221) Videotoracoscopia unilateral + cervicotomia (7) Videoscopia robótica unilateral (12)
Yu et al 2011	China	247 (117/130)	71/176	15 a 72	Caso-controle	2002-2009	NI	4 a 108	Videotoracoscopia (247)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Gritti et al 2012	Itália	110 (27/83)	31/79	10 a 79	Caso-controle	NI	NI	NI	Videotoracoscopia bilateral (110)
Hammoumi et al 2013	Marrocos	43 (15/28)	14/29	39,3 (16 a 68)	Série de casos	2001-2010	NI	21,6 (12 a 36)	ET (32) EP (3) Cervicotomia (2) EP + cervicotomia (1) Toracotomia (5)
Caronia et al 2014	Itália	20 (7/13)	3/17	17 a 60	Série de casos	2010-2013	NI	NI	Videotoracoscopia bilateral (20)
Chen et al 2014	China	127 (53/74)	0/127	22,7 ± 16,3	Caso-controle	2009	3,1 ± 0,2 (6 a 25)	60	ET (73) Videotoracoscopia direita (54)
Huang et al 2014	China	267 (118/149)	104/163	12 a 80	Caso-controle	1995-2010	59,1 (1 a 252)	1 a 125	ET (249) Videotoracoscopia direita (18)
Mineo et al 2014	Itália	68 (31/37)	0/68	41,1 ± 16,6	Caso-controle	2005-2012	NI	49 (25 a 68)	ET (47) Videotoracoscopia esquerda (21)
Yu et al 2014	China	297 (149/148)	165/132	34,2 ± 15	Série de casos	1984-2011	33,4 ± 54	103,2 ± 72	ET (265) Videotoracoscopia direita (32)
Ando et al 2015	Japão	55 (25/30)	25/30	51 (13 a 79)	Caso-controle	2000-2013	56 (6 a 494)	44 (1,6 a 164,5)	ET (36) Videotoracoscopia (19)
Liu et al 2015	China	103	0/103	NI	Caso-controle	2007-2011	NI	62,4 ± 86,4	Videotoracoscopia direita (72) Videotoracoscopia bilateral (31)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Lu et al 2015	China	61 (28/33)	NI	NI	Caso-controle	2007-2012	1 a 24	NI	NI
Nakagiri et al 2015	Japão	41 (14/27)	NI	17 a 76	Série de casos	2002-2013	NI	NI	Videotoracoscopia (41)
Nazarbaghi et al 2015	Irã	25 (10/15)	15/10	32,3 ± 13,9	Série de casos	1999-2013	NI	86,9 ± 50,3	ET (25)
Ruffini et al 2015	Itália	215 (61/154)	0/215	33 (25 a 44)	Série de casos	1988-2012	9 (4 a 13)	127 (46 a 177)	EP + cervicotomia (215)
Xie et al 2015	China	81 (33/48)	41/40	35,5 (8 a 73)	Coorte	2003-2012	NI	76 (25 a 166)	ET (50) Videotoracoscopia direita (16) Videotoracoscopia esquerda (15)
Bak et al 2016	Eslováquia	345 (81/264)	47/298	33 (18 a 68)	Série de casos	1990-2010	NI	118,3 (24 a 240)	EP (345)
Liu et al 2016	China	31 (13/18)	8/23	35 (5 a 71)	Série de casos	2000-2010	24	83 (12,6 a 177)	ET (31)
Tang et al 2016	China	15 (8/7)	6/9	36,9 ± 12,7	Série de casos	2015	NI	NI	Videotoracoscopia infraesternal (15)
Zhang et al 2016	China	38 (19/19)	38/0	52,2 ± 11,1	Série de casos	2005-2010	NI	NI	ET (5) Videotoracoscopia (33)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Zhong et al 2016	China	31 (9/22)	18/13	NI	Série de casos	2015-2016	NI	NI	Videotoracoscopia (15) Videotoracoscopia infraesternal (16)
Zou et al 2016	China	541 (253/288)	134/407	24 ± 9,8	Coorte não-concorrente	2007-2013	58 ± 34,3	NI	ET (541)
Brenna et al 2017	Itália	122 (45/77)	32/90	58,2 ± 14,8	Caso-controle	1986 -2016	NI	NI	ET (61) Videotoracoscopia (61)
Kanai et al 2017	Japão	393 (152/241)	223/170	NI	Coorte não-concorrente	2002-2004	NI	NI	ET (273) Videotoracoscopia (120)
Migliore et al 2017	Itália	13 (5/8)	1/12	43	Série de casos	NI	NI	79 (8 a 150)	Videoscopia pela cervicotomia (13)
Weaver et al 2017	China	17 (7/10)	2/15	55 (26 a 76)	Série de casos	2014-2017	NI	NI	Videotoracoscopia infraesternal (17)
Yablonski et al 2017	Rússia	180	NI	NI	Série de casos	1996-2016	NI	66 (1 a 180)	NI
Yin et al 2017	China	37 (19/18)	10/27	40 (18 a 65)	Série de casos	2009-2012	12 (1 a 96)	70	Videoscopia robótica (37)
Zheng et al 2017	China	73 (27/46)	34/39	37,2 ± 14,2	Caso-controle	2013-2016	NI	26,6 ± 8,3	Videotoracoscopia direita (59) Videotoracoscopia esquerda (14)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Gonzalez et al 2018	Chile	58 (16/42)	10/48	35,4 ± 13,9	Série de casos	1990-2016	32,4 ± 48,9	120	ET (58)
Lu et al 2018	China	77 (29/48)	22/55	NI	Caso-controle	2012-2014	NI	12	Videotoracoscopia direita (36) Videotoracoscopia infraesternal (41)
Shiomi et al 2018	Japão	33 (14/19)	17/16	NI	Caso-controle	NI	NI	NI	ET (20) Videotoracoscopia infraesternal (13)
Otsuka et al 2018	Japão	30 (9/21)	11/19	53,1 ± 18	Caso-controle	2008-2016	NI	55,3	ET (4) Videotoracoscopia bilateral (26)
Wolfe et al 2019	EUA	35 (8/27)	0/35	18 a 63	ECA	2009-2015	1,8 a 47,6	60	ET (35)
Aprile et al 2020	Itália	219 (106/113)	219/0	53 (10 a 83)	Série de casos	1994-2016	NI	100,4 ± 66,6	ET (186) NI (33)
Asaf et al 2020	Índia	25 (11/14)	4/21	29,3 (23 a 48)	Série de casos	2017-2018	NI	NI	Videoscopia robótica infraesternal (25)
Chen et al 2020	China	41	NI	NI	Série de casos	NI	NI	31,1 ± 9,7	Videotoracoscopia infraesternal (41)
Huang et al 2020	China	45	NI	NI	Série de casos	2017-2018	NI	18,5 (12,5 a 29,2)	Videotoracoscopia (45)
Na et al 2020	Coréia do Sul	193 (90/103)	193/0	47,5 ± 12	Caso-controle	2000-2013	3,1 (0,1-98,2)	50,4 (12,2 – 145,4)	ET (109) Videotoracoscopia (72) Videoscopia robótica (8) Clamshell (4)

Autores - ano de publicação	País	Amostra (M/F)	Ti/nTi	Idade (anos)	Desenho do estudo	Período do estudo	Tempo de diagnóstico da doença até a cirurgia (meses)	Tempo de seguimento pós-operatório (meses)	Técnica operatória (nº de pacientes)
Padilla-Londoño et al 2020	Colômbia	28 (16/12)	0/28	40 (23,5-58,5)	Série de casos	2010-2017	NI	NI	ET (8) Videotoracoscopia bilateral (14) Videotoracoscopia direita (6)
Tian et al 2020	China	194 (99/95)	194/0	49,9 ± 12,8	Série de casos	2010-2018	NI	45 (2 a 114)	ET (57) Videotoracoscopia unilateral (137)
Yoshida et al 2020	Japão	12 (3/9)	0/12	43,3 ± 14,2	Série de casos	2009-2014	18,9 ± 15,9	NI	ET (12)
Huang et al 2021	China	97 (41/56)	49/48	45,5 ± 15,6	Caso-controle	2016-2018	19,7 ± 45,8	NI	ET (14) Videotoracoscopia (75) Videotoracoscopia infraesternal (8)
Nguyen et al 2021	Vietnã	61 (5/56)	61/0	43,3 ± 10,8	Coorte	2013-2019	NI	12	Videotoracoscopia (61)
Yun et al 2021	Coréia do Sul	54 (15/39)	NI	23 a 43	Série de casos	2016-2018	NI	NI	Videotoracoscopia bilateral (54)

M: masculino; F: feminino; EUA: Estados Unidos da América; ET: Esternotomia total; EP: Esternotomia parcial; ECA: ensaio clínico aleatorizado; ECnA: ensaio clínico não aleatorizado; NI: não informado; Ti: pacientes com timoma; nTi: pacientes sem timoma

APÊNDICE 4: Análise descritiva dos estudos incluídos

Timectomia simples:

Kark et al⁷⁰ realizaram um estudo tipo série de casos avaliando o pós-operatório de 60 pacientes que fizeram timectomia por cervicotomia em um Hospital de Nova York. Desses, 59 tinham Miastenia gravis e um tinha paratireoide ectópica. Informaram complicação cirúrgica em cinco pacientes (dois tiveram pneumotórax e três tiveram sangramento no pós-operatório).

Edwards e Wilson⁶⁵ realizaram uma série de casos em 41 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por Esternotomia total. Informaram remissão completa em sete casos e melhora em 21. Destacaram que os casos que mais se beneficiaram com o procedimento foram mulheres entre 15 e 40 anos de idade.

Assis e Curi⁷¹ avaliaram o pós-operatório de 73 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por esternotomia total e tentaram comparar, através de um desenho caso-controle se a evolução era diferente nos pacientes com ou sem timoma. Relataram que os casos com timoma tiveram evolução mais desfavorável.

Farnsworth et al⁵⁸ realizaram uma série de casos com 71 pacientes miastênicos. Desses, 18 foram submetidos a timectomia. Os casos que tiveram mais benefício com a cirurgia foram em pacientes mais novos com menor tempo de doença.

Klingen et al⁷² realizaram uma série de casos com 58 pacientes miastênicos operados por cervicotomia. Relataram que mais de 90% dos pacientes beneficiaram-se da cirurgia.

Scoppetta et al⁷³ realizaram uma série de casos com 139 pacientes miastênicos operados por Esternotomia ou Cervicotomia. Foi possível comparar o status pós-intervenção em 106 pacientes com e sem timoma. Quase 86% dos pacientes obtiveram, no mínimo, melhora da doença.

Papatestas et al⁴⁰ compararam através de um estudo caso-controle o acesso transcervical com o transesternal para a timectomia. Mostraram que em 309 casos operados, 66 pacientes evoluíram para remissão completa da doença em 5 anos. Concluíram que o acesso transcervical acarreta menos morbidades no pós-operatório

e poderia estar associado a maiores níveis de remissão em pacientes sem timoma com seguimento por mais de 10 anos.

Mulder et al⁷⁴ publicaram uma série de casos com 249 pacientes miastênicos operados entre 1954 e 1981, sendo que 51 tinham timoma. Relataram que quase 90% dos pacientes obtiveram, no mínimo, melhora no status pós-intervenção.

Donnelly et al⁶⁶ publicaram uma série de casos com 22 pacientes miastênicos timectomizados por cervicotomia. Em 6 meses, mais de 70% evoluíram com, no mínimo, melhora no status pós-intervenção.

Andersen et al⁷⁵ publicaram uma série de casos com 21 pacientes miastênicos sem timoma que foram timectomizados por cervicotomia. Relatam que quase 40% dos pacientes evoluíram com, no mínimo, melhora do quadro 36 meses em média após a cirurgia.

Large et al⁷⁶ publicaram uma série de casos com 55 pacientes, sendo que 10 desses eram miastênicos (5 com timoma e 5 com hiperplasia tímica). Foram timectomizados por Esternotomia total. Mostraram que nenhum desses pacientes apresentou remissão da doença e a sobrevida em cinco anos dos pacientes com timoma foi de 60%.

Maggi et al⁵⁷ publicaram uma coorte não concorrente com seguimento de 28 anos de 165 pacientes portadores de timoma, sendo que 123 também tinham Miastenia gravis. Encontraram remissão completa em 25% dos pacientes que fizeram o seguimento até sete a nove anos após a timectomia.

Assis et al⁵⁹ realizaram um estudo caso-controle para comparar 19 pacientes miastênicos timectomizados com 14 miastênicos não operados. Pouco mais de 30% evoluíram para remissão completa. Encontraram melhores resultados no subgrupo de pacientes operados com menor tempo de doença.

Werneck e Teive⁷⁷ relataram uma série de casos com 55 pacientes miastênicos. Dezesseis realizaram timectomia, sendo que um apresentou remissão completa e 12 permaneceram com atividade de doença.

Cooper et al⁷⁸ publicaram uma série de casos com 65 pacientes miastênicos operados por cervicotomia entre 1977 e 1986. Relataram que 90% dos pacientes obtiveram, no mínimo, melhora.

Rey et al⁶⁷ publicaram uma série de casos com 50 pacientes miastênicos. Trinta e um deles foram operados e 58% desses evoluíram com, no mínimo, melhora dos sintomas.

Sandmann et al⁶⁸ em uma coorte com 30 pacientes miastênicos seguidos de 1982 a 1988 compararam três opções de tratamento. Três pacientes com forma ocular foram tratados apenas com piridostigmina, quatro com forma generalizada e idade avançada receberam corticoide e 23 pacientes realizaram timectomia seguido de corticoide ou imunossupressão. Nesse último grupo, um paciente teve remissão completa e 18 obtiveram melhora.

Mathew⁷⁹ realizaram em estudo tipo série de casos com 54 pacientes miastênicos timectomizados por cervicotomia ou esternotomia. Mostraram remissão completa em pouco mais de 50% deles em 5 anos.

DeFilippi et al⁶⁰ publicaram uma série de casos com 53 pacientes miastênicos operados por cervicotomia. Vinte e um pacientes tiveram análise do status pós-intervenção. Quarenta por cento deles evoluíram com remissão completa em pouco mais de quatro anos em média.

Oliveira et al⁸⁰ realizaram um estudo caso-controle com 52 pacientes miastênicos sem timoma operados por esternotomia entre 1971 e 1993. Os pacientes que evoluíram com remissão foram comparados aos que não tiveram remissão. Concluíram que os pacientes com diagnóstico de MG há menos de quatro anos tinham melhores resultados pós-operatórios.

Calhoun et al⁶¹ publicaram uma série de casos com 100 pacientes miastênicos sem timoma timectomizados por cervicotomia. Relataram que quase 35% dos doentes que mantiveram o acompanhamento evoluíram a remissão completa em pouco mais de 5 anos em média.

Hidalgo e Cordero⁶⁹ publicaram uma série de casos com 24 pacientes miastênicos timectomizados entre 1992 e 1999. Encontraram melhora em 75% dos casos.

Perrot et al⁶² publicaram uma série de casos com 120 pacientes miastênicos timectomizados por cervicotomia. Relataram que 34% deles evoluíram para remissão completa em quatro anos em média.

Toker et al⁸¹, em um estudo caso controle, compararam a evolução pós-operatória de 19 pacientes timectomizados por esternotomia parcial com 32 operados por videotoracoscopia entre 2001 e 2004. Concluíram que esse último grupo evoluiu com uma recuperação operatória mais satisfatória sem prejuízo na evolução da doença.

Shrager et al⁶³ publicaram uma série de casos com 151 pacientes miastênicos operados por cervicotomia. Concluíram que pacientes com menor tempo de doença antes da cirurgia tem maiores chances de remissão completa.

Lo et al⁶⁴ publicaram um estudo caso-controle com 83 pacientes miastênicos. Compararam 39 pacientes operados por esternotomia com 44 operados por videotoracoscopia a direita. Não informaram diferença no pós-operatório em relação ao status pós-intervenção nesses dois grupos. Relataram menor tempo de UTI no segundo grupo.

Timectomia ampliada:

Olanow et al⁸² realizaram uma coorte com 47 pacientes miastênicos que seriam submetidos a timectomia por esternotomia parcial. Obtiveram apenas uma paciente sem mudança de status pós-operatório e um óbito, concluindo, portanto, que a timectomia é uma terapia eficaz para controle da doença.

Fischer et al⁸³ publicaram uma série de casos com 27 pacientes operados por esternotomia parcial. Mostraram que quase 60% dos pacientes tiveram remissão completa no pós-operatório. Concluíram que a timectomia foi benéfica até para os pacientes que tinham diagnóstico de miastenia há mais tempo.

Fujii et al⁴⁶ publicaram um estudo caso-controle que comparou 26 pacientes que tiveram evolução satisfatória no pós-operatório (grupo A) com 24 pacientes com evolução insatisfatória e que necessitaram de imunoterapia (grupo B). Informaram que a razão entre CD4 e CD8 do sangue periférico do grupo B era maior que a do grupo A. Acrescentaram que pacientes mulheres com idade menor que 40 anos sem timoma tinham evolução mais favorável.

Ali et al⁸⁴ publicaram uma série de casos com 13 pacientes submetidos a timectomia para Miastenia gravis. Três pacientes evoluíram para remissão completa, e oito com melhora.

Crucitti et al⁸⁵ publicaram uma série de casos com 103 pacientes operados por cervicoesternotomia ou esternotomia total para Miastenia gravis. Identificaram que a sobrevida em 10 anos foi de 78%, e 13% de 84 pacientes acompanhados por 1 a 20 anos apresentaram remissão completa.

Saad Jr. et al⁸⁶ publicaram uma série de casos com 17 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total. Quase 90% deles tiveram benefício com o procedimento em quase quatro anos de seguimento em média.

Granone et al⁸⁷ publicaram uma série de casos com 60 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia infraesternal. Em 1 ano, 80% deles evoluíram para remissão completa.

Tsuchida et al⁴⁷ publicaram um estudo caso-controle que comparou os resultados pós-operatórios de 69 pacientes com idade inferior a 59 anos com 25 pacientes com idade superior a 60 anos. Todos foram submetidos a esternotomia mediana. Hiperplasia tímica foi mais encontrada no primeiro grupo. Proporcionalmente, o primeiro grupo teve mais remissão completa (40% vs 8%), mas o segundo, mais melhora (75% vs 57%).

Almeida et al⁸⁸ publicaram uma série de casos com 90 pacientes miastênicos operados por esternotomia total. Relataram que pouco mais de 20% dos pacientes evoluíram com remissão completa após três anos e meio da cirurgia.

Stern et al⁸⁹ publicaram uma série de casos com 56 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total. Trinta e quatro por cento dos pacientes evoluíram para remissão completa em quase sete anos após o procedimento em média.

Uchiyama et al⁹⁰ publicaram uma série de casos com 23 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia infraesternal com cervicotomia acessória. Dois pacientes evoluíram para remissão completa e 13 para melhora 15 meses após a cirurgia.

Evoli et al¹³ publicaram uma série de casos com 207 pacientes miastênicos com timoma operados em sua maioria por esternotomia total. Apenas cinco pacientes foram operados por toracotomia. De 115 pacientes com timoma invasivo, 18 apresentaram recorrência. De 65 pacientes que fizeram o acompanhamento de status pós-intervenção, 26% evoluíram com remissão e 17% a óbito.

Savcenko et al⁹¹ publicaram uma série de casos com 36 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia unilateral (21 a direita e 15 a esquerda). Reportaram que quase 85% dos pacientes tiveram benefício com a cirurgia.

Wright et al⁹² publicaram uma série de casos com 26 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia direita. Reportaram que quase 27% deles evoluíram com remissão completa.

Ozdemir et al³⁶ realizaram um estudo caso-controle para comparar 50 pacientes que evoluíram com melhora ou remissão após timectomia com 11 pacientes que apresentaram piora. Encontraram que a piora no pós-operatório tinha relação com o achado de timo ectópico e com doença avançada na classificação de Ossermann.

Mantegazza et al⁹³ realizaram um estudo caso-controle para comparar a evolução pós-operatória de 159 pacientes timectomizados por videotoracoscopia bilateral com 47 pacientes operados por esternotomia total. Pela análise multivariável, o uso de anticolinesterásico no pré-operatório e o achado de hiperplasia tímica estavam relacionados a maiores chances de remissão de doença. Não foram encontradas diferenças significativas entre as duas técnicas operatórias em relação ao status pós-intervenção.

Okumura et al⁹⁴ publicaram uma série de casos com 34 pacientes miastênicos sem timoma com títulos positivos de anticorpos anti-receptor de acetilcolina submetidos a timectomia por esternotomia total e avaliaram a evolução desses títulos um ano após a cirurgia. Encontraram uma relação inversamente proporcional dos títulos dos anticorpos com a proporção de linfócitos B nos timos ressecados.

Saito et al³⁷ publicaram uma série de casos com 21 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por videotoracoscopia bilateral com cervicotomia. Seis pacientes tinham tecido tímico ectópico, e 90% deles beneficiaram-se da cirurgia com remissão ou melhora.

Singh et al⁹⁵ publicaram uma série de casos com 56 pacientes miastênicos timectomizados com esternotomia total ou parcial. Informaram que mais de 60% deles tiveram benefício no pós-operatório em relação ao status pós-intervenção.

Endo et al⁹⁶ publicaram um estudo caso-controle para comparar 48 pacientes que tiveram um preparo perioperatório da timectomia por esternotomia total com um protocolo de administração de corticoide com 21 pacientes que fizeram o tratamento perioperatório habitual. Não encontraram diferenças entre os dois grupos.

Hsu et al⁹⁷ publicaram um estudo caso-controle para comparar 15 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por videotoracoscopia infra-esternal com 12 pacientes miastênicos que realizaram o procedimento por videotoracoscopia a direita. Não encontraram diferenças entre os grupos em relação a tempo operatório, tempo de internação ou peso da peça cirúrgica.

Loscertales et al⁹⁸ publicaram uma série de casos com 25 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia a direita. Quase 70% dos pacientes evoluíram para remissão completa em um a cinco anos após o procedimento.

Ruiz et al²⁹ publicaram uma série de casos com 46 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total. Metade deles evoluiu para remissão completa.

Zielinski et al¹⁶ publicaram uma série de casos com 100 pacientes miastênicos operados por videotoracoscopia infraesternal com cervicotomia acessória. Um ano

após a cirurgia, 48 pacientes tiveram análise de status pós-intervenção, sendo quase 20% dos casos em remissão completa e cerca de 65% deles em melhora.

Chang et al⁹⁹ publicaram um ensaio clínico aleatorizado sem cegamento para comparar dois grupos de pacientes miastênicos sem timoma: 16 timectomizados por esternotomia total e 15 por videotoracosopia bilateral. Não encontraram diferenças nos desfechos entre os dois grupos, exceto a dor referido dos pacientes, que foi maior no primeiro grupo.

Hsu et al⁴⁹ publicaram um estudo caso-controle para comparar 20 pacientes miastênicos que evoluíram para remissão completa após timectomia por esternotomia total, mas que recaíram os sintomas de fraqueza com 20 pacientes que não tiveram recaída após a remissão. Através de análise de regressão multivariável, identificaram que a presença de timoma é um fator independente para desenvolver recaída dos sintomas.

Manlulu et al¹⁰⁰ publicaram uma série de casos com 36 pacientes miastênicos sem timoma que foram timectomizados por videotoracosopia direita. Relataram mais de 90% dos pacientes tiveram benefício com a cirurgia em relação ao status pós-intervenção.

Navarro et al¹⁰¹ publicaram uma série de casos com 126 pacientes timectomizados entre 1985 e 2005 por esternotomia total. Cerca de 10% evoluíram com remissão completa e 70% com melhora.

Park et al¹⁰² publicaram uma série de casos com 147 pacientes miastênicos que fizeram timectomia por esternotomia total. Quase 30% dos pacientes evoluíram para remissão completa.

Sekine et al¹⁰³ publicaram uma série de casos com 116 pacientes miastênicos submetidos a timectomia transesternal com administração de prednisolona em altas doses em dias alternado no perioperatório. Mostraram que o corticoide preveniu crise miastênica no pós-operatório.

Shigemura et al¹⁰⁴ publicaram um ensaio clínico não-aleatorizado para comparar três formas de posicionamento e acesso cirúrgico em 20 pacientes

miastênicos. Foi realizado timectomia por videotoracoscopia bilateral com cervicotomia em todos os pacientes. Concluíram que a cervicotomia acessória é importante para garantir radicalidade na timectomia.

Durieux et al¹⁰⁵ publicaram uma série de casos com 19 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por esternotomia total. Concluíram que 7 anos em média após a cirurgia, quase 85% dos pacientes evoluíram para remissão completa ou farmacológica.

Lee et al¹⁰⁶ publicaram um estudo caso-controle para comparar 24 pacientes miastênicos submetidos a timectomia máxima (quando a timectomia é realizada através de cervicotoracotomia com ressecção de tecidos cervicais, pericárdio e pleura parietal) com 73 pacientes submetidos a timectomia ampliada. Concluíram que a primeira cirurgia é mais eficaz para encontrar tecido tímico ectópico.

Ponseti et al¹⁰⁷ realizaram uma coorte com pacientes miastênicos sem timoma em três subgrupos: 331 pacientes com anticorpo anti-receptor de acetilcolina positivo, 55 negativos e 10 eram anti-MuSk positivos. Todos foram submetidos a timectomia por esternotomia total. Os resultados no pós-operatório tardio foram melhores no primeiro grupo, se comparado ao segundo grupo. O estudo não concluiu se os pacientes do terceiro grupo devem ou não serem operados.

Sakamaki et al¹⁰⁸ estudaram um universo com 30 pacientes com timoma benigno que foram timectomizados. O seguimento pós-operatório foi de 69 meses, em média. Compararam, através de um estudo caso-controle, 11 pacientes não miastênicos submetidos a timectomia por videotoracoscopia unilateral com 19 pacientes submetidos a videotoracoscopia infraesternal, sendo que desses, 13 eram miastênicos e 6 eram não-miastênicos. Reportaram que dos pacientes miastênicos, 3 não tiveram mudança após a cirurgia.

Fleck et al¹⁰⁹ publicaram uma série de casos com 18 pacientes miastênicos timectomizados por videoscopia robótica a esquerda. Reportaram 15 pacientes em remissão após 18 meses da cirurgia.

Lucchi et al⁴⁸ publicaram uma coorte não-concorrente com 123 pacientes miastênicos portadores de timoma submetidos a timectomia por esternotomia total.

Concluíram que a cirurgia foi benéfica para maioria dos doentes, principalmente nos pacientes com doença leve.

Meacci et al¹¹⁰ publicaram uma série de casos com 180 pacientes miastênicos sem timoma submetidos a timectomia por esternotomia através de uma incisão cosmética inframamária. Encontraram remissão completa em pouco mais da metade dos pacientes com seguimento médio de 60 meses após a cirurgia.

Meyer et al¹¹¹ publicaram um estudo caso-controle para comparar 48 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia com 47 pacientes operados por esternotomia total. Não encontraram diferenças nos pós-operatório em relação ao status da doença.

Murai et al¹¹² compararam, através de estudo caso-controle, 14 pacientes miastênicos sem timoma submetidos a videotoracoscopia infraesternal com mediastinoscópio com 10 pacientes que fizeram a cirurgia por esternotomia total. Em um período de seguimento pós-operatório de 87 meses, não encontraram diferença nos resultados.

Pompeo et al¹¹³ publicaram uma série de casos com 32 pacientes miastênicos sem timoma que foram timectomizados por videotoracoscopia unilateral com ou sem cervicotomia. Dezenove pacientes evoluíram com remissão completa ou farmacológica.

Shiono et al¹¹⁴ publicaram um estudo caso-controle para comparar 30 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia bilateral com 26 pacientes operados por esternotomia total. Não encontraram diferenças nos índices de remissão ou no peso na peça cirúrgica.

Wu et al¹¹⁵ publicaram um estudo em que inicialmente avaliaram retrospectivamente 56 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por esternotomia total. Fizeram uma avaliação caso-controle para comparar os 33 pacientes que tiveram melhora com os 18 pacientes que não tiveram. Foram checados o perfil proteico das amostras de sangue. Depois, realizaram uma coorte com outros 100 pacientes e compararam esse novo grupo de pacientes com o grupo anterior.

Concluíram que o perfil proteico atingiu uma acurácia de quase 85% para prever a eficácia da cirurgia.

Agasthian e Lin¹¹⁶ publicaram uma série de casos com 93 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia unilateral. Relataram remissão completa de 20% em 5 anos de seguimento em média.

Cakar et al¹¹⁷ realizaram um estudo caso-controle para comparar 10 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total com nove pacientes submetidos a timectomia por videoscopia robótica a direita. O estudo mostrou melhores resultados nesse último grupo em relação aos desfechos: tempo de internação, tempo operatório e melhora no status pós-intervenção.

Chen et al³⁸ realizaram um estudo caso-controle com 175 paciente miastênicos sem timoma que foram timectomizados por esternotomia total. Comparou-se 47 pacientes com diagnóstico anatomopatológico de timo atrófico com 128 pacientes com hiperplasia tímica. Concluíram que o prognóstico pós-operatório dos dois grupos é similar.

Freeman et al¹¹⁸ realizaram uma coorte com 75 pacientes miastênicos sem timoma que foram timectomizados por videoscopia robótica a esquerda. Vinte e oito por cento deles evoluíram para remissão completa após 45 meses da cirurgia.

Hsin e Wan¹¹⁹ publicaram uma série de casos com 12 pacientes miastênicos timectomizados por videoscopia robótica. Todos evoluíram para remissão no seguimento operatório, que foi de 2 a 44 meses.

Lee et al¹²⁰ publicaram um estudo caso-controle com 114 pacientes miastênicos. Comparou-se 55 pacientes submetidos a timectomia por videotoracoscopia bilateral com 59 pacientes submetidos ao procedimento por esternotomia. Não houve diferenças entre os parâmetros estudados.

Liu et al¹²¹ realizaram uma série de casos com 115 pacientes com a forma ocular da Miastenia gravis. Todos foram submetidos a timectomia por esternotomia mediana. Informaram pouco mais de 25% de remissão completa 33 meses após a cirurgia.

Tomulesco et al¹²² realizaram uma série de casos com 240 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por videotoracoscopia unilateral com ou sem cervicotomia e videoscopia robótica. Informaram remissão completa em 147 pacientes 67 meses após a cirurgia.

Yu et al⁵⁰ realizaram um estudo retrospectivo com 247 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia uni ou bilateral. Realizaram um delineamento caso-controle para comparar 152 pacientes com timoma com 67 pacientes sem timoma. Concluíram que os pacientes com timoma tinham menos remissão completa do que os sem timoma (28,3% vs 37,5%).

Gritti et al¹²³ realizaram um estudo caso-controle nos pacientes miastênicos que foram submetidos a timectomia por videotoracoscopia bilateral. Compararam 44 pacientes submetidos a um protocolo perioperatório a 66 pacientes operados antes da época em que o protocolo era empregado. A aplicação do protocolo diminuiu o número de internações em UTI, mas não modificou morbimortalidade no pós-operatório.

Hammoumi et al¹²⁴ realizaram uma série de casos em 43 pacientes miastênicos timectomizados por diversas técnicas. Quatorze pacientes evoluíram com remissão completa.

Caronia et al¹²⁵ realizaram uma série de casos com 20 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por videotoracoscopia bilateral.

Chen et al³⁹ realizaram um estudo caso-controle em 127 pacientes miastênicos sem timoma. Compararam 54 pacientes que realizaram timectomia por videotoracoscopia direita com 73 pacientes operados por esternotomia total. Identificaram que o primeiro grupo tinha uma resposta imune celular menos efetiva do que a do segundo grupo.

Huang et al¹²⁶ realizaram um estudo caso-controle em 267 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total ou videotoracoscopia a direita. Doze pacientes com timolipoma foram comparados retrospectivamente com 104 pacientes com timoma e 151 sem timoma. Não relataram diferença de recorrência de doença entre esses grupos.

Mineo et al¹²⁷ realizaram um estudo caso-controle em 68 pacientes miastênicos sem timoma operados por esternotomia total ou videotoracoscopia a esquerda. Compararam o SUV encontrado no PET-TC desses pacientes com o SUV de pacientes não miastênicos e sem nenhuma alteração anatômica no mediastino anterior. Concluíram que o SUV nos pacientes miastênicos era maior do que os não-miastênicos além de relacionarem o aumento dele com a presença de tecido tímico ectópico. Não houve relação do SUV com índice de remissão da doença.

Yu et al⁵¹ publicaram uma série de casos com 297 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia ou videotoracoscopia direita associado a imunoterapia. Concluíram que pacientes sem timoma tem melhores resultados do que os portadores de timoma no que tange a remissão da doença.

Ando et al⁵³ realizaram um estudo caso-controle em 55 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia ou videotoracoscopia. Compararam 10 pacientes que tiveram crise miastênica no pós-operatório com 45 que não tiveram. Encontraram maiores chances de crise miastênica no pós-operatório em pacientes que já tiveram história de crise no passado ou com doença mal controlada após início da terapia no pré-operatório.

Liu et al⁴⁴ realizaram um estudo caso-controle em 103 pacientes miastênicos sem timoma. Compararam 31 pacientes submetidos a timectomia por videotoracoscopia bilateral com 72 submetidos ao procedimento por videotoracoscopia a direita. Não encontraram diferenças entre os dois grupos em relação a remissão total. Menor tempo de doença até a cirurgia e presença de hiperplasia tímica foram relacionados a maiores chances de remissão.

Lu et al¹²⁸ realizaram um estudo caso-controle em 61 pacientes miastênicos submetidos a timectomia. Compararam 14 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica no pós-operatório com os outros 47 que não necessitaram. Informaram que esse fato teve relação com o estágio da doença na classificação MGFA.

Nakagiri et al¹²⁹ realizaram uma série de casos com 77 pacientes miastênicos operados por videotoracoscopia e narraram as mudanças de técnicas operatórias com o passar do tempo.

Nazarbaghi et al¹³⁰ publicaram uma série de casos com 25 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por esternotomia total. Todos encontravam-se em remissão após 80 meses da cirurgia.

Ruffini et al¹³¹ publicaram uma série de casos com 215 pacientes miastênicos sem timoma operados por esternotomia parcial associado a cervicotomia. Informaram que 34% dos pacientes evoluíram para remissão após 10 anos da cirurgia.

Xie et al¹³² compararam timectomia por videotoroscopia unilateral (31 pacientes) com esternotomia (50 pacientes) em 81 pacientes miastênicos através de uma coorte. Compararam também as diferenças entre os pacientes que fizeram a videotoroscopia a direita aos que fizeram a esquerda. Atestaram que a técnica por vídeo não perde para esternotomia e não houveram diferenças no pós-operatório em relação a lateralidade da videotoroscopia, exceto o tempo de drenagem torácica foi um pouco superior entre os que fizeram timectomia por videotoroscopia a esquerda.

Bak et al¹³³ publicaram uma série de casos com 345 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia parcial. Cento e trinta e sete estavam em remissão completa após 118 meses da cirurgia.

Liu et al¹³⁴ publicaram uma série de casos com 31 pacientes miastênicos com história prévia de crise miastênica e que foram timectomizados por esternotomia total. Concluíram que pacientes que tiveram uma boa resposta medicamentosa no pré-operatório tem maiores chances de atingir remissão completa.

Tang et al¹³⁵ publicaram uma série de casos com 15 pacientes miastênicos timectomizados por videotoroscopia subcostal. Informou perda de sangue média de pouco mais que 50 ml na cirurgia e tempo de internação de 6 dias apenas.

Zhang et al¹³⁶ publicaram uma série de casos com 104 pacientes com timoma, desses 38 tinham MG. Análise de regressão multivariável mostrou que a idade e a MG diminuíram a sobrevida desses pacientes.

Zhong et al¹³⁷ publicaram uma série de casos com 31 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por videotoroscopia subcostal ou convencional. Eles

mostraram que os pacientes submetidos a primeira técnica tiveram menor tempo de drenagem torácica no pós-operatório.

Zou et al¹⁸ publicaram uma coorte não concorrente com 541 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total. Desses, 179 tiveram crises de ansiedade e 67 tiveram crise miastênica. Concluíram que a ansiedade, crise miastênica no pré-operatório, doses altas de piridostigmina e pneumonia no pós-operatório são fatores de risco para crise miastênica no pós-operatório.

Brenna et al¹³⁸ realizaram um estudo caso-controle 122 pacientes miastênicos. Metade desses pacientes fizeram timectomia por videotoracoscopia bilateral e foram comparados com a outra metade, que fizeram a cirurgia por esternotomia total. Escore de propensão mostrou resultados parecidos nos dois grupos em relação ao status pós-intervenção.

Kanai et al⁵⁴ realizaram um estudo de coorte não-concorrente com 393 pacientes miastênicos submetidos a timectomia por esternotomia ou videotoracoscopia para estudar as causas de crise miastênicas. A análise de regressão multivariável encontrou três fatores que causaram crises: capacidade vital forçada menor que 80%, sintomas miastênicos menores do que três meses antes da cirurgia e presença de sintomas bulbares.

Migliore et al¹³⁹ realizaram uma série de casos com 13 pacientes miastênicos sem timoma ou com timoma menor que 2 cm. Foram timectomizados por cervicotomia com videoscopia. Dois pacientes evoluíram para remissão completa em 79 meses.

Weaver et al¹⁴⁰ publicaram uma série de casos com 17 pacientes timectomizados por videoscopia subxifoide uniportal. Apenas um paciente necessitou de conversão para cirurgia aberta.

Yablosnki et al¹⁴¹ publicaram uma série de casos com 281 pacientes timectomizados por videotoracoscopia com ou sem cervicotomia acessória para tratamento de diversas doenças, sendo que a maioria foi operada a direita. Informaram que de 180 pacientes miastênicos incluídos, 90 tiveram análise do status pós-intervenção, sendo que 23 evoluíram para remissão completa em 66 meses.

Yin et al¹⁴² publicaram uma série de casos com 37 participantes miastênicos operados por videoscopia robótica. Quinze pacientes evoluíram para remissão completa em 70 meses.

Zheng et al¹⁴³ publicaram um estudo caso-controle com 73 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia unilateral (80% a direita). Compararam 39 pacientes com hiperplasia tímica com 34 pacientes com timoma. Relataram que os pacientes do primeiro grupo tiveram menos remissão completa (72% vs 86%).

Gonzalez et al¹⁴⁴ publicaram uma série de casos com 58 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia total. Vinte pacientes evoluíram para remissão completa 120 meses após a cirurgia.

Lu et al¹⁴⁵ realizaram um estudo caso-controle com 77 pacientes miastênicos. Compararam 41 pacientes timectomizados por acesso subcostal a 36 pacientes operados por videotoracoscopia direita. No primeiro grupo, o tempo de internação, tempo operatório e a perda sanguínea foram menores do que no segundo.

Shiomi et al¹⁴⁶ realizaram um estudo caso-controle em 33 pacientes miastênicos. Compararam 13 pacientes submetidos a timectomia por videotoracoscopia infraesternal uniportal com 20 pacientes timectomizados por esternotomia total. Não houve diferença entre os grupos em relação ao status pós-intervenção, mas o primeiro grupo experimentou menor sangramento e tempo de internação.

Otsuka et al¹⁴⁵ realizaram um estudo caso-controle com 30 participantes miastênicos timectomizados por esternotomia ou videotoracoscopia bilateral. Nove pacientes idosos foram comparados a 21 pacientes mais jovens. Concluíram que os pacientes que mais se beneficiaram da cirurgia foram os que tinham menos de 65 anos e os operados até um ano após o diagnóstico.

Wolfe et al¹⁴⁷ realizaram um ensaio clínico aleatorizado multicêntrico, que foi uma extensão de mais dois anos do MGTX trial¹¹ publicado alguns anos antes, que seguiu por três anos pacientes que foram randomizados para timectomia com prednisona em dias alternados ou apenas uso de prednisona em dias alternados. Os

participantes eram miastênicos sem timoma com doença há menos de cinco anos e com anti-receptor de acetilcolina positivos. Dos 111 participantes do MGTX trial, 68 aceitaram participar desta extensão para se avaliar a mais longo prazo os resultados da timectomia transesternal nesses pacientes. Desses 68 participantes, 50 foram acompanhados até o quinto ano após a cirurgia. Os pacientes operados tiveram melhores resultados do que os que fizeram tratamento clínico, com menor uso de corticoide e menos exacerbação da doença. Dos 35 pacientes timectomizados, 23 evoluíram para manifestações mínimas.

Aprile et al¹⁴⁸ publicaram uma série de casos com 219 pacientes miastênicos com timoma que foram timectomizados por diversas técnicas de acesso. Reportaram 159 casos de remissão.

Asaf et al¹⁴⁹ publicaram uma série de casos com 25 pacientes miastênicos timectomizados por videoscopia subcostal robótica. Observaram que essa técnica permite boa visualização do mediastino anterior.

Chen et al²⁶ publicaram uma série de casos com 95 pacientes submetidos a timectomia por videotoracoscopia subcostal. Desses, 41 tinham Miastenia gravis. A maioria dos pacientes beneficiaram-se da cirurgia, sendo que apenas 5 pacientes não tiveram mudança no status pós-intervenção.

Huang et al¹⁵⁰ publicaram uma série de casos com 45 pacientes miastênicos timectomizados por videotoracoscopia uniportal. Dezenove pacientes evoluíram para remissão e 23 para melhora.

Na et al¹⁵¹ realizaram um estudo caso-controle com 193 participantes miastênicos portadores de timoma que foram timectomizados por esternotomia ou videotoracoscopia. Compararam os pacientes que tiveram e os que não tiveram, no mínimo, melhora no status pós-intervenção. Pacientes com sintomas moderados e grandes tumores tiveram mais chances de melhora ou remissão.

Padilla-Londoño et al¹⁵² publicaram uma série de casos com 28 pacientes miastênicos sem timoma submetidos a timectomia por esternotomia ou videotoracoscopia. Quatro pacientes evoluíram para remissão completa e 22 para manifestações mínimas.

Tian et al¹⁵³ publicaram uma série de casos com 194 pacientes miastênicos com timoma submetidos a timectomia por esternotomia ou videotoracoscopia unilateral. Reportaram 55 pacientes em remissão completa 45 meses após a cirurgia.

Yoshida et al¹⁵⁴ publicaram uma série de casos com 12 pacientes miastênicos sem timoma. Estudaram a quantidade de centros germinativos por unidade de área das peças cirúrgicas e tentaram comparar com as mudanças de titulações de anti-receptor de acetilcolina.

Huang et al¹⁵⁵ publicaram um estudo caso-controle com 97 pacientes miastênicos timectomizados por esternotomia ou videotoracoscopia. Compararam 38 pacientes que tiveram crise miastênica com 59 pacientes que não tiveram. Pacientes submetidos a esternotomia, com maior tempo de doença e com doença mais avançada tinham maiores chances de ter crise miastênica no pós-operatório.

Nguyen et al¹⁵⁵ publicaram uma coorte com 61 pacientes miastênicos com timoma que foram timectomizados por videotoracoscopia. Concluíram que a cirurgia por vídeo é segura e poderia ser usada de rotina para pacientes com timoma em estágios precoces.

Yun et al¹⁵⁶ publicaram uma série de casos com 54 pacientes miastênicos operados por videotoracoscopia bilateral. Através de parâmetros clínico-anestésicos, compararam a evolução no intraoperatório de pacientes submetidos a ventilação mono ou bipulmonar.

APÊNDICE 5: Classificação da MG

Quadro 5.1: Timestomia simples - Distribuição dos pacientes conforme a classificação de Osseman

Osseman Autor (ano)	I	Ila	Ilb	III	IV
Mulder et al 1983	9 (3,6%)	136 (54,6%)		84 (33,7%)	20 (8,1%)
Rey et al 1990	3 (9,7%)	16 (51,6%)	5 (16,1%)	3 (9,7%)	4 (12,9%)
Defilippi et al 1994	7 (13,2%)	28 (52,8%)	15 (28,3%)	3 (5,7%)	0
Oliveira et al 1995	NI	NI	15 (28,8%)	18 (34,6%)	NI
Hidalgo e Cordero 2000	5 (20,8%)	16 (66,7%)		1 (4,2%)	2 (8,3%)
Perrot et al 2003	14 (11,7%)	38 (31,7%)		44 (36,6%)	24 (20%)
Toker et al 2005	0	31 (60,8%)	20 (39,2%)	0	0
Shrager et al 2006	32 (21,2%)	59 (39,1%)		42 (27,8%)	18 (11,9%)

NI: não informado

Quadro 5.2: Timestomia ampliada – Distribuição dos pacientes conforme a classificação de Osseman

Osseman Autor (ano)	I	Ila	Ilb	III	IV
Olanow et al 1982	0	28 (59,6%)	19 (40,4%)	0	0
Fischer et al 1987	2 (7,4%)	10 (37%)	11 (40,7%)	4 (14,9%)	0
Crucitti et al 1992	7 (6,8%)	33 (32%)	45 (43,7%)	14 (13,6%)	4 (3,9%)

Autor (ano)	Osserman				
	I	Ila	Ilb	III	IV
Saad et al 1997	2 (11,8%)	6 (35,3%)	8 (47%)	1 (5,9%)	0
Tsuchida et al 1999	6 (6,4%)	48 (51,1%)	39 (41,4%)	1 (1,1%)	0
Stern et al 2001	8 (14,3%)	NI	NI	NI	NI
Uchiyama et al 2001	3 (13%)	16 (69,6%)	4 (17,4%)	0	0
Evoli et al 2002	4 (1,9%)	56 (27,1%)	78 (37,7%)	22 (10,6%)	47 (22,7%)
Okumura 2003	3 (8,8%)	11 (32,4%)	20 (58,8%)	0	0
Saito et al 2003	0	2 (9,5%)	19 (90,5%)	0	0
Singh et al 2003	4 (7,1%)	34 (60,7%)	10 (17,9%)	8 (14,3%)	0
Endo et al 2004	23 (33,3%)	19 (27,5%)	27 (39,2%)	0	0
Hsu et al 2004	8 (29,6%)	16 (59,3%)		3 (11,1%)	0
Loscertales et al 2004	4 (16%)	5 (20%)	10 (40%)	4 (16%)	2 (8%)
Ruiz et al 2004	4 (8,7%)	20 (43,5%)	14 (30,4%)	8 (17,4%)	0
Zielinski et al 2004	3 (3%)	33 (33%)	54 (54%)	10 (10%)	0
Chang et al 2005	3 (9,7%)	13 (41,9%)	11 (35,5%)	4 (12,9%)	0
Park et al 2006	30 (20,4%)	61 (41,5%)	32 (21,8%)	17 (11,6%)	7 (4,7%)
Shigemura et al 2006	0	7 (35%)	12 (60%)	0	1 (5%)
Durieux et al 2008	2 (10,5%)	8 (42,1%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Sakamaki et al 2008	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	0	0
Wu et al 2009	78 (50%)	26 (16,7%)	36 (23,1%)	16 (10,2%)	0
Agasthian e Lin 2010	22 (23,7%)	31 (33,3%)		33 (35,5%)	7 (7,5%)
Cakar et al 2011	4 (21,1%)	10 (52,6%)	4 (21%)	1 (5,3%)	0

Autor (ano) \ Osseman	Osseman				
	I	Ila	Ilb	III	IV
Chen et al 2011	124 (70,9%)	27 (15,4%)	20 (11,4%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)
Huang et al 2014	49 (18,4%)	55 (20,6%)	146 (54,6%)	17 (6,4%)	0
Bak et al 2016	13 (3,8%)	100 (29%)	183 (53%)	49 (14,2%)	0
Tang et al 2016	7 (46,7%)	3 (20%)	5 (33,3%)	0	0
Gonzalez et al 2018	9 (15,5%)	8 (13,8%)	40 (69%)	1 (1,7%)	0
Aprile et al 2020	24 (11%)	37 (16,9%)	144 (65,8%)	9 (4,1%)	5 (2,2%)
Tian et al 2020	56 (28,9%)	52 (26,8%)	67 (34,5%)	14 (7,2%)	5 (2,6%)
Huang et al 2021	0	20 (20,6%)	69 (71,1%)	7 (7,2%)	1 (1,1%)

NI: não informado

Quadro 5.3: Timectomia ampliada - Distribuição dos pacientes conforme a classificação MGFA (número de pacientes e porcentagem):

Autor (ano) \ MGFA	MGFA							
	I	Ila	Ilb	IIla	IIlb	IVa	IVb	V
Savcenko et al 2002	1 (2,8%)	9 (25%)	4 (11,1%)	4 (11,1%)	12 (33,3%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)
Manlulu et al 2005	8 (22,2%)	13 (36,1%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)		7 (19,4%)
Sekine et al 2006	0	79 (68%)		17 (14,7%)		9 (7,8%)		11 (9,5%)
Lee et al 2008	15 (15,4%)	65 (67%)		14 (14,4%)		3 (3,2%)		0
Ponseti et al 2008	0	11 (2,8%)	10 (2,5%)	70 (17,7%)	103 (26%)	2 (0,5%)	109 (27,5%)	91 (23%)

MGFA \ Autor (ano)	I	Ila	Ilb	IIla	IIlb	IVa	IVb	V
Fleck et al 2009	4 (22,2%)	2 (11,1%)	6 (33,3%)	3 (16,7%)	2 (11,1%)	NI	NI	NI
Lucchi et al 2009	32 (26%)	28 (22,8%)	24 (19,5%)	31 (25,2%)		8 (6,5%)		0
Meacci et al 2009	4 (2,2%)	57 (31,7%)	32 (17,8%)	41 (22,8%)	42 (23,3%)	2 (1,1%)	0	2 (1,1%)
Meyer et al 2009	5 (5,3%)	36 (38,3%)		43 (45,7%)		9 (9,6%)		1 (1,1%)
Pompeo et al 2009	7 (21,9%)	14 (43,8%)		9 (28%)		2 (6,3%)		0
Shiono et al 2009	3 (5,4%)	7 (12,5%)	8 (14,3%)	17 (30,4%)	10 (17,9%)	4 (7,1%)	2 (3,6%)	5 (8,8%)
Lee et al 2011	10 (8,8%)	80 (70,2%)		23 (20,1%)		1 (0,9%)		0
Tomulescu et al 2011	0	38 (15,8%)	80 (33,3%)	40 (16,7%)	43 (17,9%)	20 (8,4%)		19 (7,9%)
Yu et al 2011	73 (29,6%)	54 (21,9%)	31 (12,6%)	36 (14,6%)	20 (8,1%)	17 (6,8%)	10 (4%)	6 (2,4%)
Gritti et al 2012	23 (20,9%)	30 (27,3%)	39 (35,4%)	18 (16,4%)		0	0	0
Hammoumi et al 2013	21 (48,8%)	12 (27,9%)	4 (9,3%)	3 (7%)		3 (7%)		0
Mineo et al 2014	6 (8,8%)	40 (58,8%)		22 (32,4%)		0	0	0
Yu et al 2014	116 (39%)	46 (15,5%)	25 (8,4%)	2 (0,7%)	13 (4,4%)	NI	6 (2%)	15 (5%)
Ando et al 2015	24 (43,6%)	21 (38,2%)	1 (1,8%)	5 (9,1%)	3 (5,5%)	0	1 (1,8%)	0

MGFA \ Autor (ano)	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V
Liu et al 2015	25 (24,3%)	25 (24,3%)	15 (14,6%)	17 (16,5%)	18 (17,5%)	3 (2,8%)		0
Lu et al 2015	33 (54,1%)	24 (39,3%)		NI	NI	NI	NI	NI
Nakagiri et al 2015	5 (12,5%)	17 (42,5%)	7 (17,5%)	4 (10%)	6 (15%)	0	0	1 (2,5%)
Ruffini et al 2015	34 (16,3%)	109 (52,4%)		44 (21,2%)		17 (8,2%)		4 (1,9%)
Xie et al 2015	48 (59,3%)	16 (19,8%)		6 (7,4%)		10 (12,3%)		1 (1,2%)
Liu et al 2016	2 (6,5%)	18 (58,1%)		9 (29%)		0		2 (6,4%)
Zou et al 2016	62 (11,5%)	89 (16,5%)	121 (22,4%)	73 (13,5%)	60 (11,1%)	51 (9,4%)	51 (9,4%)	34 (6,2%)
Kanai et al 2017	70 (17,8%)	238 (60,6%)		61 (15,5%)		6 (1,5%)		18 (4,6%)
Migliore et al 2017	2 (20%)	4 (40%)		3 (30%)		1 (10%)		0
Yin et al 2017	8 (21,6%)	8 (21,6%)	18 (48,6%)	2 (5,5%)	0	1 (2,7%)	0	0
Zheng et al 2017	17 (23,3%)	21 (28,8%)	24 (32,8%)	11 (15,1%)		0	0	0
Shiomi et al 2018	4 (12,1%)	23 (69,7%)	5 (15,2%)	1 (3%)		0	0	0
Otsuka et al 2018	5 (16,6%)	19 (63,3%)		4 (13,3%)		1 (3,4%)		1 (3,4%)
Wolfe et al 2019	0	12 (34,3%)	9 (25,7%)	12 (34,3%)		2 (5,7%)		0

MGFA \ Autor (ano)	I	Ila	Ilb	IIla	IIlb	IVa	IVb	V
Aprile et al 2020	24 (11%)	31 (14,2%)	6 (2,7%)	91 (41,6%)	14 (6,4%)	32 (14,6%)	19 (8,6%)	2 (0,9%)
Chen et al 2020	6 (14,6%)	17 (41,5%)	11 (26,8%)	3 (7,4%)	2 (4,9%)	1 (2,4%)		1 (2,4%)
Na et al 2020	54 (28%)	52 (27%)	55 (28,5%)	5 (2,6%)	19 (9,8%)	1 (0,5%)	2 (1%)	5 (2,6%)
Yoshida et al 2020	1 (8,3%)	7 (58,3%)		3 (25%)		NI	NI	NI
Yun et al 2021	27 (50%)	20 (37%)	6 (11,1%)	1 (1,9%)	0	0	0	0

APÊNDICE 6: Status pós-intervenção

Quadro 6.1: Timestomia simples – Status pós-intervenção (número de pacientes e porcentagem):

Autor- ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Kark et al 1971	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (1,7%)
Edwards e Wilson 1972	7 (18,9%)	NI	NI	21 (56,8%)	6 (16,2%)		3 (8,1%)
Assis e Curi 1973	48 (65,8%)	0	0	13 (17,8%)	0	1 (1,3%)	11 (15,1%)
Farnsworth et al 1976	4 (26,7%)	NI	NI	9 (60%)	0	2 (13,3%)	0
Klingen et al 1977	53 (98,1%) *				1 (1,9%)	NI	NI
Scoppetta et al 1979	10 (9,4%)	0	0	81 (76,4%)	3 (2,9%)	2 (1,9%)	10 (9,4%)
Papatestas et al 1981	66 (21,4%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Autor- ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Mulder et al 1983	126 (51,6%)	NI	NI	90 (36,9%)	17 (7%)	1 (0,5%)	10 (4%)
Donnelly et al 1984	17 (72,3%) **				5 (27,7%)	0	0
Andersen et al 1986	8 (39,1%) ***				13 (60,9%)		0
Large et al 1986	0	0	0	NI	NI	NI	1 (10%)
Maggi et al 1986	9 (33,3%)	16 (59,3%)	NI	NI	2 (7,4%)	NI	NI
Assis et al 1987	6 (31,6%)	0	0	11 (57,8%)	1 (5,3%)	0	1 (5,3%)
Werneck e Teive 1987	1 (7,1%)	NI	NI	12 (85,8%)			1 (7,1%)
Cooper et al 1988	33 (78,6%)	NI	NI	5 (11,9%)	3 (7,1%)	0	1 (2,4%)
Rey et al 1990	18 (58,1%)				13 (41,9%)		
Sandmann et al 1990	1 (4,3%)	0	0	18 (78,4%)	3 (13%)	0	1 (4,3%)
Mathew et al 1992	27 (52,9%)				23 (45,1%)		1 (2%)
Defilippi et al 1994	9 (42,9%)	NI	NI	8 (38,1%)	4 (19%)	NI	0
Oliveira et al 1995	25 (48,1%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Calhoun et al 1999	27 (34,6%)	NI	NI	39 (50%)	11 (14,1%)	1 (1,3%)	NI
Hidalgo e Cordero 2000	0	0	0	18 (75%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	0
Perrot et al 2003	41 (34,2%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Autor- ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Toker et al 2005	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0
Shrager et al 2006	30 (24,6%)	6 (4,9%)	NI	86 (70,5%)	NI	NI	0
Lo et al 2014	21 (25,3%)	33 (39,8%)	18 (21,7%)		3 (3,6%)	8 (9,6%)	0

NI: não informado

* Melhora: 42 (77,8%)

** RC: 3 (13,6%)

***RC: 2 (9,5%)

Quadro 6.2: Timectomia ampliada – Status pós-intervenção (número de pacientes e porcentagem):

Autor - ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Olanow et al 1982	0	0	29 (61.7%)	16 (34,1%)	1 (2,1%)	0	1 (2,1%)
Fischer et al 1987	16 (59,3%)	1 (3,7%)	0	7 (25,9%)	3 (11,1%)	0	0
Fujii et al 1991	16 (32%)	11 (22%)	0	16 (32%)	5 (10%)	2 (4%)	0
Ali et al 1992	3 (23,1%)	0	0	8 (61,5%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	0
Crucitti 1992	11 (13.1%)	18 (21.4%)	NI	35 (41.7%)	11 (13.1%)	2 (2.4%)	7 (8.3%)
Saad et al 1997	6 (37,5%)	NI	NI	8 (50%)	2 (12,5%)	0	0
Granone et al 1999	48 (80%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Tsuchida et al 1999	28 (31,8%)	35 (39,7%)	NI	21 (23,9%)	NI	2 (2,3%)	2 (2,3)

Autor - ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Almeida et al 2000	17 (22,5%)	22 (28,9%)	NI	32 (42,1%)	2 (2,6%)	NI	3 (3,9%)
Stern et al 2001	19 (33,9%)	10 (17,9%)	0	16 (28,6%)	7 (12,5%)	4 (7,1%)	0
Uchiyama et al 2001	2 (8,7%)	NI	NI	13 (56,5%)	NI	NI	NI
Evoli et al 2002	17 (26,2%)	23 (35,4%)	-	-	12 (18,4%)	2 (3,1%)	11 (16,9%)
Savcenko et al 2002	5 (13,9%)	3 (8,3%)	14 (38,9%)	8 (22,2%)	5 (13,9%)	1 (2,8%)	0
Wright et al 2002	7 (26,9%)	6 (23,1%)	0	8 (30,8%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	0
Ozdemir et al 2003	NI	NI	NI	NI	NI	11 (18%)	0
Mantegazza et al 2003	74 (35,9%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Okumura et al 2003	4 (11,8%)	NI	NI	NI	6 (17,6%)	NI	NI
Saito et al 2003	3 (14,3%)	0	0	16 (76,1%)	1 (4,8%)	0	1 (4,8%)
Singh et al 2003	35 (62,5%)				NI	NI	NI
Endo et al 2004	18 (26,1%)	NI	NI	16 (23,2%)	NI	NI	1 (1,4%)
Hsu et al 2004	10 (37%)	NI	NI	NI	NI	NI	0
Loscertales et al 2004	17 (68%)		NI	NI	NI	NI	NI
Ruiz et al 2004	23 (50%)	8 (17,4%)	0	9 (19,6%)	0	5 (10,8%)	1 (2,2%)
Zielinski et al 2004	9 (18,8%)	NI	NI	31 (64,5%)	7 (14,5%)	1 (2,2%)	NI

Autor - ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Chang et al 2005	11 (35,5%)	0	0	16 (51,5%)	4 (12,9%)	0	0
Hsu 2005 et al	72 (46,8%)	NI	NI	20 (13%)	NI	NI	NI
Manlulu et al 2005	8 (22,2%)	0	25 (69,4%)	0	2 (5,6%)	0	1 (2,8%)
Navarro et al 2006	14 (11,1%)	NI	NI	89 (70,6%)	NI	NI	2 (1,6%)
Park et al 2006	43 (29,3%)	NI	NI	NI	NI	NI	3 (2%)
Sekine et al 2006	48 (72,7%)	8 (12,1%)	NI	NI	10 (15,2%)	NI	NI
Durieux et al 2008	6 (31,6%)	10 (52,6%)	0	0	3 (15,8%)	0	0
Ponseti et al 2008	203 (51,3%)	162 (40,8%)	9 (2,3%)	7 (1,8%)	0	1 (0,3%)	14 (3,5%)
Sakamaki et al 2008	0	0	0	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0	0
Fleck et al 2009	4 (25%)	6 (37,5%)	5 (31,3%)	NI	1 (6,3%)	NI	NI
Lucchi et al 2009	42 (46,7%)	39 (43,3%)	NI	NI	3 (3,3%)	4 (4,4%)	2 (2,3%)
Meacci et al 2009	66 (36,7%)	33 (18,3%)	0	72 (40%)	6 (3,3%)	2 (1,1%)	1 (0,6%)
Meyer et al 2009	23 (24,2%)	5 (5,3%)	60 (63,2%)	0	2 (2,1%)	5 (5,2%)	0
Murai et al 2009	5 (20,8%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Pompeo et al 2009	14 (43,8%)	5 (15,6%)	NI	NI	NI	NI	NI
Wu 2009 et al	25 (16%)	NI	NI	NI	51 (32,7%)	NI	NI

Autor - ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Agasthian e Lin 2010	87 (93,5%) *				4 (4,3%)	NI	0
Cakar et al 2011	14 (73,7%) **				1 (5,3%)	NI	NI
Chen et al 2011	44 (25,1%)	0	0	97 (55,4%)	0	34 (19,5%)	0
Freeman et al 2011	21 (28%)	19 (25,3%)	35 (46,7%)	0	0	0	0
Hsin e Wan 2011	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0	0	0	0	0
Liu 2011 et al	29 (26,4%)	-	-	64 (58,2%)	7 (6,3%)	10 (9,1%)	0
Tomulescu et al 2011	147 (61,3%)	20 (8,3%)	35 (14,5%)	10 (4,2%)	25 (10,4%)	3 (1,3%)	0
Yu 2011 et al	172 (78,5%) ***				NI	NI	5 (2,3%)
Hammoumi et al 2013	14 (32,6%)	0	0	11 (25,6%)	16 (37,2%)	2 (4,6%)	0
Chen et al 2014	31 (24,4%)	0	0	72 (56,7%)	0	24 (18,9%)	0
Huang et al 2014	99 (37,1%)	0	0	132 (49,4%)	22 (8,3%)	14 (5,2%)	0
Mineo et al 2014	24 (35,3%)	NI	NI	42 (61,8%)	NI	NI	NI
Yu et al 2014	81 (29%)	46 (16,5%)	45 (16,1%)	69 (24,7%)	22 (7,9%)	6 (2,2%)	10 (3,6%)
Ando et al 2015	NI	NI	NI	NI	NI	NI	3 (5.5%)
Liu et al 2015	48 (46,6%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Nazarbaghi et al 2015	8 (32%)	12 (48%)	5 (20%)	0	0	0	0

Autor - ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Ruffini et al 2015	60 (33,9%)	7 (4%)	99 (55,9%)	-	7 (4%)	1 (0,6%)	3 (1,6%)
Xie et al 2015	37 (45,7%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Bak et al 2016	137 (39,7%)	92 (26,7%)	0	95 (27,5%)	21 (6,1%)	0	0
Liu et al 2016	1 (4,2%)	NI	NI	13 (54,1%)	6 (25%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)
Brenna et al 2017	24 (19,7%)	39 (32%)	NI	NI	NI	NI	NI
Migliore et al 2017	2 (15,4%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Yablonski et al 2017	23 (25,6%)	NI	NI	42 (46,7%)	22 (24,4%)	2 (2,2%)	1 (1,1%)
Yin 2017 et al	15 (40,5%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Zheng et al 2017	17 (23,3%)	NI	NI	NI	NI	NI	3 (4,1%)
Gonzalez et al 2018	20 (34,5%)	NI	NI	NI	NI	NI	1 (1,7%)
Shiomi et al 2018	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0
Otsuka et al 2018	1 (3,3%)	6 (20%)	13 (43,4%)	2 (6,7%)	7 (23,3%)	0	1 (3,3%)
Wolfe et al 2019	NI	NI	23 (65,7%)	NI	NI	NI	NI
Aprile et al 2020	75 (35,4%)	84 (39,6%)	0	51 (24,1%)	NI	NI	2 (0,9%)
Chen et al 2020	12 (29,3%)	3 (7,3%)	21 (51,2%)	0	5 (12,2%)	0	0
Huang et al 2020	0	1 (2,2%)	18 (40%)	23 (51,2%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)	0

Autor - ano de publicação	Remissão completa	Remissão farmacológica	Manifestações mínimas	Melhora	Sem mudança	Piora	Óbito
Na et al 2020	50 (25,9%)	45 (23,3%)	NI	NI	NI	NI	3 (1,6%)
Padilla-Londoño et al 2020	4 (14,3%)	0	22 (78,6%)	NI	2 (7,1%)	NI	NI
Tian et al 2020	55 (34,8%)	3 (1,9%)	37 (23,4%)	42 (26,6%)	9 (5,7%)	4 (2,5%)	8 (5,1%)
Nguyen et al 2021	12 (22,6%)	NI	NI	38 (71,7%)	3 (5,7%)	0	0

NI: não informado

* RC: 19 (20,4%)

** RC: 2 (10,5%)

*** RC: 76 (34,7%)

APÊNDICE 7: Desfechos avaliados nos estudos incluídos

Quadro 7.1: Timectomia simples – desfechos avaliados:

Autor- ano de publicação	Crise miastênica PO	Necessidade ventilação mecânica PO	Tempo de internação (dias)	Tempo operatório (minutos)	Tempo de UTI (dias)
Klingen et al 1977	NI	NI	NI	58 (25 a 70)	NI
Donnelly et al 1984	NI	0	11,2 ± 1	NI	21,8 ± 1,2
Assis v1987	1 (5,3%)	NI	NI	NI	NI
Sandmann et al 1990	1 (4,3%)	NI	NI	NI	NI
Mathew et al 1992	NI	7 (13%)	NI	NI	NI
Defilippi et al 1994	NI	NI	3 ± 0,3	NI	NI
Calhoun et al 1999	1 (1%)	0	NI	104 (70 a 185)	NI
Hidalgo e Cordero 2000	2 (8,3%)	NI	NI	NI	NI
Perrot et al 2003	2 (1,7%)	2 (1,7%)	1 a 8	NI	NI
Toker et al 2005	NI	3 (5,9%)	NI	45 a 175	NI
Shrager et al 2006	NI	NI	NI	96,8	NI
Lo 2014 et al	NI	0	NI	NI	NI

NI: não informado; UTI: Unidade de terapia intensiva; PO: pós-operatório

Quadro 7.2: Timectomia ampliada – desfechos avaliados:

Autor - ano de publicação	Timo ectópico	Crise miastênica PO	Necessidade de VM no PO	Tempo de internação (dias)	Tempo operatório (minutos)	Tempo de UTI (dias)
Olanow et al 1982	NI	NI	NI	7	NI	NI
Fischer et al 1987	NI	NI	1 (3,7%)	5 (1,5 a 29)	NI	NI
Ali 1992 et al	NI	NI	2 (15,4%)	NI	NI	NI
Granone et al 1999	NI	NI	NI	8,3 (7-14)	NI	NI
Tsuchida et al 1999	NI	NI	4 (4,3%)	NI	NI	NI
Stern et al 2001	NI	NI	2 (3,6%)	NI	NI	NI
Uchiyama et al 2001	NI	NI	NI	NI	274 ± 62	NI
Savcenko et al 2002	NI	NI	2 (5,6%)	1,64 ± 1,86	NI	0,2 (0 a 4)
Wright et al 2002	NI	1 (3,8%)	1 (3,8%)	4 (2 a 6)	60 a 180	NI
Ozdemir et al 2003	17 (27,9%)	NI	2 (3,3%)	NI	NI	NI
Saito et al 2003	6 (28,6%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	12,6	210	NI
Singh et al 2003	NI	NI	1 (1,8%)	7,2 (4 a 12)	NI	NI
Endo et al 2004	NI	NI	6 (8,7%)	NI	NI	NI
Hsu et al 2004	NI	NI	1 (3,7%)	NI	NI	NI
Loscertales et al 2004	NI	NI	NI	NI	110 (60 a 193)	NI
Ruiz et al 2004	NI	1 (2,2%)	1 (2,2%)	NI	NI	NI
Zielinski et al 2004	48 (48%)	NI	5 (5%)	NI	140 a 270	NI
Manlulu et al 2005	NI	1 (2,8%)	2 (5,6%)	3	107 ± 21,7	NI
Navarro et al 2006	NI	NI	1 (0,8%)	NI	NI	NI
Sekine et al 2006	NI	NI	3 (2,6%)	NI	NI	NI
Shigemura et al 2006	NI	NI	NI	NI	174 a 281	NI
Durieux et al 2008	NI	NI	NI	9,4 (5 a 23)	93,2 (69 a 125)	1,2 (1 a 2)
Lee et al 2008	7 (7,2%)	NI	NI	NI	NI	NI
Ponseti et al 2008	NI	NI	NI	7,8 (3 a 60)	NI	1,7 ± 3,2
Fleck et al 2009	3 (16,7%)	NI	3 (16,7%)	NI	175 ± 6	4 ± 1,8
Lucchi et al 2009	NI	NI	2 (1,6%)	7,8 (5 a 19)	125 (88 a 240)	NI
Meacci et al 2009	122 (67,8%)	NI	NI	4 (3 a 10)	110 (70 a 130)	NI
Pompeo et al 2009	18 (56,3%)	NI	NI	4 (3 a 5)	150 (140 a 180)	NI
Shiono et al 2009	NI	NI	7 (12,5%)	NI	NI	NI
Agasthian e Lin 2010	NI	4 (4,3%)	NI	NI	NI	NI
Cakar et al 2011	NI	NI	NI	4 a 23	42 a 312	NI

Autor - ano de publicação	Timo ectópico	Crise miastênica PO	Necessidade de VM no PO	Tempo de internação (dias)	Tempo operatório (minutos)	Tempo de UTI (dias)
Chen et al 2011	64 (36,6%)	NI	NI	NI	NI	NI
Freeman et al 2011	NI	NI	2 (2,7%)	2,2 ± 0,8	113 ± 46	0,9 ± 0,4
Hsin e Wan 2011	NI	NI	NI	NI	140 (100 a 200)	NI
Lee et al 2011	NI	6 (5,3%)	NI	NI	NI	NI
Liu et al 2011	13 (11,3%)	0	NI	NI	NI	NI
Tomulescu et al 2011	147 (61,3%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2,1 (2 a 6)	90 ± 50	NI
Yu et al 2011	NI	61 (24,7%)	NI	NI	NI	NI
Gritti et al 2012	NI	2 (1,8%)	1 (0,9%)	NI	NI	NI
Hammoumi et al 2013	NI	2 (4,7%)	3 (7%)	NI	NI	3 a 8
Caronia et al 2014	NI	NI	NI	NI	NI	1 a 3
Chen et al 2014	45 (35,4%)	5 (3,9%)	NI	NI	NI	NI
Huang et al 2014	NI	13 (4,9%)	18 (6,7%)	4 a 71	90 a 330	0 a 8
Mineo et al 2014	37 (54,4%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	NI	NI	NI
Ando et al 2015	NI	10 (18,2%)	6 (10,9%)	NI	NI	NI
Liu et al 2015	NI	2 (1,9%)	NI	NI	NI	NI
Lu et al 2015	NI	NI	14 (23%)	NI	60 a 122	NI
Nakagiri et al 2015	NI	NI	0	NI	NI	NI
Ruffini et al 2015	NI	NI	NI	3 (2 a 12)	65 (45 a 135)	NI
Xie et al 2015		12 (14,8%)	NI	4 a 43	65 a 140	NI
Bak et al 2016	NI	NI	NI	7,05 ± 43	NI	NI
Liu et al 2016	1 (3,2%)	NI	1 (3,2%)	NI	NI	NI
Tang et al 2016	NI	NI	NI	6,1 ± 0,7	157,5 ± 40,3	NI
Zhang et al 2016	NI	NI	10 (26,3%)	NI	NI	NI
Zou et al 2016	171 (31,6%)	NI	NI	NI	NI	NI
Kanai et al 2017	NI	23 (5,9%)	NI	NI	NI	NI
Migliore et al 2017	2 (15,4%)	1 (7,7%)	NI	3 (2 a 5)	164 (45 a 275)	NI
Weaver et al 2017	1 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	4,5 (2 a 9)	151,8 (90 a 300)	NI
Yin et al 2017	NI	1 (2,7%)	NI	NI	128,9	NI
Zheng et al 2017	NI	2 (2,7%)	NI	NI	NI	NI
Gonzalez et al 2018	NI	1 (1,7%)	NI	10,2 ± 7	NI	3,1 ± 1
Lu et al 2018	NI	0	NI	NI	NI	NI
Shiomi et al 2018	NI	4 (12,1%)	NI	NI	NI	NI
Otsuka et al 2018	NI	1 (1,3%)	NI	NI	205 ± 89	NI

Autor - ano de publicação	Timo ectópico	Crise miastênica PO	Necessidade de VM no PO	Tempo de internação (dias)	Tempo operatório (minutos)	Tempo de UTI (dias)
Wolfe et al 2019	NI	2 (5,7%)	NI	NI	NI	NI
Aprile et al 2020	NI	6 (2,7%)	6 (2,7%)	6 (3 a 30)	NI	NI
Asaf et al 2020	NI	NI	NI	3 (2 a 3)	199 (180 a 220)	NI
Chen et al 2020	NI	2 (4,9%)	1 (2,4%)	NI	NI	NI
Huang et al 2020	NI	5 (11,1%)	NI	6 (3 a 91)	141,3 ± 39,2	NI
Na et al 2020	NI	4 (2,1%)	1 (0,5%)	NI	NI	NI
Padilla-Londoño et al 2020	NI	4 (14,3%)	NI	5 (4 a 9)	150 (90 a 180)	3,5 (2 a 6)
Tian et al 2020	NI	20 (10,3%)	1 (0,5%)	8,3 ± 7,4	136,6 ± 46,5	NI
Huang et al 2021	NI	38 (39,2%)	11 (11,3%)	13,3 ± 7	NI	119,3 ± 123
Nguyen et al 2021	NI	NI	NI	9,8 ± 5,9	91,8 ± 49,9	NI
Yun et al 2021	NI	NI	NI	6 a 14,5	176,2 a 308,8	1 a 2

NI: não informado; UTI: Unidade de terapia intensiva; PO: pós-operatório, VM: ventilação mecânica

APÊNDICE 8: Complicações pós-operatórias

Quadro 8.1: Timectomia simples – Complicações: número e porcentagem de pacientes

Autor- ano de publicação	Pneumonia	Infecção FO	Sangramento	Pneumotórax	Paralisia de prega vocal	Paralisia diafragmática	Quilotórax	Conversão para Esternotomia	Reoperação	TVP
Kark et al 1971	NI	NI	3 (5,1%)	2 (3,4%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Klingen et al 1977	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	3 (5,2%)	NI	NI
Donnelly et al 1984	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (4,5%)
Andersen et al 1986	NI	NI	NI	2 (9,5%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Rey et al 1990	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	4 (12,9%)	NI
Sandmann et al 1990	NI	NI	NI	NI	NI	1 (4,3%)	NI	NI	NI	NI
Mathew et al 1992	2 (3,7%)	NI	NI	1 (1,9%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Autor- ano de publicação	Pneumonia	Infecção FO	Sangramento	Pneumotórax	Paralisia de prega vocal	Paralisia diafragmática	Quilotórax	Conversão para Esternotomia	Reoperação	TVP
Defilippi et al 1994	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (1,9%)	NI
Calhoun et al 1999	NI	NI	NI	5 (5%)	0	0	NI	NI	NI	1 (1%)
Hidalgo e Cordero 2000	1 (4,2%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Toker et al 2005	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (2%)	NI	NI	NI
Perrot et al 2003	NI	NI	1 (0,8%)	1 (0,8%)	NI	NI	NI	23 (19,2%)	2 (1,7%)	NI
Shrager et al 2006	NI	NI	NI	NI	1 (0,7%)	NI	NI	NI	NI	NI
Lo et al 2014	1 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

NI: não informado; FO: ferida operatória, TVP: trombose venosa profunda

Quadro 8.2: Timectomia ampliada – Complicações: número e porcentagem de pacientes

Autor - ano de publicação	Pneumonia	Infecção FO	Sangramento	Pneumotórax	Paralisia prega vocal	Paralisia diafragmática	Quilotórax	Conversão para esternotomia	Reoperação	TVP	Arritmia
Crucitti et al 1992	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	2 (1,9%)	NI	NI
Granone et al 1999	NI	2 (3,3%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Tsuchida et al 1999	NI	1 (1,1%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Stern et al 2001	NI	NI	1 (1,8%)	1 (1,8%)	NI	NI	NI	NI	1 (1,8%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)
Uchiyama et al 2001	NI	NI	NI	NI	NI	1 (4,3%)	NI	2 (8,7%)	NI	NI	NI
Savcenko et al 2002	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (2,8%)	NI	NI	NI
Wright et al 2002	NI	1 (3,8%)	NI	NI	NI	1 (3,8%)	NI	1 (3,8%)	NI	NI	NI
Ozdemir et al 2003	NI	NI	1 (1,6%)	1 (1,6%)	NI	NI	NI	NI	1 (1,6%)	NI	NI
Saito et al 2003	1 (4,8%)	NI	NI	NI	1 (4,8%)	NI	NI	1 (4,8%)	NI	NI	NI
Singh et al 2003	2 (3,6%)	2 (3,6%)	NI	2 (3,6%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI

Autor - ano de publicação	Pneumonia	Infecção FO	Sangramento	Pneumotórax	Paralisia prega vocal	Paralisia diafragmática	Quilotórax	Conversão para esternotomia	Reoperação	TVP	Arritmia
Endo et al 2004	1 (1,4%)	1 (1,4%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Loscertales et al 2004	NI	NI	1 (4%)	3 (12%)	NI	NI	NI	3 (12%)	2 (8%)	NI	NI
Zielinski et al 2004	1 (1%)	2 (2%)	5 (5%)	NI	1 (1%)	NI	NI	0	NI	NI	NI
Chang et al 2005	3 (9,7%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0	NI	NI	NI
Manlulu et al 2005	2 (5,6%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	2 (5,6%)	NI	NI	NI
Navarro et al 2006	1 (0,8%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Park et al 2006	NI	1 (0,7%)	1 (0,7%)	NI	1 (0,7%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Sekine et al 2006	3 (2,6%)	NI	7 (6%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Durieux et al 2008	NI	NI	NI	NI	1 (5,3%)	NI	NI	NI	NI	NI	1 (5,3%)
Lee et al 2008	NI	NI	1 (1%)	NI	1 (1%)	NI	1 (1%)	NI	NI	NI	NI
Sakamaki et al 2008	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	2 (15,4%)	NI	NI	NI
Fleck et al 2009	NI	NI	1 (5,6%)	NI	NI	NI	1 (5,6%)	1 (5,6%)	NI	NI	NI
Lucchi et al 2009	NI	NI	1 (0,8%)	NI	NI	4 (3,3%)	NI	NI	NI	NI	NI

Autor - ano de publicação	Pneumonia	Infecção FO	Sangramento	Pneumotórax	Paralisia prega vocal	Paralisia diafragmática	Quilotórax	Conversão para esternotomia	Reoperação	TVP	Arritmia
Huang et al 2014	5 (1,9%)	21 (7,9%)	NI	NI	1 (0,4%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)	NI	NI	1 (0,4%)	2 (0,7%)
Mineo et al 2014	2 (2,9%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (1,4%)
Ando et al 2015	NI	NI	1 (1,8%)	2 (3,6%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	2 (3,6%)
Liu et al 2015	9 (8,7%)	1 (1%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	2 (1,9%)
Nakagiri et al 2015	NI	NI	NI	NI	NI	1 (2,4%)	NI	3 (7,3%)	NI	NI	NI
Ruffini et al 2015	NI	NI	NI	6 (2,8%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Xie et al 2015	8 (9,9%)	7 (8,6%)	NI	NI	NI	NI	NI	0	NI	NI	17 (21%)
Liu et al 2016	4 (12,9%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Tang et al 2016	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0	NI	NI	NI
Weaver et al 2017	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (5,9%)	NI	NI	NI
Yin et al 2017	NI	NI	NI	NI	NI	NI	1 (2,7%)	0	NI	NI	NI
Zheng et al 2017	1 (1,4%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	0	NI	NI	NI

Autor - ano de publicação	Pneumonia	Infecção FO	Sangramento	Pneumotórax	Paralisia prega vocal	Paralisia diafragmática	Quilotórax	Conversão para esternotomia	Reoperação	TVP	Arritmia
Gonzalez et al 2018	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Lu et al 2018	NI	NI	NI	2 (2,6%)	NI	NI	NI	6 (7,8%)	NI	NI	NI
Shiomi et al 2018	NI	NI	NI	NI	NI	3 (9,1%)	NI	NI	NI	NI	NI
Aprile et al 2020	NI	NI	26 (11,9%)	NI	4 (1,8%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Huang et al 2020	NI	4 (8,9%)	NI	NI	NI	NI	NI	0	NI	NI	4 (8,9%)
Na et al 2020	1 (0,5%)	1 (0,5%)	3 (1,6%)	9 (4,7%)	NI	NI	1 (0,5%)	NI	NI	NI	3 (1,6%)
Padilla-Londoño et al 2020	2 (7,1%)	NI	NI	1 (3,6%)	NI	1 (3,6%)	NI	NI	NI	NI	NI
Tian 2020 et al	1 (0,5%)	NI	2 (1%)	NI	NI	1 (0,5%)	NI	2 (1%)	NI	4 (2,1%)	NI
Huang et al 2021	21 (21,6%)	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Nguyen et al 2021	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	8 (13,1%)	NI	NI	NI

NI: não informado; FO: ferida operatória; TVP: trombose venosa profunda