

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO - UFES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES - HUCAM
RESIDÊNCIA MÉDICA EM OFTALMOLOGIA

ERICK JEAN PINTO ARAÚJO

ORBITOPATIA DISTIREOIDIANA: REVISÃO DE LITERATURA

VITÓRIA- ES

ERICK JEAN PINTO ARAÚJO

Orbitopatia Distireoidiana: Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, como requisito parcial para obtenção do título de médico especialista em Oftalmologia.

Orientador: Prof. Dr. FABIO PETERSEN SARAIVA

Revisora: Profa. Dra. EVERLAYNY FIOROT COSTA LONGA

Revisor: Prof. Dr. HENRIQUE FARIA RAMOS

Revisora: Profa. Dra. PATRICIA GRATIVOL COSTA SARAIVA

Revisor: Prof. Dr. THIAGO GEORGE CABRAL SILVA

VITÓRIA– ES

RESUMO

A Orbitopatia Distireoidiana (OD) é uma doença sistêmica caracterizada por infiltração inflamatória tecidual, geralmente associada a doenças autoimunes da glândula tireoide. Mais frequentemente encontrada em pacientes com hipertireoidismo, a OD também pode ocorrer em pacientes com hipotireoidismo e, menos comumente, em indivíduos com a função tireoidiana normal.

Por ser uma condição frequente e de possibilidade de sequelas graves, principalmente quando não tratada, a OD tem sido muito estudada visando facilitar o diagnóstico e a descoberta de novas terapias.

Considerando tratar-se de tema relevante e recorrente, foi realizada uma revisão de literatura, destacando-se o diagnóstico e tratamento.

Palavras chaves: Oftalmopatia de Graves, Órbita, Doenças da Glândula Tireoide.

INTRODUÇÃO

A Orbitopatia Distireoidiana (OD), ou Orbitopatia de Graves, é uma doença inflamatória da órbita de origem autoimune, geralmente associada à disfunção da glândula tireoide. Pode ocorrer antes, simultaneamente ou após o início da alteração da função da tireoide.⁽¹⁾

Em estudo conduzido por Bertley *et al* em 1996 com 120 pacientes com OD, foi observado que a grande maioria (90%) apresentava hipertireoidismo no momento do diagnóstico, 5,9% apresentavam eutireoidismo, 3,3% tireoidite de Hashimoto e 0,8% hipotireoidismo primário. ⁽¹⁾

Outro estudo que combinou os dados de cinco trabalhos, incluindo um total de 842 pacientes, relatou que o início da OD precedia a disfunção tireoidiana em 19,6% dos pacientes com hipertireoidismo, que em 39,4% o diagnóstico é concomitante, e que em 41% a OD ocorre após o diagnóstico de hipertireoidismo, o que destaca a grande relação entre OD e disfunção da tireoide. ⁽²⁾

A relação estreita entre hipertireoidismo e OD sugere que ambas resultam de uma resposta autoimune a um ou mais antígenos reconhecidos na tireoide e na órbita. ⁽³⁾

Na Doença de Graves (DG), doença autoimune e principal causa de hipertireoidismo, há perda da tolerância imunológica a autoantígenos da tireoide, resultando em células T e B reativas a estes autoantígenos, produção de autoanticorpos e expressão clínica do hipertireoidismo.⁽³⁾

A maior ou menor atividade da tireoide é regulada pelo Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH). A autoimunidade mediada pelos linfócitos B e T na DG é dirigida à produção do anticorpo antirreceptor do TSH (TRAb), o qual ocupa e ativa o principal antígeno da DG, o receptor de TSH (TSHR), estimulando a tiroide e determinando o hipertireoidismo. ⁽³⁾

A órbita é afetada imunologicamente pela DG provavelmente por um mecanismo de antígeno compartilhado, caracterizado pelo reconhecimento do mesmo antígeno em dois ou mais órgãos.⁽⁴⁾ Pensa-se que o envolvimento do

tecido orbitário pode ser causado pela ativação de TSHR expressados na subpopulação de pré-adipócitos e fibroblastos da órbita pelos anticorpos TRAb que, como já relatado, participam também nas doenças autoimunes da tireoide. (3,4)

Os processos patológicos que ocorrem na órbita incluem inflamação, expansão do tecido adiposo dentro do tecido conectivo do endomísio e perimísio, expansão do tecido adiposo que cerca os músculos e produção de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos, levando ao aumento do volume orbitário.⁽⁴⁾

A OD caracteriza-se, portanto, por inflamação e edema dos músculos extraoculares, com aumento do tecido adiposo e conjuntivo da órbita. O edema se deve à ação hidrofílica dos glicosaminoglicanos, tendo a reação inflamatória atribuída à infiltração dos músculos extraoculares e tecida conjuntivo local por linfócitos e macrófagos. O aumento do volume do tecido retrobulbar é responsável pela maioria das manifestações clínicas da orbitopatia. (3,4)

O diagnóstico da OD pode ser realizado a partir do achado de retração palpebral associada com disfunção ou regulação anormal da tireoide, proptose, neuropatia óptica ou envolvimento de músculos extraoculares. A retração palpebral é definida quando a margem palpebral superior, que normalmente fica 2 mm abaixo do limbo superior, está nivelada ou acima do limbo, permitindo que a esclera apareça; ou quando a margem inferior da pálpebra, que normalmente fica no limbo inferior, fica baixa o suficiente para permitir a exposição da esclera. (5) . Na ausência de retração palpebral o diagnóstico é feito a partir do encontro de disfunção tireoidiana associada à proptose, neuropatia óptica ou miopatia extraocular. (1)

Contudo o diagnóstico torna-se difícil quando a apresentação é atípica, especialmente nos casos em que não se encontra evidências de disfunção da glândula tireoide e em pacientes com orbitopatia unilateral. Nestes casos, métodos de imagem da órbita podem ser empregados. (6,7)

Considerando a importância do tema, foi realizada uma revisão de literatura, destacando-se o diagnóstico e tratamento. Neste trabalho destacamos ainda o uso da ultrassonografia de tireoide como método diagnóstico adicional

para os casos atípicos. Ressaltamos que a alteração da morfologia da glândula tireoide pode ser o único achado que indique presença de doença autoimune relacionada à tireoide a despeito de valores de TSH e T4 livre normais e níveis de TRAb baixos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão descritiva com busca sistematizada da literatura médica indexada realizada em livros, teses, dissertações, artigos de periódicos e boletins informativos, disponíveis em Bases de Dados *on-line* como no Portal de Periódicos BIREME, OMS, LILACS, UPTODATE, MEDLINE e SCIELO.

Os materiais foram inicialmente catalogados de acordo com os temas de interesse deste estudo, sendo posteriormente utilizadas técnicas de leituras/fichamento com a formação de um banco de dados em editor de texto *Word*.

REVISÃO DE LITERATURA

Epidemiologia

A OD é a causa mais comum de doença orbitária na população adulta. A doença é bilateral em mais de 90% dos casos, independente do *status* da tireoide no momento da avaliação.⁽⁸⁾ Mais comumente encontrada em mulheres, a incidência anual de OD nos Estados Unidos é estimada em 16 casos/100.000 em mulheres e 2,9 casos/100.000 em homens. Havendo dois picos de incidência, o primeiro é na quinta década de vida, coincidindo com o pico da DG^(9,10), e outro na sétima década.⁽⁹⁾ No entanto, os casos de orbitopatia grave tem maior probabilidade de se desenvolver em homens mais velhos.⁽¹⁰⁾

Apesar de haver evidências de suscetibilidade genética para DG, estas não se estendem para OD, e por isso não são relacionadas como fatores de risco para OD e nem se utiliza testes genéticos para estratégias preventivas.⁽¹¹⁾

Outros fatores relatados associados à OD incluem o *status* da tireoide, que será discutido à frente, o tratamento com iodo radioativo e o tabagismo. Estudos sugerem que a terapia com iodo radioativo pode exacerbar a OD em comparação com drogas antitireoidianas ou à cirurgia de tireoidectomia.^(12,13) A OD tem sido relatada como fortemente associada ao tabagismo; quanto mais grave a doença ocular, mais forte a associação.^(14,15)

A prevalência de fumo em pessoas com OD é maior que a da população em geral. Estudo mostra proporção de 48,6% em pacientes com OD leve e 47,6% com doença moderada a grave ou com risco de perda de visão, sendo encontrado proporção de 30% em pacientes com DG sem doença da órbita.⁽¹⁴⁾

A prevalência de OD tem mostrado queda possivelmente influenciada pela mudança de hábitos de vida como a diminuição do tabagismo.⁽¹⁵⁾

Manifestações Oculares

A OD pode se apresentar de diversas formas, devido à grande variedade de sinais e sintomas decorrentes do processo autoimune que envolve os tecidos da órbita. Pode preceder, coincidir ou seguir as manifestações sistêmicas de DG. As manifestações oculares variam desde sintomas leves até achados mais significativos, incluindo perda de visão por neuropatia óptica distireoidiana (NOD).

O processo autoimune leva ao aumento do volume dos músculos da órbita e expansão do tecido adiposo orbital, sendo a OD dividida em dois subtipos a depender do envolvimento dos tecidos muscular e adiposo. No subtipo 1 (lipogênico ou não-restritivo) há maior envolvimento do tecido adiposo e pouco comprometimento da musculatura extraocular, provocando limitações discretas da motilidade ocular, atividade inflamatória mais leve e quadros graves (NOD), menos frequentes. Já no subtipo 2 (miogênico ou restritivo) o envolvimento da musculatura é predominante em detrimento do tecido gorduroso, o que acarreta grande restrição da motilidade ocular e desenvolvimento de lesões mais graves. (4)

Muitas das manifestações clínicas da OD são explicadas pelo aumento de volume dentro da órbita, que desloca o globo para frente e dificulta o retorno venoso. Toda a musculatura extrínseca ocular pode ser afetada, porém os mais acometidos por ordem de frequência são o reto inferior, o medial, o superior e o lateral.(4)

Na maioria dos casos descritos as manifestações oculares são bilaterais, com presença dos achados de proptose, restrição da musculatura extraocular e retração palpebral. Este último é o sinal mais comum da OD, e quando ausente coloca em dúvida o diagnóstico. (8,16,17)

Em um estudo europeu, as manifestações clínicas mais comuns foram: edema palpebral (75%), proptose (63%) e restrição da muscular extraocular (49%), com 5% apresentando doença unilateral (Figura 1 e 2).(16) Estudo indiano encontrou retração da pálpebra superior (83%), exoftalmia (89%) e envolvimento de partes moles (40%) como as manifestações mais comuns, com 3%

tendo doença unilateral.⁽⁸⁾ Já um estudo africano encontrou prevalência de 97% de retração palpebral, 80% de proptose e 74% de edema periorbital, com taxa de quase 10% de apresentação unilateral.⁽¹⁷⁾

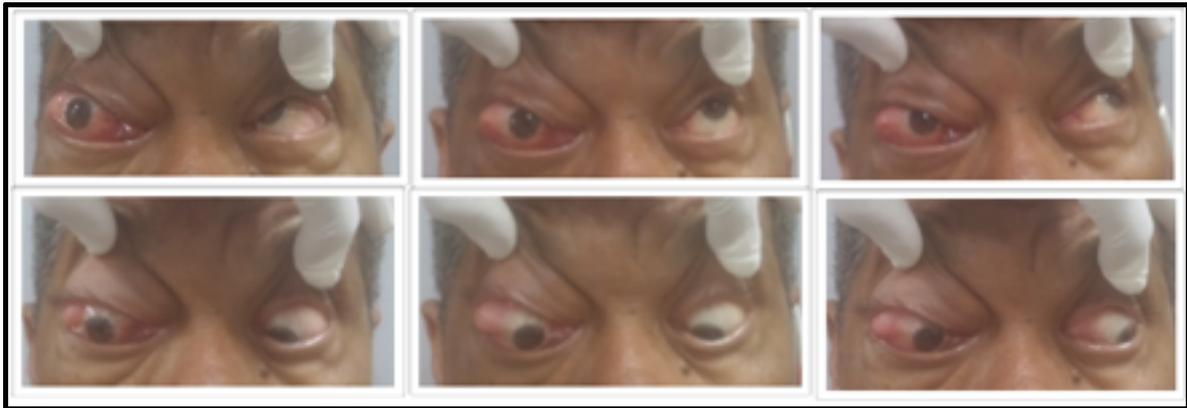
O volume da glândula lacrimal é significativamente maior em pacientes com OD quando comparados com indivíduos sem a doença.⁽¹⁸⁾ Este aumento pode ter apresentação semelhante ao prolapso de gordura orbitária, que também é um sinal que pode ser encontrado na OD, e o seu achado está associado ao desencadeamento de NOD, sendo necessário acompanhamento mais frequente.^(19,20)

Fonte: Serviço de Oftalmologia do HUCAM.



Figura 1 - Dois casos de orbitopatia distireoidiana ativa. (A) Retração palpebral, exoftalmia e quemose bilateral. (B) Exoftalmia à direita e prolapso anterior da glândula lacrimal.

Figura 2 - Limitação da movimentação ocular extrínseca em paciente com orbitopatia



distireoidiana.

Fonte: serviço de Oftalmologia do HUCAM.

O paciente também pode apresentar baixa acuidade visual (BAV), que geralmente está relacionada com distúrbio do filme lacrimal, dificuldade para piscar e exposição corneana decorrente da proptose. Entretanto, a BAV é mais intensa quando o quadro evolui para NOD, uma severa complicação da OD, presente em aproximadamente 5% dos casos. Quando há NOD, nos casos unilaterais, além de haver BAV também pode-se observar Defeito Pupilar Aferente Relativo (DPAR).^(21,22)

Por se tratar da complicação mais ameaçadora à visão, a NOD deve ser correta e rapidamente diagnosticada para início imediato do tratamento nos pacientes afetados. O edema de disco óptico, visão de cores prejudicada e evidências radiológicas de compressão do nervo óptico são achados frequentes na NOD, e devem ser pesquisados em todos os pacientes (Figura 3).⁽²¹⁾

Figura 3 - Hiperemia e borrimento do disco óptico em paciente com orbitopatia distireoidiana.



Fonte: serviço de Oftalmologia do HUCAM.

O aumento da pressão intraocular (PIO) pode ser observado em 41% dos pacientes. Acredita-se que isso ocorra devido à fibrose do músculo reto inferior, que comprime o globo em excesso e aumenta a pressão venosa episcleral.⁽¹⁷⁾

Há poucos casos de doença grave, caracterizada por proptose severa, compressão do nervo óptico e alteração da motilidade ocular. Contudo, em um trabalho europeu a apresentação de casos graves foi de 28%, em contraste com os resultados de estudos na população africana e indiana, que encontraram baixa taxa de pacientes com sinais de gravidade da doença. É possível que essa maior prevalência em europeus esteja relacionada ao uso de cigarros, que é mais comum nesta população quando comparada aos indianos, onde há predominância de normas culturais que desencorajam o hábito de fumar.^(16,17)

Além das alterações oftalmológicas já citadas, a OD engloba todo um espectro do globo ocular, órbita, músculos, gordura, alterações nervosas e vasculares. Os sinais que mais se destacam são o olhar fixo, piscar pouco, fissuras palpebrais alargadas e movimento das pálpebras mais lento, elementos que caracterizam um "rosto assustado". A pálpebra retraída superior se move de forma difícil e abrupta (sinal de *Gifford*). Estrabismo e falta de convergência do globo ocular se destacam quando o paciente olha para um objeto próximo (sinal de *Moebius*) e há um dissinergismo entre o movimento do globo e da pálpebra superior, especialmente quando o paciente olha para baixo (sinal de *von Graefe*) e entre os movimentos dos globos oculares e frontais quando o paciente está olhando para cima (sinal de *Kocher*).⁽²³⁾

Diagnóstico

Não há um único achado clínico ou teste laboratorial que seja diagnóstico de OD.⁽²²⁾ Porém, devido à presença muito comum da retração palpebral e à associação quase sempre presente de alteração da função tireoidiana, o diagnóstico clínico é em muitos casos suficiente para o diagnóstico da OD, muitas vezes dispensando o uso de exames radiológicos.⁽⁴⁾

A avaliação clínica e gestão da OD, bem como qualquer acompanhamento do hipertireoidismo, é otimizado quando realizado multidisciplinarmente, com endocrinologista e oftalmologista na condução, sendo auxiliados por outros especialistas.⁽²⁴⁾

O gerenciamento adequado da OD é baseado em determinação da gravidade da doença, extensão da disfunção ocular, sua atividade clínica e grau de inflamação ativa presente. Apesar de gravidade e atividade poderem atingir o pico simultaneamente, muitas vezes os dois não são congruentes, com pico de atividade antecedendo as expressões clínicas mais significativas da doença.

⁽²⁴⁾

A avaliação da função da glândula tireoide pode ser realizada por meio da observação de sinais e sintomas como nervosismo, fadiga, intolerância ao calor, perda de peso, tremor, sudorese e palpitação.⁽³⁾

A análise de exames laboratoriais também contribui para a avaliação da tireoide. Um valor de TSH reduzido associado a um valor elevado de tiroxina livre (T4 livre) confirmam o diagnóstico clínico de hipertireoidismo. Nos estágios mais precoces da doença poderá haver apenas aumento da tri-iodotironina (T3), portanto a dosagem de T3 deve ser realizada em pacientes com TSH reduzido, mas níveis de T4 livre dentro dos limites normais.⁽³⁾

O TRAb é relativamente específico e bastante sensível para a DG, sendo que praticamente todos os doentes têm níveis séricos detectáveis deste anticorpo. Um nível indetectável pode ser explicado pela insensibilidade do método, por uma produção intratiroidiana exclusiva ou baixa atividade da doença. Deve-se considerar ainda a possibilidade de erro do diagnóstico.^(3,24)

Não há correlação nos níveis de T3 e T4 com a prevalência de OD.^(8,14) Porém é importante destacar a importância da dosagem do TRAb, que é positiva em mais de 90% dos pacientes com OD, o que torna a sua dosagem especialmente importante nos casos de dúvida diagnóstica, tal como nos indivíduos eutireoidianos.⁽⁴⁾

A ausência de elevação do TRAb não descarta a doença, mas passa a ser menos provável, o que requer avaliação adicional e observação ao longo do curso da doença.^(3,4)

O grau de gravidade da OD pode ser classificado como leve, moderado a grave ou ameaçador à visão, através da avaliação quantitativa da altura da fenda palpebral, medição da proptose, escore diplopia (intermitente, quando cansado ou ao despertar; inconstante, quando ocorre apenas nos extremos do olhar; e constante), graus de abdução no movimento dos músculos oculares, exame do córnea e avaliação da função do nervo ótico (Tabela 1).⁽²⁴⁾

Tabela 1 - Avaliação da gravidade da OD.

Gravidade	Leve	Moderada à Grave	Ameaçador à Visão
Retração Palpebral	<2mm	≥2mm	Não contribui
Envolvimento Muscular	Leve	Moderado ou severo	Não contribui
Proptose	<3mm	≥3mm	Não contribui
Diplopia	Transitória ou ausente	Inconstante ou constante	Não contribui
Exposição da Córnea	Ausente	Leve	Úlcera
Nervo Óptico	Normal	Normal	Comprometido

Fonte: Adaptado de Stan MN. *et al. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy.* Med Clin North Am. 96(2): 311–328, 2012.

Embora o diagnóstico seja quase sempre direto em paciente com evidente estado de hipertireoidismo e proptose bilateral, a OD pode ser difícil de diagnosticar em indivíduo eutiroideo com proptose unilateral.

Com pouca frequência a OD pode se apresentar em pacientes com exames laboratoriais (T3 e T4 livres, TSH e TRAb) normais. Estes casos representam situações raras em que é necessário observação complementar e investigação com exames adicionais. ^(23,24)

Neste contexto, destaca-se a ultrassonografia (USG) da tireoide, exame simples, que é o padrão ouro para a imagem tireoidiana e ferramenta essencial para o diagnóstico e acompanhamento de doenças autoimunes da tireoide. ^(25,26,27)

A Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM) das órbitas também têm papel importante ao sugerir o diagnóstico em casos suspeitos e exames laboratoriais normais, além de fornecer parâmetros para acompanhamento dos casos confirmados, principalmente a RM, que avalia me-

lhor os músculos e gordura, tecidos alvo da inflamação e congestão vascular.
(22,24)

A RM permite uma imagem de tecido mole superior, capaz de avaliar a atividade da doença e fornecer prognóstico (Figura 4 e 5). Em contrapartida, a TC é melhor na avaliação da anatomia orofacial óssea, que é crítica para o planejamento cirúrgico.⁽²²⁾

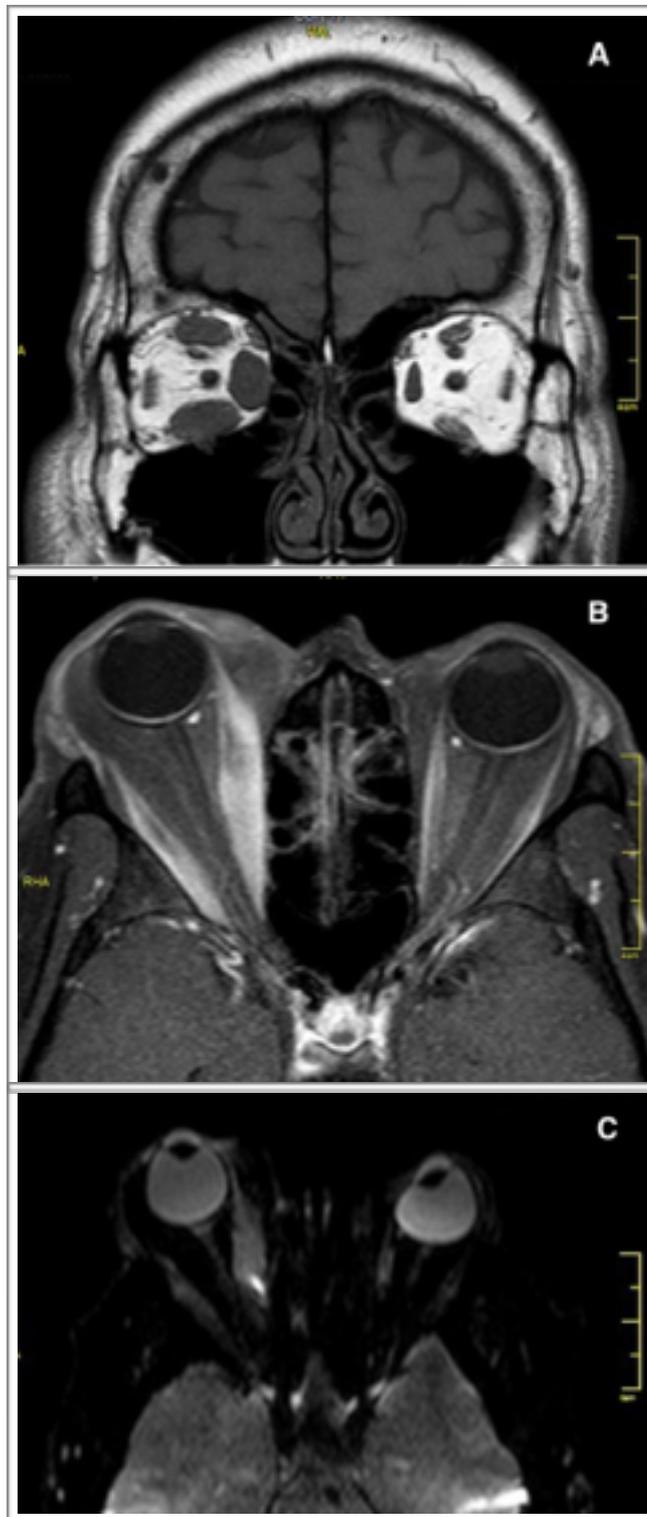


Figura 4 - Imagem de ressonância magnética de um paciente com orbitopatia distireoidiana unilateral ativa. (A) Corte coronal mostrando espessamento dos músculos retos inferior, medial e superior à direita. (B e C) Cortes axiais mostrando proptose e espessamento muscular à direita.

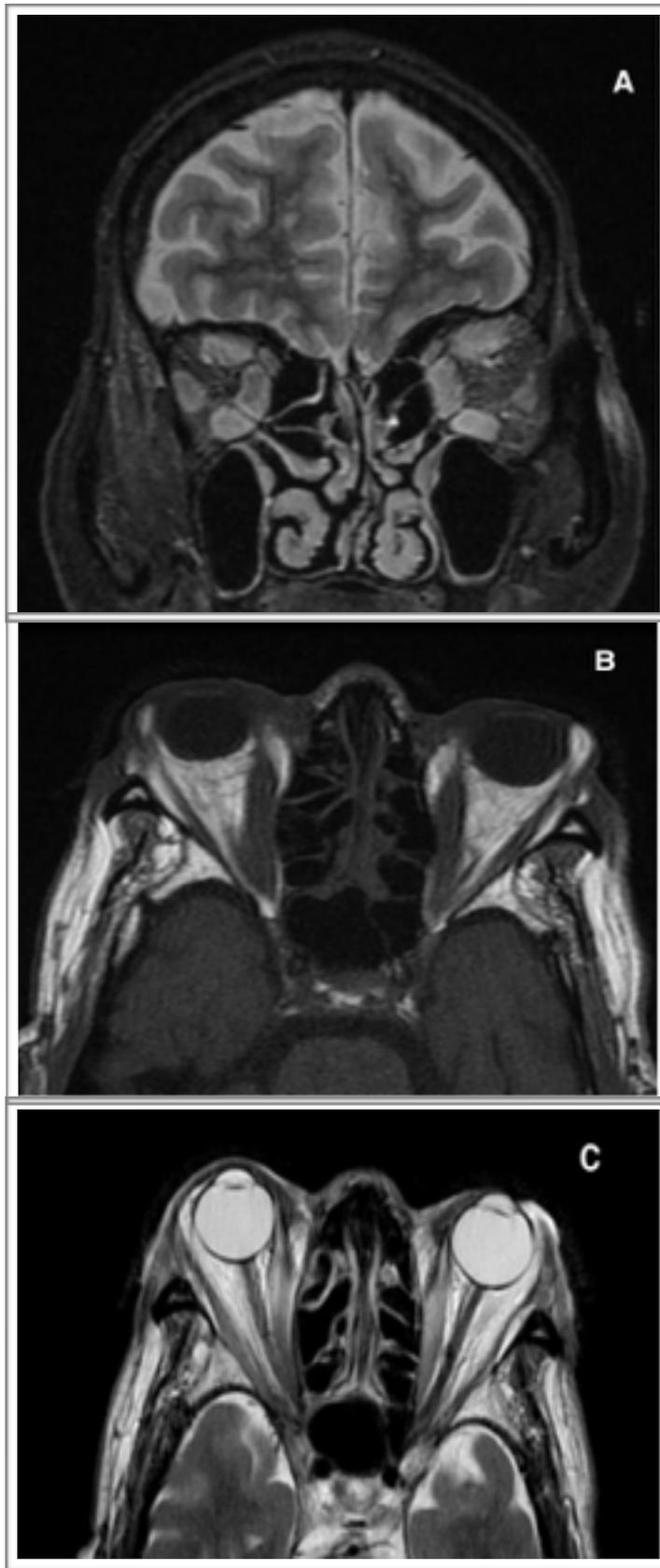


Figura 5 - Imagem de ressonância magnética de um paciente com orbitopatia distireoidiana bilateral ativa. (A) Corte coronal mostrando espessamento dos músculos retos inferior, medial e superior bilateral. (B e C) Cortes axiais mostrando importante proptose e espessamento bilateral.

A imagem de TC das glândulas lacrimais é sugerida como mais uma ferramenta para diagnóstico, através do achado de maior volume nos pacientes com OD. Porém, outros métodos como RM e USG da órbita também podem ser usados para esta finalidade.⁽¹⁸⁾

Deve-se destacar que para efeito de diagnóstico e seguimento do doente, o exame de imagem a ser solicitado é o de órbita, já que a órbita é o objeto de estudo. A solicitação de exame de imagem do crânio não direciona para investigação da órbita, prejudicando a melhor análise de informações acerca do estágio e gravidade da orbitopatia.

Os diagnósticos diferenciais da OD são condições que implicam em espessamento dos músculos extraoculares.⁽⁸⁾ As condições não-tireoidianas mais comuns são as de causas inflamatórias, vasculares e neoplásicas.⁽²⁸⁾ Como a perda de visão pode ocorrer em alguns desses casos, o diagnóstico preciso e o tratamento são imperativos.

O pseudotumor orbitário é uma doença inflamatória inespecífica e descrita como o diagnóstico diferencial mais comum da OD, podendo se manifestar com dor, quemose, proptose e alteração de motilidade. Tem etiologia desconhecida, sendo diagnosticado por exclusão, sem evidência de causa local ou sistêmica específica.^(28, 29)

Outras causas inflamatória específicas são menos comumente relatadas como diagnóstico diferencial da OD, como sarcoidose, lupus eritematoso sistêmico, doença de *Crohn* e esclerodermia.^(28,) O envolvimento dos músculos extraoculares podem provocar inflamação, proptose e alteração da motilidade ocular, porém os achados de outros sinais/sintomas dessas doenças, com envolvimento de outros órgãos podem dar pistas para o diagnóstico correto.⁽²⁹⁾

Dentre as causa vasculares se destacam as fístulas carotídeas cavernosas, que podem provocar edema e aumento dos músculos extraoculares decorrente da mudança na direção e fluxo sanguíneo ao longo da veia oftálmica superior, levando ao desenvolvimento de oftalmoplegia, diplopia e proptose tipicamente pulsátil e com sopro.^(29, 30)

O envolvimento neoplásico dos músculos extraoculares pode ser causado por infiltração local por tumores adjacentes, incluindo tumores orbitários primários e neoplasias secundárias de locais periorbitais, ou por metástases de locais distantes. A disseminação extraocular de tumores (por exemplo, melanoma de coróide ou retinoblastoma) pode envolver secundariamente os músculos.⁽²⁸⁾ As manifestações clínicas nestes casos incluem proptose indolor e alteração da motilidade ocular, sendo que a presença de massas isoladas ou múltiplas (dentro ou ao redor dos músculos extraoculares) é a uma importante dica para o diagnóstico de causas neoplásicas.⁽²⁹⁾

Outros diagnósticos diferencial de OD em relação a achados no exame físico são descritos na Tabela 2. ⁽²⁴⁾

Tabela 2 -Diagnósticos diferenciais da orbitopatia distireoidiana.

Achados no exame primário	Diagnóstico diferencial	Lateralidade	Prevalência
Proptose	Câncer primário		
	Câncer metastático	Unilateral	Incomum
	Meningioma orbital	Unilateral	Incomum
	Miosite orbital	Unilateral	Comum
	Doença de IgG4	Uni/bilateral	Comum
	Sarcoidose	Uni/bilateral	Incomum
	Granulomatose de Wegener	Uni/bilateral	Raro
	Fístula carotídea cavernosa	Unilateral	Incomum
	Mucocele dos seios paranasais	Unilateral	Incomum
Inflamação periorbicular/congestão/edema	Alergia	Bilateral	Comum
	Síndrome nefrótica	Bilateral	Incomum
	Celulite facial	Unilateral	Incomum
Diplopia	Miosite orbital	Uni/bilateral	Comum
	Miastenia grave	Uni/bilateral	Comum
	Fratura <i>blowout</i> contralateral	Unilateral	Incomum
Retração palpebral	Doença mesencefálica	Unilateral	Incomum
	Ptose contralateral	Unilateral	Incomum
	Drogas simpaticomiméticas	Bilateral	Comum
	Tireotoxicose	Bilateral	Comum

Fonte: Adaptado de Stan MN. *et al. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy.* Med Clin North Am. 96(2): 311–328, 2012.

Tratamento

Embora o diagnóstico de OD possa ser feito tanto pelo endocrinologista quanto pelo oftalmologista, o tratamento depende dos cuidados de ambos, com o objetivo de melhorar qualidade de vida e restaurar a visão do paciente. ⁽²⁴⁾

O endocrinologista avalia o *status* da tireoide, fatores de risco e atividade da doença. Um paciente portador de doença ativa e classificada como moderada ou grave pode se beneficiar de terapia médica sistêmica ou radioterapia externa, enquanto doença inativa com a mesma gravidade pode ser considerado para cirurgia de reabilitação. ⁽²⁴⁾

A atividade clínica da doença é o fator mais importante para decidir o tratamento, uma vez que os pacientes com orbitopatia ativa respondem melhor tratamento imunossupressor, enquanto os pacientes com doença terminal fibrótica são pouco responsivos. Com base nesta premissa, foi elaborada uma Escala de Atividade Clínica (EAC) com base em sinais clássicos de inflamação ocular (Tabela 3). ⁽³¹⁾ Cada sinal tem peso semelhante na EAC e é atribuído um ponto para cada sinal presente. Ficou demonstrado que a presença de pontuação maior ou igual a quatro representa maior probabilidade de resposta favorável ao tratamento. ⁽³²⁾

Como três sinais da EAC originalmente elaborada por *Mourits* et al necessitam ser observados ao longo do tempo, pode-se usar uma EAC modificada em que apenas os sete sinais que podem ser observados já na primeira avaliação são utilizados para classificar a OD em ativa e não ativa (Tabela 4). ⁽³³⁾ Para esta EAC modificada a soma de três ou mais sinais presentes indicam doença ativa. ⁽³⁴⁾

Tabela 3 - Escala da atividade clínica (EAC) da orbitopatia distireoidiana.

Sinais e sintomas	
Dor	Dor retrobulbar espontânea nas últimas 4 semanas Dor à movimentação dos olhos nas última 4 semanas
Hiperemia	Hiperemia palpebral Hiperemia conjuntival de pelo menos 1 quadrante
Edema	Edema palpebral Quemose Edema da craúncula Aumento de proptose ≥ 2 mm em período de 1-3 meses
Alteração da função	Diminuição de movimentos oculares em qualquer direção $\geq 5^\circ$ durante um período de 1-3 meses Diminuição da acuidade visual de ≥ 1 linha (s) no gráfico de Snellen (usando um <i>pinhole</i>) em período de 1-3 meses

Fonte: Adaptado de Mourits, MP et al. *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach*. British Journal of Ophthalmology. Vol. 73(8): 639-44, 1989.

Tabela 4 - Escala da atividade clínica da orbitopatia distireoidiana modificada.

Sinais e sintomas	
Dor	Dor retrobulbar espontânea Dor à movimentação dos olhos
Hiperemia	Hiperemia palpebral Injeção conjuntival
Edema	Edema palpebral Quemose Edema da carúncula

Fonte: Adaptado de Pinchera et al. *Classification of Eye Changes of Graves' Disease*. Thyroid. 2(3), 235-236, 1992.

O oftalmologista contribui na identificação de lesões que possam comprometer a visão. Medidas simples como a abstinência ao tabagismo e uso de óculos escuros aliviam os sintomas e poderão facilitar a sua resolução.⁽³⁾

Geralmente, a doença leve é tratada com medidas locais de suporte, que podem proporcionar grande alívio dos sintomas. Lubrificação ocular com lágrimas artificiais (4-6 vezes por dia) ou géis (aplicados à noite) beneficiam os sintomas da córnea, como olho seco, fotofobia e sensação de corpo estranho. A aplicação de géis ou pomadas viscosas na hora de dormir aumentam a duração da lubrificação e são úteis para pacientes com lagofalmo noturno, que geralmente têm sintomas proeminentes no despertar. Compressas frias e óculos escuros também são úteis para irritação ocular.⁽²⁴⁾

Aproximadamente dois terços dos pacientes com doença leve experimentam melhora espontânea em cerca de seis meses e, portanto, não precisam de tratamento além das medidas locais. Nesses pacientes, a observação é apropriada até que o estágio inativo seja alcançado.⁽²⁴⁾

Em casos de pacientes que se encontram na fase inflamatória, o objetivo do tratamento é de reduzir a atividade imunológica do paciente com o uso de anti-inflamatórios hormonais por via oral ou endovenosa.⁽²⁴⁾

Se o paciente estiver com hipertireoidismo, atenção imediata deve ser direcionada para a restauração do eutireoidismo por meio do uso de drogas antitireoideanas, uma vez que o uso destas medicações na DG está relacionado à baixa progressão para agravamento da OD quando comparado a ablação por iodo radioativo.⁽³⁵⁾ Não há estudos que mostrem diferença na progressão do OD entre os tratamentos com tireoidectomia ou com drogas antitireoideanas.^(10, 24)

Frequentemente, usa-se glicocorticoides (GC) orais em doses iniciais entre 40 e 100 mg/dia com redução semanal de 10 mg/semana, contudo pesquisadores que estudaram a melhor forma de usar GC na OD sugerem que a via intravenosa (IV) é mais eficaz. A administração de GC IV na dose de 500 mg semanais por seis semanas, seguida de 250 mg semanais por mais seis semanas se mostrou mais eficiente e com menos eventos adversos quando

comparada a administração de GC oral. Foi observado melhora na proptose, pressão intraocular, diplopia e acuidade visual em 77% dos pacientes tratados com medicação intravenosa, contra 51% dos que receberam medicação oral. No grupo que recebeu GC IV foi observado menor necessidade de cirurgia e efeitos colaterais mais leves, como palpitações, ganho de peso e insônia, já no grupo que recebeu GC oral foram observados efeitos colaterais mais importantes, como características *cushigoide*, insuficiência adrenal, hipertensão arterial, depressão, hiperglicemia e osteoporose. ⁽³⁶⁾

Um estudo pesquisou a eficácia da injeção retrobulbar de triancinolona em pacientes com OD e comparou os resultados com o grupo controle composto por pacientes que não receberam medicação retrobulbar. O grupo da triancinolona apresentou melhora na diplopia e no tamanho dos músculos extraoculares na TC de órbita, sem observar efeitos colaterais sistêmicos e oculares. ⁽³⁷⁾ Porém, a injeção retrobulbar de GC não é recomendada para OD quando se compara seus benefícios e riscos (perfuração do globo ocular, oclusão arterial, atrofia do tecido subcutâneo da face e neuropatia óptica tóxica).⁽³⁷⁾

O uso de poupadores de corticoide tem sido relatado e pode ser eficaz no tratamento. Imunomoduladores não esteroidais têm sido estudados na tentativa de identificar agentes que possam suplantam a necessidade de altas doses de GC ou prevenir a remissão de OD após o término da terapia com GC. ⁽²⁴⁾

A Ciclosporina e a Azatioprina são medicamentos que se usados em monoterapia não são tão eficazes quanto os GCs para o tratamento do OD, mas se destacam quando utilizados em associação aos GCs, especialmente a Ciclosporina que em combinação com GC oral pode ser considerada como a próxima escolha quando houver resposta parcial ou ausente para GCs IV em OD moderado à grave.^(24,38,39)

Nos últimos anos, novos fármacos, como os anticorpos monoclonais, têm sido bastante utilizados. O rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno CD20 que é amplamente expresso em linfócitos B. As células de linfócitos B desempenham um papel na patogênese da OD, e a

administração de RTX resulta em citotoxicidade de células B e diminuição dos anticorpos circulantes. ⁽⁴⁰⁾

Salvi *et al* compararam a eficácia do uso de rituximabe versus metilprednisolona venosa e observaram que o RTX inativou a OD em 100% dos casos, contra 70% dos casos tratados com GC IV. Sendo que em nenhum dos pacientes tratados com RTX apresentaram recaídas contra 31,2% de reativação no grupo de GC IV. O autor destaca que a reativação não foi relacionada com a função da tireoide, uma vez que os pacientes estavam em *status* de eutiroidismo no momento da reativação. A proporção de eventos adversos não diferiu significativamente entre os grupos RTX e GC. ⁽⁴¹⁾

No entanto, Stan *et al*, que pesquisaram a eficácia do RTX na OD comparando com o placebo, não observaram nenhum benefício adicional oferecido pelo RTX e encontraram uma taxa de eventos adversos moderados a graves maior no grupo RTX. ⁽⁴²⁾

Savino *et al* fizeram estudo comparativo entre a aplicação intraorbitária semanal durante um mês de RTX, na dose de 10mg, em relação ao tratamento com GC IV. Concluíram que a administração local de RTX tem eficácia comparável ao uso de GC IV, porém destacam que é necessário selecionar pacientes sem congestão orbital significativa, já que neste estudo foi observado um caso no grupo RTX que evoluiu com NOD e necessitou de cirurgia descompressiva. ⁽⁴³⁾

Outra opção de tratamento é a radioterapia, que é mais indicada em casos moderados a graves, porém é utilizada mais em casos refratários à corticoterapia ou quando não se consegue reduzir as doses de GC por agravamento da orbitopatia ou ainda em candidatos à cirurgia que se recusam ao procedimento. ^(13,22)

A radioterapia da órbita tem sido usada há décadas, isoladamente ou em combinação com os GC, mas as opiniões sobre sua eficácia são conflitantes. Ela atua destruindo as células T retro-orbitárias, tem em geral uma boa segurança, embora a retinopatia da radiação seja um risco, particularmente para diabéticos que não devem ser considerados para esta abordagem. A combina-

ção de radioterapia da órbita e GCs orais é mais efetiva que o tratamento isolado, sugerindo um efeito sinérgico de ambos. ^(3,44)

A cirurgia descompressiva tem indicações em casos graves com grande risco de perda visual permanente, como o que ocorre na NOD e na exposição corneana grave, não responsivas ao tratamento clínico. Também pode ser realizada em pacientes com doença leve que apresentam redução da qualidade de vida.⁽²⁴⁾ A cirurgia tem a finalidade de diminuir o volume de tecido mole orbitário e/ou expandir o volume ósseo.⁽³¹⁾ Pode ser realizada por diversas vias de acesso e preferencialmente na fase não ativa da doença, quando o planejamento cirúrgico proporciona maior previsibilidade do resultado e melhor aspecto estético pós-operatório.⁽⁴⁵⁾

A descompressão pode ser realizada com a remoção da parede lateral, teto da órbita ou remoção conjunta das paredes medial e assoalho da órbita, procedimento que não deixa cicatrizes na face e evita a craniotomia. Geralmente obtém-se bons resultados com redução do edema e proptose. Contudo, a diplopia frequentemente não melhora e pode até mesmo piorar, sendo quase sempre necessária uma cirurgia muscular posteriormente.^(45, 46)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Graves é uma doença autoimune frequente. Seu diagnóstico requer algumas habilidades clínicas, especialmente em estágios iniciais e na identificação precoce de lesões ameaçadoras à visão.

A TC de crânio não substitui a RM da órbita como ferramenta propedêutica, uma vez que o estudo de imagem deve ser direcionado para a órbita e suas estruturas.

Destaca-se que os achados da ecografia da glândula tireoide podem auxiliar no diagnóstico de casos difíceis, como em pacientes com estado clínico e laboratorial de eutireoidismo.

O eutireoidismo deve ser sempre um objetivo primário no tratamento, entretanto cada etapa terapêutica deve ser decidida por uma equipe de especialistas que incluam endocrinologistas e oftalmologistas.

As abordagens médicas são muitas vezes suficientes e eficazes, contudo muitos pacientes tornam-se sujeitos a técnicas cirúrgicas que podem decomprimir adequadamente a órbita, proporcionando melhores resultados funcionais e estéticos, entretanto é preciso alertá-los das possibilidade de piora da diplopia.

REFERENCIAS

1. Bartley, GB., et al. **Clinical Features of Graves' Ophthalmopathy in an Incidence Cohort.** American Journal of Ophthalmology;. 121(3), 284–290, 1996.
2. Burch HB, Wartofsky L. **Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management.** Endocr Rev. 14(6):747–793, 1993.
3. NEVES, C et al . **Doença de Graves.** Arq Med, Porto , v. 22, n. 4-5, p. 137-146, 2008.
4. Angotti-Neto, H. **Avaliação da Veia Oftálmica Superior por Meio do Doppler Colorido nas Diferentes Foras e Estágios da Orbitopatia de Graves.** São Paulo, 2010. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo.
5. Saks, ND., Burnstine, MA., Putterman, AM. **Glabella Rhytids in Thyroid-Associated Orbitopathy.** Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, 17(2), 91–95, 2001.
6. Jain, D et al. **Thyroid Association Ophthalmopathy in Hashimoto's Thyroiditis: a Case Report.** Maedica (Buchar).12(1): 65–67, 2017.
7. Machado, KFS; Garcia, MM. **Oftalmopatia tireoidea revisitada.** Radiol Bras, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 261-266, 2009.
8. Reddy, SV, et al. **Prevalence of Graves' ophthalmopathy in patients with Graves' disease presenting to a referral centre in north India.** Indian J Med Res. 139(1): 99–104, 2014.
9. Bartley GB, et al. **The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted county, Minnesota.** Am J Ophthalmol. 120:511–7, 1995.
10. Smith TJ, Hegedüs L. **Graves Disease.** N Engl J Med. Oct 20;375(16):1552-1565, 2016.
11. Stan, M. N., Bahn, R. S. **Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy.** Thyroid, 20(7), 777–783, 2010.
12. Topping O, et al. **The Thyroid Study Group Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study.** J Clin Endocrinol Metab, 1996.
13. Mumtaz M, Lin LS, Hui KC, Mohd Khir AS. **Radioiodine I-131 for the therapy of Graves' disease.** Malays J Med Sci;16:25–33, 2009.
14. Tanda, ML. et al. **Prevalence and Natural History of Graves' Orbitopathy in a Large Series of Patients With Newly Diagnosed Graves' Hyperthy-**

- roidism Seen at a Single Center.** J Clin Endocrinol Metab. 98(4):1443–1449, 2013.
15. Laurberg, P., et al. **Incidence and Clinical Presentation of Moderate to Severe Graves' Orbitopathy in a Danish Population before and after Iodine Fortification of Salt.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(7), 2325–2332, 2012.
 16. Prummel, M., et al. **Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience.** European Journal of Endocrinology, 148(5), 491–495, 2003.
 17. Ackuaku-Dogbe EM, Akpalu J, Abaidoo B. **Epidemiology and Clinical Features of Thyroid-associated Orbitopathy in Accra.** Middle East Afr J Ophthalmol. 24(4):183-189, 2017.
 18. Huh, H et al. **The Change of Lacrimal Gland Volume in Korean Patients with Thyroid-associated Ophthalmopathy** Korean journal of ophthalmology : KJO vol. 30,5: 319-325, 2016.
 19. Teixeira, KS et al. **Prolapso de gordura orbitária e oftalmopatia de Graves.** Rev. bras. oftalmol., Rio de Janeiro, v. 68, n. 2, p. 103-106, 2009.
 20. Birchall D et al. **Graves ophthalmopathy: intracranial fat prolapse on CT images as an indicator of optic nerve compression.** Radiology. 200(1): 123-7, 1996.
 21. McKeag, D et al. **Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey** British journal of ophthalmology vol. 91,4: 455-8, 2006.
 22. Yokoyama, N., et al. **Role of Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Disease Activity in Thyroid-Associated Ophthalmopathy.** Thyroid, 12(3), 223–227, 2002.
 23. Saraci G., Treta A. **Ocular changes and approaches of ophthalmopathy in Basedow – Graves- Parry- Flajani disease.** Maedica. 6(2):146–152, 2011.
 24. Stan MN et al. **The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy.** Med Clin North Am. 96(2): 311–328, 2012.
 25. Rago T. **Thyroid ultrasonography reporting: consensus of Italian Thyroid Association (AIT), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology (SIUMB) and Ultra-**

- sound Chapter of Italian Society of Medical Radiology (SIRM).** J Endocrinol Invest. 41(12):1435-1443, 2018.
26. Pedersen OM, et al. **The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease.** Thyroid 10(3):251–259, 2000.
27. Rago T, et al. **Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects.** J Endocrinol Investig 24:763–769, 2001.
28. Lacey, B, Chang, W, Rootman, J. **Nonthyroid Causes of Extraocular Muscle Disease.** Survey of Ophthalmology, 44(3), 187–213, 1999.
29. Boddu, N et al. **Not All Orbitopathy Is Graves': Discussion of Cases and Review of Literature.** Frontiers in endocrinology vol. 8 184, 2017.
30. Vilela, MAP. **Fístula carotídeo-cavernosa.** Rev. bras. oftalmol., Rio de Janeiro , v. 72, n. 1, p. 70-75, 2013 .
31. Mourits, MP et al. **Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach.** British journal of ophthalmology vol. 73(8): 639-44, 1989.
32. Mourits MP et al. **Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy.** Clinical Endocrinology. Clin Endocrinol (Oxf). 47(1):9-14, 1997
33. Pinchera et al. **Classification of Eye Changes of Graves' Disease.** Thyroid, 2(3), 235–236, 1992
34. Bartalena, L., et al. **Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO.** European Journal of Endocrinology, 158(3), 273–285, 2008
35. Bartalena L, et al. **Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy.** N Engl J Med. 338:73–78; 1998
36. Kahaly GJ, et al. **Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy.** J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep;90(9):5234-40, 2005.
37. Ebner, R, et al. **Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone.** Br J Ophthalmol. 88:1380–1386, 2004.
38. Kahaly G, et al. **Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study.** Eur J Clin Invest. 16: 415–422, 1986.

39. Rajendram R, et al. **Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): A multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6: 299–309, 2018.
40. Shem WC et al. **Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Graves' Orbitopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** *Pharmacotherapy.* 38(5):503-510, 2018.
41. Salvi, M et al. **Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study.** *Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 100(2): 422-31, 2014.
42. Stan, MN et al. **Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy.** *Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 100(2): 432-41, 2014.
43. Savino G et al. **Intraorbital injection of rituximab versus high dose of systemic glucocorticoids in the treatment of thyroid-associated orbitopathy.** *Endocrine.* vol 48(1):241-7, 2015.
44. Tanda ML, Bartalena L. **Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy.** *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3857–386., 2012.
45. Garrity JA. **Preoperative Assessment and Orbital Decompression Surgery in Patients with Graves' Ophthalmopathy.** In: Bahn RS. (ed). **Graves' Disease: A Comprehensive Guide for Clinicians.** Berlin: Springer; 277–285, 2015.
46. Blandford, Alexander D et al. **Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management.** *Expert Rev Ophthalmol.* 12(2): 111–121, 2017.

Departamento de Medicina Especializada

Declaro para os devidos fins de Residência Médica, que Erick Jean Pinto Araújo teve seu trabalho de conclusão de curso, intitulado: "Orbitopatia Distireoidiana: Revisão de Literatura". Apresentado e aprovado por esta banca.



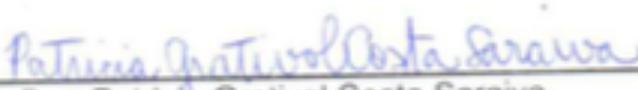
Prof. Dra. Everlayny Fiorot Costa Longa



Prof. Dr. Fábio Petersen Saraiva



Prof. Dr. Henrique Faria Ramos



Prof. Dra. Patricia Grativol Costa Saraiva



Prof. Dr. Thiago George Cabral Silva