



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

OLÍVIA PEREIRA KIAPPE

**CORTICOSTEROIDES NO TRATAMENTO DA ORBITOPATIA
DE GRAVES: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

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

Orientadora: Prof^ª. Assoc. Eliane Chaves Jorge
Coorientador: Prof. Dr. Edson Nacib Jorge

**Botucatu
2019**

OLÍVIA PEREIRA KIAPPE

**CORTICOSTEROIDES NO TRATAMENTO DA ORBITOPATIA
DE GRAVES: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

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

Orientadora: Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Coorientador: Prof. Dr. Edson Nacib Jorge

Botucatu
2019

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

Kiappe, Olívia Pereira.

Corticosteroides no tratamento da orbitopatia de graves
: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados /
Olívia Pereira Kiappe. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Coorientador: Edson Nacib Jorge

Capes: 40101177

1. Hormônios adrenocórticos. 2. Doença de Graves. 3.
Oftalmopatia de Graves. 4. Revisão.

Palavras-chave: Corticosteroides ; Doença de Graves ;
Oftalmopatia de Graves ; Revisão sistemática .

Olívia Pereira Kiappe

Corticosteroides no Tratamento da Orbitopatia de Graves - Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos Randomizados

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

Orientadora: Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Coorientador: Prof. Dr. Edson Nacib Jorge

Comissão examinadora:

Dra. Lucieni Cristina Barbarini Ferraz
Hospital Estadual Bauru “Arnaldo Prado Curvelo”

Prof^a. Assoc. Glaucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP

Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP

Botucatu, ____ de _____ de ____.

Dedicatória

Dedico esse trabalho....

*... aos meus pais, **Otávio Levita Kiappe** e **Silvana dos Anjos Pereira**, pelos ensinamentos diários e por sempre me encorajarem a seguir os meus sonhos. Sem eles nada seria possível.*

*... à minha irmã **Francine Pereira Kiappe**, que sempre esteve ao meu lado, e que é meu exemplo pessoal e profissional.*

*... aos meus avós **Kiappe** (in memoriam) e **Marieta** (in memoriam); **Painho** (in memoriam) e **Mainha**, pelo exemplo de vida e por todo o amor.*

Agradecimientos

À minha orientadora **Professora Assoc. Eliane Chaves Jorge**, pela disponibilidade sempre que precisei, pela atenção que deu a cada detalhe e por todo empenho e dedicação que teve para que esse trabalho se tornasse possível. Muito obrigada!

Ao meu coorientador **Professor Dr. Edson Nacib Jorge**, por ter surgido este estudo e por contribuir com a sua execução.

Aos docentes e ex-docentes da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, **Dr. Antônio Carlos Lottelli Rodrigues, Dr^a. Amélia Kamegasawa, Dr^a. Maria Rosa Bet de Moraes e Silva e Dr^a. Silvana Artioli Schellini**, pelo ensino da oftalmologia.

Aos médicos contratados da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, **Dr. Álvaro Isao Shiguematsu, Dr. Higor Alexandre Pavoni Gomes, Dr. João Celso Garcia Cruvinel, Dr^a. Kellen Cristiane do Vale Lúcio, Dr^a. Lidiane Ribeiro Santos, Dr^a. Marjorie Fornazier do Nascimento, Dr. Mitsuo Hashimoto, Dr. Luiz Vieira e Sá II, Dr^a. Luísa Fioravanti Schaal, Dr^a. Rosana Cristina Sciencia Silva Pizarro, Dr. Leonardo de Toledo Pesci, Dr^a. Roberta Lilian Fernandes de Sousa Meneghim** pelas orientações, ajuda e paciência no ensino da oftalmologia. À **Dr^a. Roberta**, agradeço também por ter ajudado diretamente a melhorar este trabalho.

Aos meus colegas residentes da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela amizade, por tornarem os dias mais leves e pelo companheirismo nessa jornada. Agradeço especialmente aos colegas **Júlia de Castro, Joyce Godoy Farat e Matheus Pereira Ogata** por terem me auxiliado a desenvolver este trabalho.

À bibliotecária **Marluci**, pelo auxílio e paciência nas buscas dos dados.

Aos funcionários e ex-funcionários do Ambulatório de Oftalmologia e do

Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela solicitude.

Ao **Gianfelipe**, pelo incentivo, paciência e amor.

À **Quera**, por todo o cuidado; à **Zilda e Theu**, pelo carinho; à **Suli** e aos meus padrinhos pelas dicas e pelo apoio.

Aos familiares e amigos, pela torcida.

Muito obrigada a todos!

Epigrafe

*“E tudo quanto fizerdes, fazei-o de
todo o coração (...).”*

Colossenses 3:23

Resumo

RESUMO

KIAPPE OP. Corticosteroides no tratamento da orbitopatia de Graves: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2019.

Introdução: A Doença de Graves (DG) é uma afecção autoimune que se caracteriza por hipertireoidismo, bócio, dermatopatia, e oftalmopatia infiltrativa ou orbitopatia de Graves (OG). Os corticosteroides são drogas de escolha para a OG grave, porém apesar de sua eficácia, existem morbidades associadas ao uso crônico e uma porcentagem significativa de pacientes não apresenta boa resposta ao tratamento, podendo evoluir com baixa visão por neuropatia compressiva. As novas terapias propostas como alternativa aos corticosteroides são promissoras mas ainda não tem eficácia comprovada. **Objetivo:** avaliar a eficácia e a segurança dos corticosteroides no tratamento da orbitopatia de Graves. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada utilizando a metodologia da Colaboração *Cochrane* e plataformas eletrônicas de busca para identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre OG, que envolvessem a comparação aleatória de corticosteroides *versus* qualquer outro esquema de tratamento medicamentoso, terapias combinadas ou nenhuma intervenção. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). **Resultados:** Foram incluídos 17 ECRs, com 845 participantes. Os ensaios clínicos foram conduzidos na Europa (10), Europa/Ásia (dois), Ásia (três), África (um) e América Latina (um). A qualidade metodológica dos ECRs mostrou baixo risco de viés, porém a avaliação da qualidade da evidência variou de muito baixa a baixa. O corticosteroide intravenoso se mostrou superior em comparação ao oral na redução do *clinical activity score* (CAS): (DM -0,64, [IC 95% 1,12 a 0,16], $p < 0.0001$, evidência de muito baixa qualidade), na taxa de resposta ao tratamento (RR 1,49 [IC 95% 1,25 a 1,77], $p < 0,00001$, evidência de baixa qualidade), e na ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos (RR 0,58 [IC 95% 0,44 a 0,75], $p < 0.0001$, evidência de muito baixa qualidade). Não houve diferença na comparação corticosteroides *versus* outras terapias em relação à melhora da proptose (evidência de baixa qualidade) e também na taxa de resposta ao tratamento e melhora da diplopia (evidência de muito baixa qualidade). Houve menor ocorrência de eventos adversos sistêmicos com outras terapias em comparação com os corticosteroides. **Conclusões:** Existem evidências de muito baixa a baixa qualidade de que o corticosteroide intravenoso é mais eficaz e seguro que o oral no tratamento da OG. As novas terapias podem ser tão eficazes quanto os corticosteroides, porém as evidências geradas ainda carecem de confiança no efeito estimado. Novos estudos randomizados com qualidade metodológica, desfechos padronizados e tamanho amostral adequado são necessários para confirmar e aumentar a força das evidências encontradas.

Palavras chave: corticosteroides, doença de Graves, oftalmopatia de Graves, revisão sistemática.

Abstract

ABSTRACT

KIAPPE OP. Corticosteroids in the treatment of Graves' orbitopathy: systematic review of randomized clinical trials [dissertation]. Botucatu, SP: Faculty of Medicine, State University of São Paulo; 2019.

Introduction: Graves' disease (GD) is an autoimmune condition characterized by hyperthyroidism, goiter, dermopathy, and infiltrative ophthalmopathy or Graves' orbitopathy (OG). Corticosteroids are drugs of choice for severe OG, but despite their efficacy, there are morbidities associated with chronic use and a significant percentage of patients do not present a good response to treatment, and may evolve with low vision due to compressive neuropathy. The new therapies proposed as an alternative to corticosteroids are promising but still have no proven efficacy. **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of corticosteroids in the treatment of Graves' orbitopathy. **Methods:** A systematic review of the literature was conducted using the Cochrane Collaboration methodology and electronic search platforms to identify randomized controlled trials (RCTs) on OGs involving randomized comparison of corticosteroids versus any other drug treatment regimen, combination therapies, or none intervention. The quality of the evidence was evaluated by the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **Results:** 17 RCTs were included, with 845 participants. The trials were conducted in Europe (10), Europe / Asia (two), Asia (three), Africa (one) and Latin America (one). The methodological quality of RCTs showed low risk of bias but the quality of evidence evaluation varied from very low to low certainty evidence. Intravenous corticosteroid was superior in comparison to oral, in the reduction of CAS (DM -0.64, [95% CI 1.12 to 0.16], $p < 0.0001$, very low-certainty evidence), in the treatment response rate (RR 1.49 [95% CI 1.25 to 1.77], $p < 0.00001$, low certainty evidence), and in the occurrence of systemic adverse effects (RR 0.58 [95% CI 0.44 to 0.75], $p < 0.0001$, very low certainty evidence). There was no difference in the comparison of corticosteroids versus other therapies in relation to improvement of proptosis (low certainty evidence), and treatment response rate and improvement of diplopia (very low certainty evidence). There was less occurrence of systemic adverse effects with other therapies compared to corticosteroids. **Conclusions:** There is very low to low certainty evidence that intravenous corticosteroid is more effective and safer than oral, in the treatment of OG. The new therapies may be as effective as corticosteroids, but the evidence generated still lacks confidence in the estimated effect. New randomized trials with methodological quality, standardized endpoints and adequate sample size are needed to confirm and increase the strength of the evidence found.

Key words: corticosteroids, Graves' disease, Graves' ophthalmopathy, systematic review.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Relação temporal entre início do hipertireoidismo de Graves e da orbitopatia de Graves	27
Figura 2 -	Prevalência aproximada de Doença de Graves e Orbitopatia de Graves.....	28
Figura 3 -	B. Grande espessamento muscular em conteúdo orbital obtido pós morte de paciente com OG. C: corte histológico evidenciando o infiltrado inflamatório.....	30
Figura 4 -	Proptose mínima com retração palpebral pronunciada e estrabismo restritivo.....	31
Figura 5 -	A) Curva de Rundle B) drogas imunossupressoras durante a fase precoce ativa resultam em redução da gravidade e atividade da doença. C) drogas imunossupressoras durante a fase tardia inativa não resultam em benefícios D) na fase inativa tardia, a cirurgia de reabilitação tem benefícios	32
Figura 6 -	Escore de Atividade Clínica da orbitopatia de Graves	33
Figura 7 -	Escore Inflamatório VISA	34
Figura 8 -	Classificação NOSPECS. N: “No signs”, O: “Only symptoms”, S: “soft tissue”, P: “proptosis”, E: “Extraocular muscle involvement”, C: Corneal involvement”, S: sight loss.....	35
Figura 9 -	Classificação EUGOGO	36
Figura 10 -	A) Paciente com doença inativa, sem inflamação, porém com retração palpebral grave. B) Doença ativa, com hiperemia e edema palpebral, injeção conjuntival e edema na carúncula.....	36
Figura 11 -	Tratamento de primeira escolha da Doença de Graves nos EUA, Europa, Japão e América Latina.....	37
Figura 12 -	Fluxograma da revisão sistemática	56

Figura 13 - Gráfico de Risco de viés. Análise do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentado como percentagens, entre todos os estudos incluídos.....	63
Figura 14 - Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos incluídos	63
Figura 15 - Análise 1.1. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: redução do CAS	66
Figura 16 - Análise 1.2. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: taxa de resposta ao tratamento.....	66
Figura 17 - Análise 1.3. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: efeitos colaterais sistêmicos.....	67
Figura 18 - Análise 1.4. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: diminuição da proptose	67
Figura 19 - Análise 1.5. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: diminuição da diplopia	68
Figura 20 - Análise 2.1. Comparação corticosteroide <i>versus</i> outras monoterapias. Desfecho: Taxa de resposta ao tratamento.....	69
Figura 21 - Análise 2.2. Comparação corticosteroide <i>versus</i> outras monoterapias. Desfecho: ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos	69
Figura 22 - Análise 2.3. Comparação corticosteroide <i>versus</i> outras monoterapias. Desfecho: diminuição da proptose	70
Figura 23 - Análise 3.1. Comparação corticosteroide <i>versus</i> combinação de terapias. Desfecho: diminuição da proptose	70
Figura 24 - Análise 3.1. Comparação corticosteroide <i>versus</i> combinação de terapias. Desfecho: diminuição da proptose	71
Figura 25 - Análise 4.1. Comparação corticosteroide IV <i>versus</i> rituximabe. Desfecho: diminuição da proptose	72

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....59

Tabela 2 - Tipos de intervenções dos estudos incluídos.....61

Tabela 3 - Sumário dos resultados do GRADE na comparação corticosteroides *versus* outras monoterapias73

Tabela 4 - Sumário dos resultados do GRADE na comparação corticosteroides IV *versus* oral para orbitopatia de Graves74

Lista de Abreviaturas e
Símbolos

Lista de abreviaturas e Símbolos

Anti-TPO	– Anti-peroxidase tireoidea
Anti-Tg	– Anti-tireoglobulina
CAS	– <i>Clinical Activity Score</i>
CDC	– <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CENTRAL	– <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
DAT	– Drogas antitireoidianas
DG	– Doença de Graves
DM	– Diferença de média
ECJ	– Eliane Chaves Jorge
ECR	– Ensaio clínico randomizado
EMBASE	– <i>Excerpta medica database</i>
ENJ	– Edson Nacib Jorge
<i>et al.</i>	– e colaboradores
EUA	– Estados Unidos da América
EUGOGO	– <i>European Group on Graves' orbitopathy</i>
FMB	– Faculdade de Medicina de Botucatu
GAG	– Glicosaminoglicanos
GC	– Glicocorticoide
GH	– Hormônio do crescimento
GRADE	– <i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>
¹³¹ I	– Iodo radioativo
I ²	– Heterogeneidade
IC	– Intervalo de confiança
ICAM1	– <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IGF1-R	– <i>Insulin-like growth factor 1 receptor</i>
IL	– Interleucina
IV	– Intravenosa
LILACS	– Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MI	– Mililitro
Mg	– Miligrama
Mm	– Milimetro

MMI	– Metimazol
MMF	– Mofetil Micofenolato
OG	– Orbitopatia de Graves
OMS	– Organização Mundial da Saúde
OPK	– Olívia Pereira Kiappe
PUBMED	– <i>Public/Published Medline</i>
PTU	– Propiltiouracil
RCT	– <i>Randomized clinical trial</i>
RevMan	– <i>Review Manager Software</i>
RR	– Risco relativo
RS	– Revisão sistemática
SMD	– Diferença de média ponderada
SS	– Somatostatina
T4	– Tiroxina
T3	– Triiodotironina
Th1	– Linfócitos T helper 1
Th2	– Linfócitos T helper 2
TRH	– Hormônio liberador de tireotrofina
TRAb	– Anticorpo anti-receptor de TSH
TSH	– Hormônio estimulante da tireoide
UNESP	– Universidade Estadual Paulista
VISA	– <i>Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance</i>
A	– alfa
B	– beta
>	– maior que
±	– mais ou menos
<	– menor que
≤	– menor ou igual
-	– menos
%	– porcentagem

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	26
1.1. Doença de Graves	26
1.2. Orbitopatia de Graves	27
1.2.1. Epidemiologia	27
1.2.2. Fisiopatologia e manifestações clínicas	29
1.2.3. Classificação	33
1.2.4. Tratamento da OG	36
1.3. Justificativa	42
2. OBJETIVO	45
3. MÉTODOS	47
3.1. Tipo do estudo	47
3.2. Local do estudo	47
3.3. Análise ética	47
3.4. Critérios de inclusão	47
3.4.1. Tipos de estudos	47
3.4.2. Tipos de participantes	47
3.4.3. Tipos de intervenções	48
3.5. Tipos de medidas de resultados	48
3.5.1. Desfechos primários	48
3.5.2. Desfechos secundários	48
3.6. Métodos de busca para identificação de estudos	48
3.6.1. Pesquisas em bases eletrônicas de dados	48
3.7. Coleta de dados e análise	49
3.7.1. Seleção dos estudos	49
3.7.2. Extração de dados	49
3.8. Avaliação risco de viés de estudos incluídos	49
3.9. Medidas do efeito do tratamento	50
3.9.1 Desfechos dicotômicos	50
3.9.2. Desfechos contínuos	50
3.10 Análise de Heterogeneidade	50
3.11. Análise da qualidade das evidências	51

3.11.1. Tabelas de “Sumário de Resultados” do GRADE	53
3.12. Metanálise	53
4 RESULTADOS.....	55
4.1.Descrição dos estudos incluídos.....	55
4.1.1 Seleção dos estudos	55
4.1.2 Estudos incluídos	56
4.1.3 Desenho dos estudos.....	57
4.1.4 Tamanho da amostra	57
4.1.5. Local dos estudos incluídos	57
4.1.6. Participantes e duração dos ensaios clínicos	57
4.1.7. Tipos de intervenções	58
4.1.8. Tipos de desfechos analisados	61
4.1.9.Estudos em andamento.....	62
4.2. Qualidade metodológica.....	62
4.2.1. Risco de viés nos estudos incluídos.....	62
4.3. Efeitos das intervenções	65
4.4. Análise da qualidade das evidências (GRADE)	72
5. DISCUSSÃO	76
5.1. Resumo dos resultados.....	76
5.2. Integralidade de busca e aplicabilidade da evidência.....	77
5.3. qualidade da evidência	78
5.4. Acordos e desacordos com outros estudos.....	78
6. CONCLUSÕES	81
6.1. Conclusões gerais	81
6.2. Implicações para a prática clínica	81
6.3. Implicações para a pesquisa.....	82
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
8. APÊNDICE.....	95

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Graves

A glândula tireoide se encontra abaixo da laringe e é responsável por produzir os hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Ela é controlada pela hipófise, glândula alojada na base do crânio que produz o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e, portanto, também participa da regulação dos hormônios tireoidianos. A hipófise também é controlada pela região do encéfalo chamada hipotálamo, por meio do hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Todo esse processo configura o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ⁽¹⁻³⁾.

Na vigência do aumento dos níveis séricos de hormônios tireoidianos, tem-se a tireotoxicose ⁽¹⁾. Dentre as diversas causas de aumento dos níveis de T3 e T4, a doença de Graves (DG), de origem auto-imune, representa a etiologia mais comum - correspondendo a cerca de 80% dos casos. A prevalência da DG é variável, cerca de 0,4 a 1% da população, sendo cinco a dez vezes mais frequente em mulheres. O seu pico de incidência se dá entre segunda e quarta décadas, mas pode manifestar-se em qualquer faixa etária. É igualmente prevalente em caucasianos e asiáticos e menos comum em afrodescendentes ⁽⁴⁾.

O mecanismo proposto para o desenvolvimento da doença de Graves é uma alteração na imunidade do indivíduo acometido. Os auto-anticorpos gerados pelo doente, em especial o TRAb (anticorpo anti-receptor de TSH) promovem uma reação cruzada com as células foliculares tireoidianas, estimulando a glândula e levando a sua hiperfunção ⁽²⁾. A doença se caracteriza por hipertireoidismo, bócio, dermatopatia e oftalmopatia infiltrativas, esta também conhecida como orbitopatia de Graves (OG) ⁽⁵⁾.

A orbitopatia está intimamente relacionada à doença de Graves e pode se manifestar antes (20%), conjuntamente (40%) ou algum tempo depois da doença sistêmica (40%), inclusive como forma dissociada da DG ⁽⁶⁾. Desse modo, nem todos os pacientes com OG apresentarão aumento dos níveis de T3 e T4 (Figura 1) ⁽⁷⁾.

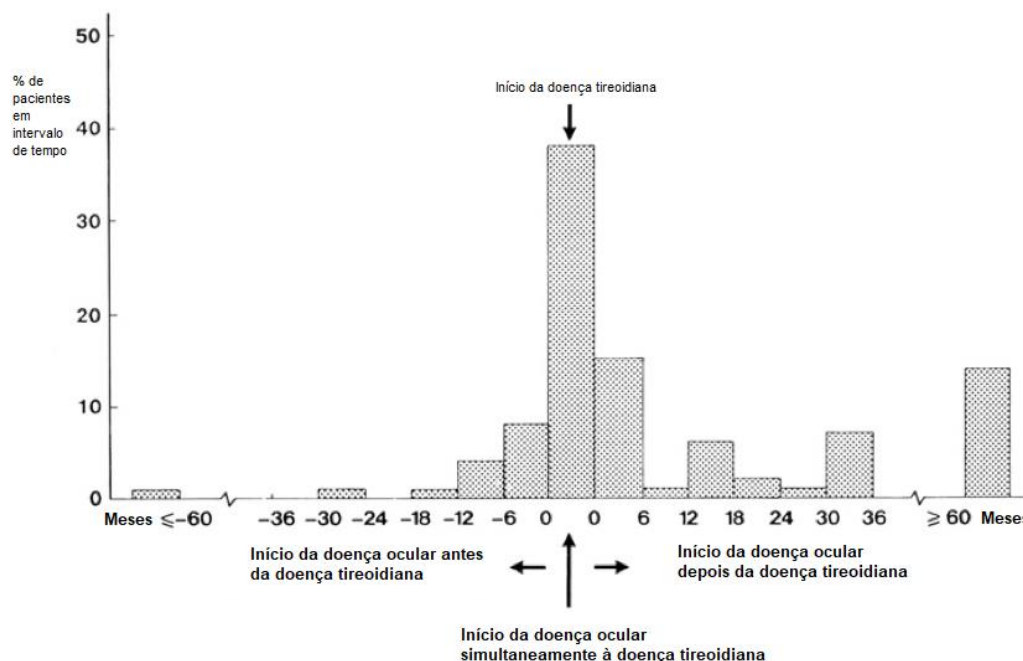


Figura 1: Relação temporal entre início do hipertireoidismo de Graves e da orbitopatia de Graves (Fonte: Lazarus J.)⁽⁸⁾.

Os anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) e anti-peroxidase tireoidea (anti-TPO) estão presentes na maioria dos pacientes com DG, geralmente encontrados em títulos baixos⁽⁹⁾. A presença do TRAb na maioria dos pacientes com OG retrata a natureza autoimune da doença. Cerca de 5% dos pacientes com oftalmopatia que são hipotireoideos ou eutireoideos apresentam níveis baixos de TRAb que acabam não sendo detectados em exames de rotina⁽⁹⁾. O TRAb também já foi associado em estudos observacionais à severidade e à atividade da OG. No entanto, ainda faltam estudos prospectivos para provar o valor preditivo e prognóstico deste anticorpo no curso da doença e demonstrar a real utilidade do TRAb no manejo da OG⁽¹⁰⁾.

1.2. Orbitopatia de Graves

1.2.1. Epidemiologia

A incidência média da OG descrita em estudos nos Estados Unidos da América (EUA) e na Suécia é de 16 mulheres e 3 homens a cada 100.000 habitantes e 42 por 100.000 habitantes por ano, respectivamente^(11,12). A prevalência estimada da doença é de 0,1 a 0,3% e, assim como a maioria das doenças relacionadas à autoimunidade, é maior no sexo feminino. Estudo

epidemiológico encontrou um pico bimodal de incidência em mulheres de 40 a 44 anos e de 60 a 64; enquanto que nos homens esse pico foi mais tardio, na idade de 45 a 49 e 65 a 69 anos ⁽¹³⁾. A prevalência é semelhante entre caucasianos e asiáticos e é menor em negros⁽¹⁴⁾.

Entre os pacientes portadores de OG, 66% apresentam a forma leve da doença. Um estudo longitudinal desenvolvido na Dinamarca de 1992 a 2009 avaliou a incidência dos casos moderados a severos da doença e encontrou um total de 1,6 casos/100.000 indivíduos/ano, aproximadamente 5% da incidência da doença de Graves ⁽¹⁵⁾. Isso significa que a cada 20 pacientes com diagnóstico de DG, um terá orbitopatia moderada a grave (Figura 2).

Prevalência aproximada de DG e OG

Número amostral	Hipertireoidismo	Prevalência de DG	Prevalência de OG
2779	0.5%	0.2%–0.375%	0.1%–0.18%
231,774	N/A	0.56%	0.28%
390,000	0.77%	0.308%–0.578%	0.154%–0.29%
1.457 m	N/A	0.61%	0.305%
80,000	N/A	N/A	0.25%
17,353	0.5%	0.2%/0.375%	0.1%–0.19%
115,109	N/A	11.5%	5.75%
100,123	0.3%	0.18%	0.09%
445	0.8%	0.22%	0.11%

N/A: Não se aplica

Figura 2: Prevalência aproximada de Doença de Graves e Orbitopatia de Graves (Fonte: Bartley G *et al.*)⁽¹³⁾.

No entanto, conforme os critérios de avaliação, pode-se encontrar na literatura prevalências maiores da doença orbitária. Um estudo encontrou após avaliação com ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada, em cerca de 70% dos indivíduos acometidos por DG, alterações subclínicas de espessamento dos músculos extraoculares. A forma grave, porém, é mais rara. Aproximadamente 3-5% dos pacientes com OG apresentam complicações como compressão do nervo óptico, úlcera corneana e disfunção visual importante ⁽¹⁶⁾.

O principal fator de risco modificável da OG é o tabagismo. Fumar aumenta consideravelmente o risco de se desenvolver a oftalmopatia, fato que já foi comprovado por diversos estudos ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Tabagistas com DG apresentam 5 vezes mais chances de desenvolverem OG do que os não fumantes. O fato se deve ao estímulo inflamatório causado pelos extratos do cigarro, intensificando a secreção de

glicosaminoglicanos (GAG) e induzindo o processo de neoadipogênese dos fibroblastos orbitários, além de aumentar a expressão de moléculas de adesão intercelulares (*Intercelular Adhesion Molecule 1* - ICAM1), marcadores de inflamação⁽¹⁷⁾. Desta forma, os tabagistas apresentam formas mais graves da orbitopatia e são mais resistentes aos tratamentos propostos^(18,19).

1.2.2. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Orbitopatia de Graves

Pouco se sabe sobre a fisiopatologia da OG. A associação estreita entre hipertireoidismo e orbitopatia tireoidea indica que ambas as doenças sejam uma resposta a antígenos semelhantes localizados na tireoide e na órbita^(20,21). Postula-se a existência de receptores de TSH em fibroblastos e pré-adipócitos orbitários, semelhantes aos receptores de TSH encontrados na tireoide. O ponto chave na fisiopatologia da doença seria o anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb). A presença deste anticorpo estimula os receptores de TSH presentes na tireoide, levando a produção excessiva e descontrolada dos hormônios tireoidianos. Como já foi demonstrada a presença de receptores de TSH na órbita em diversos estudos⁽²⁰⁻²²⁾, o TRAb também parece estar envolvido no desenvolvimento da OG. Mais recentemente, um segundo antígeno vem sendo estudado e parece ter uma expressão aumentada em fibroblastos de pacientes com OG, o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*insulin-like growth factor 1 receptor* - IGF-1R). Contudo, seu real papel na fisiopatologia da doença ainda não foi bem estabelecido⁽²⁰⁾.

Esta resposta autoimune entre anticorpo e antígeno receptor estaria associada ao acúmulo de linfócitos e macrófagos locais, promovendo liberação de citocinas, ativação de fibroblastos e acúmulo de glicosaminoglicanos (GAG). Há infiltração focal e difusa de células mononucleares nos músculos extrínsecos, músculos elevadores, glândula lacrimal e tecido adiposo na fase ativa da doença. Nos estágios iniciais, há predomínio dos linfócitos T tipo 1 (Th1), que produzem interleucina (IL) 2, interferon-gama e fator de necrose tumoral. Os linfócitos T do tipo 2 (Th2), por sua vez, predominam nas fases mais tardias da doença e são responsáveis pela liberação de IL 4, 5 e 6. Macrófagos, fibroblastos e adipócitos produzem outros mediadores inflamatórios, como IL 1, 6 e 16⁽²²⁾.

Os fibroblastos orbitários secretam citocinas e também sofrem a ação delas. Secretam também proteínas moduladoras, moléculas de adesão e ácido

hialurônico. Após essas cadeias de reações, os fibroblastos diferenciam-se em adipócitos maduros, processo conhecido como neoadipogênese, responsável pela expansão do tecido adiposo orbitário⁽²¹⁾.

Com a infiltração celular pleomórfica e aumento na secreção de GAG, há retenção hídrica por absorção osmótica e os músculos extrínsecos oculares tornam-se edemaciados, podendo aumentar em até oito vezes seu tamanho original e causar compressão do nervo óptico (Figura 3). A subsequente degeneração das fibras musculares leva a fibrose e miopatia restritiva, gerando por vezes diplopia⁽²³⁾.

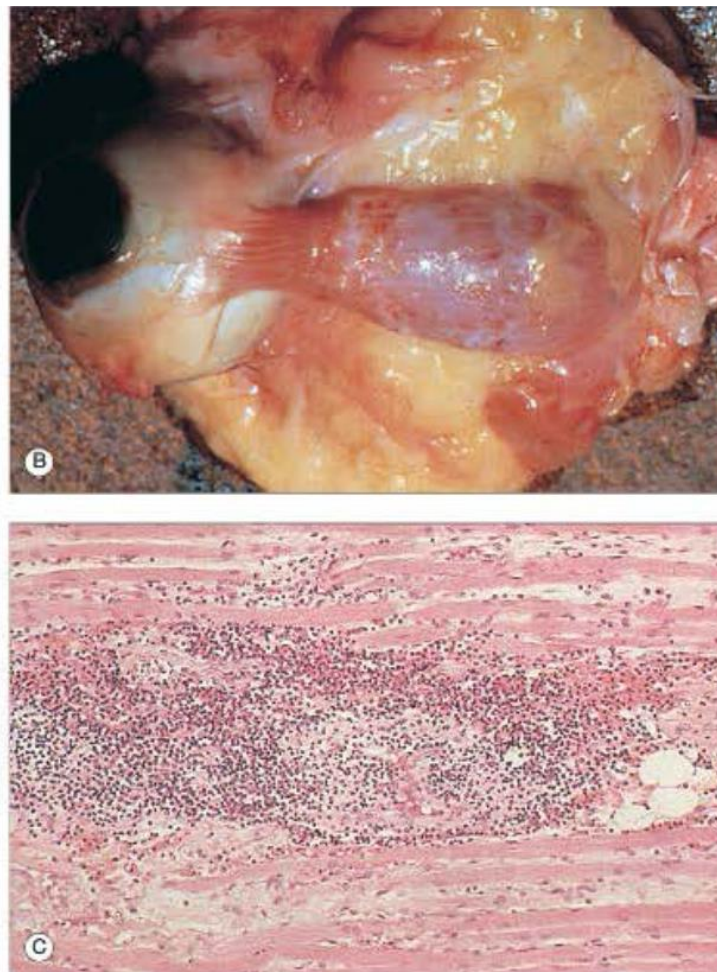


Figura 3. B. Grande espessamento muscular em conteúdo orbital obtido pós morte de paciente com OG. C: corte histológico evidenciando o infiltrado inflamatório⁽²⁴⁾. (Fonte: Yanoff M & Duker, 2011).

O sinal clínico mais frequente na OG é a retração palpebral que afeta 90 a 98% dos pacientes. A posição anatômica da pálpebra superior é cerca de 2mm abaixo do limbo, enquanto que a pálpebra inferior se posiciona exatamente no limbo. Quando a pálpebra está posicionada antes desses limites, por vezes com exposição de esclera entre o limbo e a pálpebra (*scleral show*), tem-se a retração palpebral⁽²⁴⁾.

A causa da retração é aparentemente multifatorial e vários mecanismos são postulados para justificá-la. Entre eles está o estímulo simpático ao músculo de Muller, secundário ao aumento dos níveis de hormônios tireoidianos. A contração fibrótica do músculo elevador da pálpebra também pioraria a retração palpebral (pior no olhar para baixo), assim como a fibrose do músculo reto inferior envolvendo a fáscia capsulopalpebral. O terceiro mecanismo proposto para a retração palpebral nos pacientes com OG seria a hiperação secundária do complexo elevador-reto superior em resposta a hipoforia induzida pela fibrose do músculo reto inferior ⁽²³⁾.

Outro achado comum em pacientes com OG é o lagoftalmo, que é o fechamento palpebral incompleto, neste caso secundário à proptose e à retração palpebral. Pacientes com lagoftalmo apresentam um piscar incompleto e uma lubrificação ocular prejudicada. Desse modo, são mais propensos a desenvolverem alterações corneanas, como ceratites, desepitelizações e úlceras. Devido à pobre lubrificação, o paciente queixa-se de sensação de corpo estranho, percepção de olho seco, ardência e queimação ocular, fotofobia, embaçamento visual e lacrimejamento ⁽²³⁾.

O processo inflamatório e a conseqüente deposição local de GAGs é responsável pela retenção hídrica osmótica, edema dos tecidos orbitários e periorbitários, e sinais flogísticos presentes na órbita dos pacientes acometidos, resultando em proptose, hiperemia conjuntival, quemose, disfunção muscular por falha no processo de relaxamento e diplopia ⁽²⁴⁾. A proptose ou exoftalmo ocorre em cerca de 60% dos casos devido ao aumento dos tecidos muscular e adiposo orbitários (Figura 4).



Figura 4. Proptose mínima com retração palpebral pronunciada e estrabismo restritivo ⁽²⁴⁾. (Fonte: Yanoff M & Duker, 2011).

A hiperemia conjuntival é um sinal de atividade inflamatória e ela pode delinear a inserção dos músculos retos. A quemose também está presente na doença ativa e representa o edema conjuntival. Compreende desde uma pequena dobra de conjuntiva redundante sobre a margem palpebral inferior até uma conjuntiva prolapsada entre as pálpebras em casos mais graves. Também podem ocorrer ceratoconjuntivite límbica superior e ceratoconjuntivite seca por infiltração das glândulas lacrimais. Como consequência do aumento muscular, 42,5% dos pacientes desenvolvem estrabismo restritivo e 5% evoluem para neuropatia óptica por compressão do nervo óptico no ápice da órbita ^(23, 24, 27).

O curso da OG consiste em uma fase inflamatória de atividade da doença e piora dos sinais e sintomas; seguido de uma fase inativa de gradativa melhora dos sinais inflamatórios e estabilização do quadro geral, com frequentes sequelas funcionais. Esta diferenciação é importante, pois a terapia imunomoduladora só tem resultados na fase ativa da doença. Já na fase inativa, com fibrose e efeitos secundários persistentes, apenas o tratamento cirúrgico consegue melhorar o resultado cosmético e funcional ⁽²⁵⁾.

A história natural da doença foi descrita por Rundle e consiste de uma fase dinâmica inflamatória, com infiltração linfocítica, citocinas e edema, que pode perdurar por 6 a 24 meses, seguida de um *plateau* e então uma fase de melhora discreta espontânea, denominada fase estática, quando o quadro inflamatório dá lugar à fibrose (Figura 5) ⁽²⁵⁾.

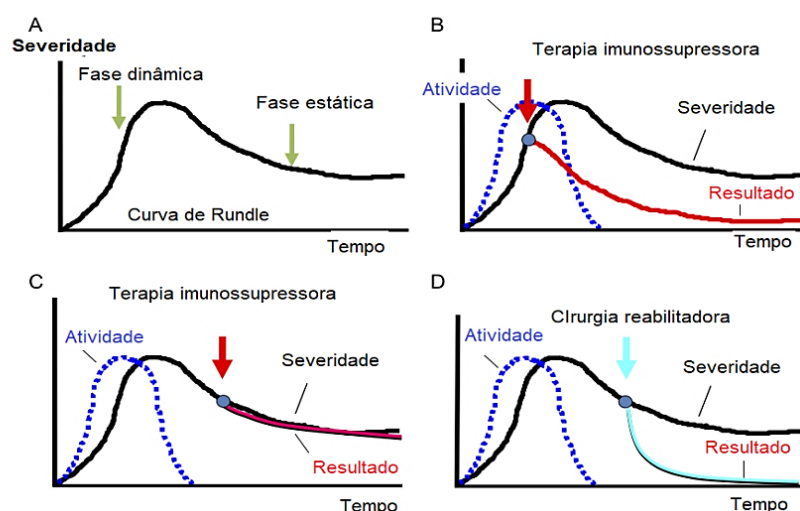


Figura 5: A) Curva de Rundle B) drogas imunossupressoras durante a fase precoce ativa resultam em redução da gravidade e atividade da doença. C) drogas imunossupressoras durante a fase tardia inativa não resulta em benefícios D) na fase inativa tardia, a cirurgia de reabilitação tem benefícios ⁽²⁵⁾. (Fonte: Hiromatsu Y et al 2014).

1.2.3. Classificação da Orbitopatia de Graves

A OG é classificada quanto à atividade e gravidade da doença. A atividade é medida de acordo com o escore de atividade clínica, denominado CAS (*clinical activity score*). Uma pontuação maior que 3 em 7 na primeira avaliação e maior que 4 em 10 nas avaliações subsequentes são indicativos de atividade de doença (Figura 6).

A classificação é baseada nos sinais inflamatórios. Um ponto é fornecido para cada critério. Na primeira avaliação utiliza-se o CAS até o 7º critério. Nas avaliações subsequentes pode-se utilizar o CAS até 10 pontos a partir dos critérios de evolução clínica 8,9 e 10 ⁽²⁶⁾

ESCORE DE ATIVIDADE CLÍNICA DA ORBITOPATIA DE GRAVES

DOR	1	DOR OU PRESSÃO RETROBULBAR NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS
	2	DOR À MOVIMENTAÇÃO OCULAR NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS
RUBOR	3	RUBOR PALPEBRAL
	4	RUBOR DA CONJUNTIVA
EDEMA	5	EDEMA PALPEBRAL
	6	QUEMOSE
	7	AUMENTO DAS CARÚNCULAS
	8	AUMENTO DA PROPTOSE > 2 mm EM UM PERÍODO DE 1 A 3 MESES
DISFUNÇÃO	9	DIMINUIÇÃO DA MOVIMENTAÇÃO OCULAR EM QUALQUER DIREÇÃO EM UM PERÍODO DE 3 MESES
	10	DIMINUIÇÃO DA AUIDADE VISUAL EM UM PERÍODO DE 3 MESES

Figura 6: Escore de Atividade Clínica da orbitopatia de Graves (Fonte: Adaptado de Barrio-Barrio J et al. 2015) ⁽²⁶⁾.

A classificação VISA (*Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance*) também é considerada um escore de atividade e orienta o manejo do paciente, já que avalia desfechos clínicos seguindo uma sequência lógica da história natural da doença ⁽²⁶⁾. O Escore Inflamatório VISA é baseado em sinais e sintomas e avalia

quatro parâmetros de maneira independente. V (visão), I (inflamação), S (estrabismo), A (aparência). O escore máximo de atividade global é 20, e representa a soma de cada um dos sistemas graduados separadamente (visão: 1 ponto; inflamação: 10 pontos; estrabismo: 6 pontos - diplopia 3 pontos e restrição 3 pontos - aparência: 3 pontos). Pacientes com index inflamatório menor que 4 em 10 são manejados de maneira conservadora.

Sinais e Sintomas (inflamação)	Escore
Edema na carúncula	0: ausente / 1: presente
Quemose	0: ausente / 1: conjuntiva fica atrás da linha cinzenta / 2: conjuntiva se estende anteriormente à linha cinzenta
Hiperemia conjuntival	0: ausente / 1: presente
Hiperemia palpebral	0: ausente / 1: presente
Edema palpebral	0: ausente / 1: presente, mas sem tecidos redundantes / 3: presente e causando abaulamento no tecido palpebral e festoon palpebral
Dor retrobulbar no repouso	0: ausente / 1: presente
Dor retrobulbar com versões do olhar	0: ausente / 1: presente
Variação diurna	0: ausente / 1: presente
Estrabismo	0: sem diplopia / 1: diplopia horizontal ou vertical / 2: diplopia intermitente em posição primária do olhar (PPO) / 3: diplopia constante em PPO Restrição à movimentação: 3 pontos
Aparência	Leve (1) / moderada (2) / grave (3) (relacionados com aparência, exemplo bolsões palpebrais, retração palpebral, proptose; e sinais de exposição ocular, como ceratite puntata, úlceras, afinamento corneano)

Figura 7: Escore Inflamatório VISA ⁽²⁶⁾.

A gravidade da doença pode ser medida de acordo com o critério “NO SPECS”, cujo nome representa um acrônimo formado pelas letras iniciais dos aspectos avaliados (Figura 8). Nesta classificação as classe 2 e 3 podem ser subdivididas em: mínimo (a); moderado (b) e marcante (c). A classe 4 pode ainda ser dividida em: limitação em posições extremas do olhar (a); restrição evidente (b) e

olhar fixo (c). A classe 5 divide-se em: puntatas (a); úlcera (b) e necrose ou perfuração (c). A classe 6 pode ser subdividida em: visão de 0,63 a 0,5 (a); visão de 0,4-0,1 (b) e visão menor que 0,1 (c) ⁽²⁶⁾.

Resumo da classificação NOSPECS de alterações oculares na oftalmopatia de Graves		
Classe	Mnemônico	Alteração
0	N	Ausência de sinais e sintomas
1	O	Apenas sinais, ausência de sintomas
2	S	Envolvimento dos tecidos moles com sinais e sintomas
3	P	Proptose
4	E	Envolvimento dos músculos extra-oculares
5	C	Envolvimento das córneas causado pelo lagoftalmo
6	S	Déficit de visão devido à lesão do nervo óptico

Figura 8: Classificação NOSPECS. N: “No signs”, O: “Only signs”, S: “soft tissue”, P: “proptosis”, E: “Extraocular muscle involvement”, C: Corneal involvement”, S: sight loss. (Fonte: Traduzido e adaptado de Barrio-Barrio *et al.*, 2015) ⁽²⁶⁾.

O critério da EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*), que representa uma sociedade científica multidisciplinar com interesse em pesquisas relacionadas à OG, também avalia a gravidade da doença (Figuras 9 e 10). Pacientes com doença leve não apresentam impacto na qualidade de vida. Já aqueles com doença moderada a grave não têm ameaça importante à visão, porém podem ter impacto considerável na qualidade de vida, justificando o risco de iniciar tratamento. Pacientes com ameaça visual devem ser submetidos a tratamento imediato.

Leve	<ul style="list-style-type: none"> • < 2mm de retração • Envolvimento leve dos tecidos moles • > 3mm de exoftalmia além do normal considerando raça e gênero • Sem diplopia ou diplopia passageira • Exposição corneana responsiva a lubrificantes
Moderada-grave	<ul style="list-style-type: none"> • > ou igual a 2mm de retração • Envolvimento moderado dos tecidos moles • > ou igual a 3mm de exoftalmia além do normal considerando raça e gênero • Inconstante ou constante diplopia
Muito grave	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia óptica distireoidea • Acometimento corneano grave

Figura 9: Classificação EUGOGO ⁽²⁶⁾.



Figura 10: A) Paciente com doença inativa, sem inflamação, porém com retração palpebral grave. B) Doença ativa, com hiperemia e edema palpebral, injeção conjuntival e edema na carúncula (Fonte: Maheshwari R & Weis E, 2012) ⁽²⁷⁾.

1.2.4. Tratamento da Orbitopatia de Graves

O tratamento da OG é complexo. No início do século XX, os pacientes com OG tinham as suas hipófises irradiadas porque se achava que esta glândula causava a doença. Nos anos 60 surgiram os primeiros relatos de bons resultados

com corticosteroides ⁽²⁸⁾. Desde então, várias terapêuticas foram introduzidas.

O objetivo inicial do tratamento da OG sob a perspectiva endocrinológica é manter o estado de eutiroidismo. Para esse controle hormonal três abordagens terapêuticas são atualmente utilizadas: drogas antitireoidianas (DAT), cirurgia e iodo radioativo (¹³¹I). Na América do Sul, Japão e Europa, a terapia inicial de escolha tem sido as DATs, enquanto que nos EUA a primeira escolha é o iodo ¹³¹I (Figura 11). A cirurgia constitui quase sempre um tratamento de exceção, na falha de outras terapias ⁽²⁷⁾.

**Tratamento de primeira escolha do hipertireoidismo
(%) da Doença de Graves.**

	EUA	Europa	Japão	América Latina
Iodo radioativo	69	22	11	26
Drogas	30	77	88	73
Cirurgia	1	1	1	1,3

Figura 11: Tratamento de primeira escolha da Doença de Graves nos EUA, Europa, Japão e América Latina (Fonte: Andrade, V *et al.* 2001)⁽²⁹⁾.

As DATs disponíveis são o metimazol (MMI) e o propiltiouracil (PTU), que pertencem à classe das tionamidas e atuam na redução da produção de T3 e T4 nas células foliculares. Estas drogas apresentam também um efeito imunossupresor direto na célula tireoidiana, sendo que o PTU ainda tem um efeito adicional de redução da conversão de T4 em T3 ⁽²⁹⁾.

Em pacientes com bóciolos volumosos e níveis hormonais muito elevados, as DATs são menos efetivas e as principais limitações de uso são a adesão do paciente e a possibilidade de efeitos colaterais graves em até 7%, como a agranulocitose e a hepatite tóxica ⁽²⁹⁾.

A outra forma de controle hormonal é a utilização de iodo radioativo (¹³¹I), que produz uma tireoidite intensa secundária à radiação, fibrose intersticial e atrofia glandular. Estes efeitos destroem a capacidade de produção hormonal da glândula.

Inicialmente ocorre liberação dos antígenos tireoidianos na circulação, com aumento das imunoglobulinas e da imunoreatividade local, o que pode piorar os sintomas da OG. Após, desenvolve-se um hipotireoidismo iatrogênico que pode ser transitório ou permanente ⁽²⁹⁾.

O ^{131}I representa um tratamento de baixo custo, eficaz e de fácil administração ⁽²⁹⁾. Não são descritos efeitos colaterais após a administração e não há associação comprovada de danos genéticos, alteração na fertilidade ou aumento na ocorrência de câncer ⁽²⁹⁾. A grande preocupação com o uso do ^{131}I é a probabilidade de ocorrência de oftalmopatia em pacientes que ainda não desenvolveram a doença e a chance de piora em orbitopatias pré-existentes. Tal fato pode ocorrer devido à liberação inicial de antígenos da tireoide após a terapia com radiação, que podem induzir reação cruzada com receptores nos fibroblastos. A piora na OG parece ser transitória e pode ser prevenida com o uso de corticoides ⁽³⁰⁾.

A opção terapêutica com maior probabilidade de eutireoidismo a longo prazo, é o tratamento cirúrgico por meio da tireoidectomia; porém, está associado a complicações ligadas à técnica cirúrgica, como a lesão dos nervos laríngeos e das paratireoides. Ele é indicado em crianças, pacientes alérgicos às DATs ou que recusam tratamento radioativo, e em bóciolos extremamente volumosos ⁽²⁹⁾.

A decisão de tratar ou não a orbitopatia, está relacionada ao acrônimo V-I-S-A (*vision, inflammation, strabismus, appearance*) que orienta o manejo desses pacientes. A visão sempre deve ser a prioridade, portanto a disfunção visual por neuropatia óptica deve ser detectada precocemente e tratada de forma adequada.

Se a inflamação estiver presente, também deve ser combatida, seja com medidas conservadoras, tratamento clínico ou radioterapia. O tratamento cirúrgico deve ser postergado até o controle adequado da inflamação. Após a inatividade da doença, a melhora na aparência deve ser considerada, com a correção cirúrgica do estrabismo e, posteriormente, da retração palpebral, da proptose e do prolapso de gordura ⁽²⁷⁾.

1.2.4.1. Terapias Locais ou Medidas de Apoio.

Terapias locais e medidas de apoio são intervenções simples e suficientes em pacientes com quadros leves e visam melhorar os sintomas e a qualidade de vida. Lubrificantes tópicos são eficazes, na maioria dos casos, no alívio da sensação de areia, fotofobia e do lacrimejamento excessivo e ajudam a proteger a córnea da ulceração ⁽³¹⁾. Compressas frias podem ser úteis para alívio de desconforto local e melhora na hiperemia ocular. Pacientes com fechamento palpebral comprometido e por isso com maior chance de desenvolverem ceratopatia

por exposição, podem se beneficiar com o uso de lubrificantes oculares e oclusores ao deitar. O ato de dormir com a cabeceira elevada ajuda a melhorar o edema periorbitário e o uso de óculos de sol pode auxiliar na redução da fotofobia ^(30,31).

A abstinência tabágica deve ser incentivada. O tabagismo associa-se a OG mais grave e a resposta menos favorável ao tratamento, existindo uma relação dose-resposta. Num estudo observacional, a cessação tabágica associou-se a uma redução do risco de desenvolvimento de exoftalmia e diplopia ^(32, 33).

1.2.4.2 Radioterapia

O uso da radioterapia teve seu início em 1993, a partir de estudos que mostraram eficácia comparável à do corticoide oral ⁽³⁴⁾. No entanto, estudo posterior dos mesmos autores não mostrou benefício da terapêutica em comparação ao placebo. Outra pesquisa realizada na Clínica Mayo, nos EUA, reforçou estes resultados e fez com que a técnica fosse abandonada por parte dos especialistas em OG ⁽³⁵⁾. Outros estudos, porém, conseguiram mostrar a eficácia da radioterapia na melhora da diplopia e da gravidade da OG ^(36, 37) e também na potencialização do efeito dos GC orais ⁽³⁸⁾.

Atualmente, a utilização de radioterapia permanece controversa e é por vezes questionada. Pode ser utilizada em pacientes com doença ativa e de início recente. O embasamento é o efeito antiinflamatório inespecífico associado à radiosensibilidade dos linfócitos orbitários. Alguns estudos demonstram melhor efeito quando a radioterapia é associada aos corticoides, cobrindo possíveis exacerbações inflamatórias ^(39, 44). O tratamento com radioterapia não está associado a aumento no risco de mutações e desenvolvimento de malignidades, porém há risco potencial de desenvolvimento de catarata e retinopatia por radiação ⁽⁴⁰⁾. Há contraindicação em pacientes com retinopatia diabética ou hipertensiva grave, pela possibilidade de exacerbação das lesões retinianas ⁽⁴¹⁾.

1.2.4.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é feito pela descompressão orbitária e é indicado em casos de neuropatia óptica compressiva ou proptose grave não responsiva ao tratamento clínico, associada a ceratopatia de exposição com úlcera corneana. Em pacientes sem riscos de acometimento visual, a descompressão pode ser indicada

visando melhora cosmiética ou a correção do estrabismo, quando a doença está inativa há pelo menos seis meses^(2,27).

A cirurgia para correção do estrabismo está indicada em casos de diplopia, porém sempre após a descompressão, caso esta também seja indicada. Isso porque a descompressão orbitária pode modificar a intensidade do desvio ocular⁽²⁷⁾.

Cirurgias corretivas nas pálpebras podem ser indicadas quando há inatividade da OG, de preferência após a descompressão orbitária e a correção do estrabismo. A indicação mais comum é a correção da retração palpebral superior e inferior⁽²⁷⁾.

1.2.4.4 Terapia Medicamentosa

Os corticosteroides são as drogas mais amplamente utilizadas e os agentes mais eficazes para induzir imunossupressão na OG grave, pelo rápido efeito antiinflamatório e ação imunomoduladora direta sobre o processo autoimune envolvendo os fibroblastos orbitais, inibindo a síntese de GAG nestas células⁽²⁸⁾.

Os glicocorticoides (GCs) se estabeleceram como a primeira escolha no tratamento, principalmente quando existe ameaça à visão. São mais eficazes quando administrados precocemente, com uma taxa de resposta que gira em torno 63-77%⁽⁴²⁾. Os benefícios imediatos são a melhora da acuidade visual e dos sintomas inflamatórios e congestivos.

No entanto, verifica-se que cerca de 33% dos pacientes com OG grave não respondem bem aos corticosteroides orais quanto à reversão da inflamação, apresentando recidivas frequentes após a suspensão do tratamento, em função da necessidade de regimes imunossupressores mais fortes. Alguns efeitos colaterais da medicação oral crônica, como ganho de peso, desenvolvimento de diabetes e hipertensão arterial sistêmica, gastrite, irritabilidade e insônia são fatores limitantes desta terapêutica. Atualmente, a via de administração intravenosa (IV) dos GCs é a primeira opção, pela maior eficácia clínica: taxa de resposta de 80%, em comparação a via oral (50%), com menos efeitos colaterais^(43,45). No entanto, alguns sintomas, como proptose e diplopia, apresentam pobre resposta independentemente da via utilizada, tornando o tratamento desafiador.

A administração IV é feita preferencialmente em infusões semanais

durante 12 semanas, que são mais eficazes que as infusões diárias ⁽⁴⁶⁾. A dose total utilizada é de 4,5 g de metilprednisolona, podendo chegar a 7,5 g com um pouco mais de eficácia, mas com maior toxicidade ^(47, 48). A dose cumulativa não deve ultrapassar 8 gramas ⁽⁴⁷⁾.

Outra vantagem da utilização de pulsos endovenosos é a rapidez com que se observam os resultados, em uma a duas semanas. Esta resposta precoce é preditiva da resposta a longo-prazo e permite que os não respondedores sejam identificados precocemente e nesses sejam consideradas terapêuticas alternativas, antes do desenvolvimento de características cushingoides ⁽⁴⁹⁾. É essencial monitorar esses pacientes quanto aos potenciais efeitos adversos dos GCs (disfunção hepática, alterações metabólicas, complicações cardíacas e cerebrovasculares). A terapia deve ser retirada quando o risco de efeitos adversos superar os benefícios ^(50,51).

Outras drogas tem sido testadas como segunda opção no tratamento da OG, na tentativa de se obter eficácia clínica com menos efeitos colaterais.

A ciclosporina, que atua na imunidade humoral e celular inibindo a função dos linfócitos, sem porém afetar a atividade fagocítica do sistema reticuloendotelial, mostrou resultados benéficos no alívio sintomático ⁽⁵²⁾. No entanto, a baixa disponibilidade e o cuidado necessário com os níveis séricos, devido a sua toxicidade, podem limitar seu uso. Apresenta melhores resultados quando combinada com GCs ⁽⁵²⁾.

A azatioprina é uma droga imunossupressora e antiproliferativa que tem sido usada como agente poupador de esteroides que pode ser uma opção mais barata e tolerável. Não demonstrou benefício como monoterapia em OG ⁽⁵³⁾, porém quando utilizada em combinação com glicocorticoides, apresentou melhor resultado clínico em 48 semanas ⁽⁵⁴⁾. Isto sugere um potencial papel da azatioprina na prevenção da recidiva de OG a longo prazo após a suspensão dos esteroides. O metotrexate é outra opção promissora, porém ainda não há ensaios randomizados embasando seu uso na prática clínica.

A somatostatina é um peptídeo que inibe a função do hormônio do crescimento (GH) e que tem sido apresentada como opção terapêutica em OG, porém estudos randomizados mostraram benefícios inferiores aos do corticoide ^(55,80).

Mais recentemente, com o advento dos anticorpos monoclonais

objetivando modulação imunológica, nova abordagem no tratamento da OG foi iniciada com rituximabe, etarnecepte e infliximabe, com resultados positivos. No entanto, a pouca disponibilidade e o custo dessas medicações ainda são um obstáculo para a disseminação do uso dessas drogas. Rituximabe, anticorpo monoclonal que conduz à depleção das células B ativadas parece ser o mais promissor. Estudos mostraram resultados semelhantes aos obtidos com GCs IV^(56,57) e uma metanálise recente mostrou resultados superiores com o uso do rituximabe⁽⁸⁹⁾.

A colchicina é um alcalóide com fatores antiinflamatórios que reduz a quimiotaxia e a adesividade dos polimorfonucleares, diminui a produção de citocinas e é um potente inibidor de fibroblastos e linfócitos. Pode causar efeitos benéficos de alívio sintomático nos pacientes com OG comparáveis aos da prednisona. Porém, ainda há poucos estudos randomizados que comprovem a sua eficácia⁽⁵⁸⁾.

As imunoglobulinas têm sido utilizadas como nova opção ao tratamento da OG atuando contra os autoanticorpos induzidos pela doença. Alguns estudos mostraram eficácia semelhante à dos GCs⁽⁵⁹⁾.

Outras drogas mais acessíveis e de menor custo também vem sendo testadas, como os antiinflamatórios e os antioxidantes, porém ainda não há estudos suficientes para embasar e disseminar o uso delas na prática clínica. A nicotinamida diminui a proliferação de fibroblastos, inibindo a poli-sintetase e as citocinas. O alopurinol age como antioxidante e bloqueia a ativação dos fibroblastos gerada pelos superóxidos advindos do processo inflamatório local⁽⁶⁰⁾. A pentoxifilina, por sua vez, inibe a secreção de GAGs e modula a expressão de receptores de antígenos, apresentando resultados controversos nos estudos comparativos ao placebo^(61,62). O diclofenaco sódico e o selênio são outras substâncias estudadas, visando efeito antiinflamatório e antioxidante, respectivamente^(60, 62).

1.3. Justificativa para a Realização do Estudo

A orbitopatia de Graves é uma doença debilitante, que interfere na qualidade de vida e na auto-estima dos pacientes, e cujo tratamento é difícil e complexo. Além da estabilização hormonal, medidas de suporte e alívio locais, os GCs ainda tem papel fundamental no tratamento, sendo a primeira opção nos casos de OG grave.

No entanto, apesar da eficácia na redução da inflamação, os GCs apresentam alta morbidade induzida pelos efeitos adversos e não são efetivos como monoterapia numa percentagem significativa de pacientes, que podem evoluir com neuropatia óptica por compressão e perda visual.

As terapias farmacológicas alternativas propostas na literatura, como monoterapia ou em associação aos corticosteroides, ainda carecem de evidências científicas qualificadas.

Diante deste cenário, propusemo-nos a realizar uma revisão sistemática da literatura a fim de elevar o nível de evidência científica sobre o uso dos GCs no tratamento da OG e contribuir para a boa prática clínica.

Objetivo

2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e a segurança dos corticosteroides no tratamento da orbitopatia de Graves.

Métodos

3. MÉTODOS

Os métodos desta pesquisa seguiram as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane⁽⁶³⁾.

3.1. Tipo de Estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise.

3.2. Local do Estudo

O estudo foi conduzido no Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

3.3. Análise Ética

O projeto de pesquisa obteve dispensa de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por se tratar de revisão sistemática da literatura.

3.4. Critérios de Inclusão

3.4.1 Tipos de Estudos

Ensaio clínicos controlados randomizados (ECRs) e quase-ECRs (ECRs nos quais a alocação ao tratamento foi obtida pela alternância, uso de registros médicos alternativos, data de nascimento, ou de outros métodos previsíveis) foram incluídos na revisão sistemática.

3.4.2. Tipos de Participantes

Foram considerados estudos envolvendo pacientes com OG, independentemente do gênero, idade, severidade e score de atividade da doença.

3.4.3. Tipos de Intervenções

Foram considerados estudos que envolveram a comparação aleatória de corticosteroides *versus* qualquer outro esquema de tratamento medicamentoso para a orbitopatia de Graves. Estudos que avaliaram corticosteroides *versus* a combinação de duas ou mais terapias ou nenhuma intervenção também foram considerados para inclusão.

3.5. Tipos de Medidas de Resultado

3.5.1. Desfechos primários

- Melhora no CAS (*Clinical Activity Score*).
- Taxa de resposta ao tratamento.
- Melhora da acuidade visual pós-tratamento.
- Efeitos colaterais locais e sistêmicos

3.5.2. Desfechos secundários

- Diminuição da proptose.
- Melhora da diplopia
- Qualidade de vida
- Custo benefício dos tratamentos

3.6. Métodos de Busca para Identificação de Estudos

3.6.1. Pesquisas em Bases Eletrônicas de Dados

Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados (CENTRAL), PUBMED (1966 até o presente), Web of Science, EMBASE (1980 até o presente), LILACS (1982 até o presente), SCOPUS e Clinical Trials para identificar estudos randomizados ou quasi-randomizados. Não houve restrição de idiomas.

A estratégia de busca utilizada foi a seguinte: ((Graves Ophthalmopathy) or (Thyroid-Associated Ophthalmopathies) or (Thyroid-Associated Ophthalmopathy) or (Dysthyroid Ophthalmopathy) or (Dysthyroid Ophthalmopathies) or (Dysthyroid Ophthalmopathy) or (Myopathic Ophthalmopathy) or (Myopathic Ophthalmopathies))

or (Congestive Ophthalmopathy) or (Congestive Ophthalmopathies) or (Infiltrative Ophthalmopathy) or (Infiltrative Ophthalmopathies) or (Edematous Ophthalmopathy) or (Edematous Ophthalmopathies) or (Graves orbitopathy) or (Basedow-Graves orbitopathy) or (Basedow's ophthalmopathy) or (Basedow's orbitopathy) and (Methylprednisolone or prednisolone) or (Adrenal Cortex Hormones) or Corticosteroids or Corticoids)).

3.6.2. Outros Recursos

As listas de referência dos estudos potencialmente relevantes foram checadas, para a identificação de ensaios clínicos adicionais.

3.7. Coleta de Dados e Análise

3.7.1. Seleção dos Estudos

Dois revisores (OPK e ECJ) selecionaram independentemente os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Divergências foram resolvidas por consenso, com intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.7.2. Extração e gerenciamento de Dados

Dois revisores (OPK e ECJ) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento, etc), participantes (N, sexo, idade, etc), intervenções (época, duração, etc), desfechos avaliados (tipos de medidas de resultados, eventos adversos, etc) (apêndice).

3.8. Avaliação do Risco de Viés de Estudos Incluídos

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos em relação aos riscos de vieses, utilizou-se o Capítulo 8 do Manual *Cochrane* de Revisões Sistemáticas de Intervenções⁽⁶³⁾, considerando-se os seguintes critérios:

- Geração da sequência aleatória;
- Ocultação da alocação;

- Cegamento (mascaramento) de participantes, investigadores e avaliadores de desfecho;
- Controle de dados incompletos;
- Relato de desfecho seletivo;
- E outros vieses (por exemplo, conflito de interesse).

As informações relevantes para se estabelecer um julgamento em relação à ocorrência de viés dos itens citados anteriormente foram anotadas em uma tabela de avaliação para cada estudo incluído. Dois autores (OPK e ECJ) realizaram, independentemente, o julgamento sobre a ocorrência de risco de viés para cada critério, classificando-os em: baixo, alto ou risco incerto de viés.

Discordâncias referentes às classificações foram resolvidas por meio de discussões entre os autores da revisão sistemática.

3.9. Medidas do Efeito do Tratamento

3.9.1. Desfechos Dicotômicos

Para dados dicotômicos, foi usado o risco relativo (RR) como medida de efeito, com intervalo de confiança de 95% (IC).

3.9.2. Desfechos Contínuos

Para dados contínuos, os resultados foram apresentados como diferença da média (DM), com IC de 95%. Quando os dados foram plotados entre os estudos, calculou-se a diferença da média se os desfechos foram medidos da mesma forma entre os ensaios. Usamos a diferença da média ponderada (SMD) para combinar ensaios que avaliaram o mesmo desfecho clínico, mas utilizaram métodos diferentes.

3.10. Avaliação da Heterogeneidade

A avaliação da heterogeneidade clínica foi realizada pelo exame detalhado dos estudos. A heterogeneidade estatística (I^2) entre os resultados dos ensaios clínicos foi identificada pelo teste do qui-quadrado e pelo valor de I^2 , como descrito no Capítulo 9 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of*

Interventions ⁽⁶³⁾. O grau de heterogeneidade foi interpretado como segue:

- 0% - 40%: pode não ser importante;
- 30% - 60%: pode representar heterogeneidade moderada;
- 50% - 90%: pode representar heterogeneidade substancial;
- 75% - 100%: considerável heterogeneidade.

3.11. Análise da Qualidade das Evidências

O GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) é um instrumento universal e transparente, desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde. A abordagem GRADE considera o risco de viés dentro do estudo (qualidade metodológica), objetividade da evidência, heterogeneidade dos dados, precisão das estimativas de efeito e risco de viés de publicação ^(64,65).

A certeza da evidência para um resultado específico foi rebaixada em um nível, de acordo com o grau de preocupação em cada um dos cinco fatores avaliados. A classificação foi feita para cada desfecho em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa ^(65,66).

- **Evidência de alta certeza ou qualidade:** nenhuma preocupação com qualquer um dos parâmetros GRADE. É improvável que pesquisas posteriores mudem a estimativa ou a confiança nos resultados.
- **Evidência de certeza ou qualidade moderada:** rebaixada em um nível. Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante na confiança e na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.
- **Evidência de baixa certeza ou qualidade:** rebaixada em dois níveis. É provável que mais pesquisas tenham um impacto importante na confiança na estimativa do efeito e é provável que altere a estimativa.
- **Evidência de muito baixa certeza ou qualidade:** rebaixada em três ou mais níveis. Existe muita incerteza sobre os resultados.
- Quando nenhum ECR abordou o desfecho avaliado: nenhuma evidência. Seguindo a metodologia GRADE, cinco características dos

estudos foram consideradas para classificá-los e averiguar a necessidade de diminuir a força dos desfechos encontrados⁽⁶⁵⁾.

Segue abaixo a descrição de cada uma delas:

- **Risco global de viés:** a confiança em uma estimativa de efeito diminuiu se os estudos sofreram grandes limitações que provavelmente resultaram em uma avaliação tendenciosa do efeito de intervenção. Se as limitações são graves, elas aumentam as incertezas sobre os desfechos apresentados. Para ensaios randomizados, essas limitações metodológicas incluíram geração de alocação, ocultação de alocação, mascaramento, controle de dados incompletos e relato de desfecho seletivo. A avaliação do risco de viés foi realizada para o conjunto da evidência, e não para estudos individuais. Desse modo, foi avaliado se as possíveis limitações na condução de determinado estudo pesaram na estimativa de efeito dos demais^(66,67).
- **Imprecisão:** é a incerteza em relação a um desfecho específico. O principal critério para julgar a precisão é a amplitude do intervalo de confiança de 95%, e idealmente referente ao efeito absoluto e não relativo. Foi avaliado o tamanho amostral (o número total de paciente incluídos na revisão sistemática deve ser \geq ao número de pacientes gerado por um cálculo convencional do tamanho amostral), o número de eventos e a amplitude dos intervalos de confiança (se forem amplos geram dúvida sobre a magnitude do efeito)⁽⁶⁸⁾.
- **Inconsistência ou heterogeneidade inexplicada:** O julgamento da inconsistência é baseado na similaridade das estimativas de efeito, sobreposição dos intervalos de confiança e critérios estatísticos, como o I^2 . Quando os estudos produziram estimativas de efeito bastante diferentes (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados), buscamos explicações clínicas e metodológicas para essa heterogeneidade. Quando a heterogeneidade existiu e afetou a interpretação dos resultados, mas não foi possível identificar uma explicação plausível, a qualidade da evidência diminuiu⁽⁶⁹⁾.

- **Evidências indiretas:** Avaliamos as evidências indiretas de quatro maneiras: 1) se a população avaliada representava adequadamente a população de interesse; 2) se a intervenção era semelhante à de interesse (exemplo: doses dos fármacos); 3) Se houve comparações diretas entre as alternativas; 4) se os desfechos foram de interesse primário (70).
- **Viés de publicação:** dados estatisticamente significativos tendem a ser mais publicados do que dados não significativos. Revisões sistemáticas precoces e com poucos estudos podem superestimar o efeito encontrado. Portanto estudos pequenos foram analisados com cautela. Se um grande número de estudos incluídos na revisão não contribuisse para um resultado, ou se houvesse evidência de viés de publicação, a qualidade da evidência seria rebaixada (71).
Dois revisores (OPK e ECJ) julgaram os critérios de elegibilidade, a classificação de risco de viés e os dados abstratos independentemente. Divergências foram resolvidas através da consulta de um terceiro revisor (ENJ) com intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.11.1 Tabelas de “Sumário de Resultados” do GRADE

O “Sumário dos Resultados” do GRADE foram expressos em tabelas para as duas comparações principais desta revisão: corticosteroide IV versus corticosteroide oral e corticosteroide versus outras monoterapias. O *software* (*The GRADEpro Guideline Development Tool - GRADEproGDT*) (72) da Colaboração Cochrane, foi utilizado para avaliar a segurança do corpo de evidências associadas a desfechos específicos.

3.12. Metanálises

Em caso de dados de mais de um estudo para o mesmo desfecho e sendo os mesmos homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada, os dados foram combinados em uma metanálise, utilizando-se o programa *Review Manager 5.3.5* (RevMan), desenvolvido pela Colaboração Cochrane (73).

Resultados

4. Resultados

Por se tratar de uma revisão sistemática feita de acordo com a metodologia da Colaboração *Cochrane*, a referência aos estudos nos resultados será feita pela citação do nome do autor principal seguido do ano de publicação (sem a vírgula e o *et al.*).

4.1. Descrição dos Estudos Incluídos

4.1.1. Seleção dos estudos

Foram identificadas 2865 citações a partir das buscas nas bases eletrônicas de dados (Figura 12). Com a remoção das duplicatas obtivemos 2166 referências. Após rastrear por título e resumo, foram selecionadas 48 cópias completas dos artigos em potencial para inclusão na revisão. Deste total, 31 foram excluídos, por se tratar de séries de casos, estudos de caso controle, coortes, estudos retrospectivos, artigos de revisão, estudos não randomizados ou estudos que não se enquadravam no tema proposto. Os 17 estudos restantes foram incluídos na análise qualitativa e 15 na análise quantitativa (metanálises).

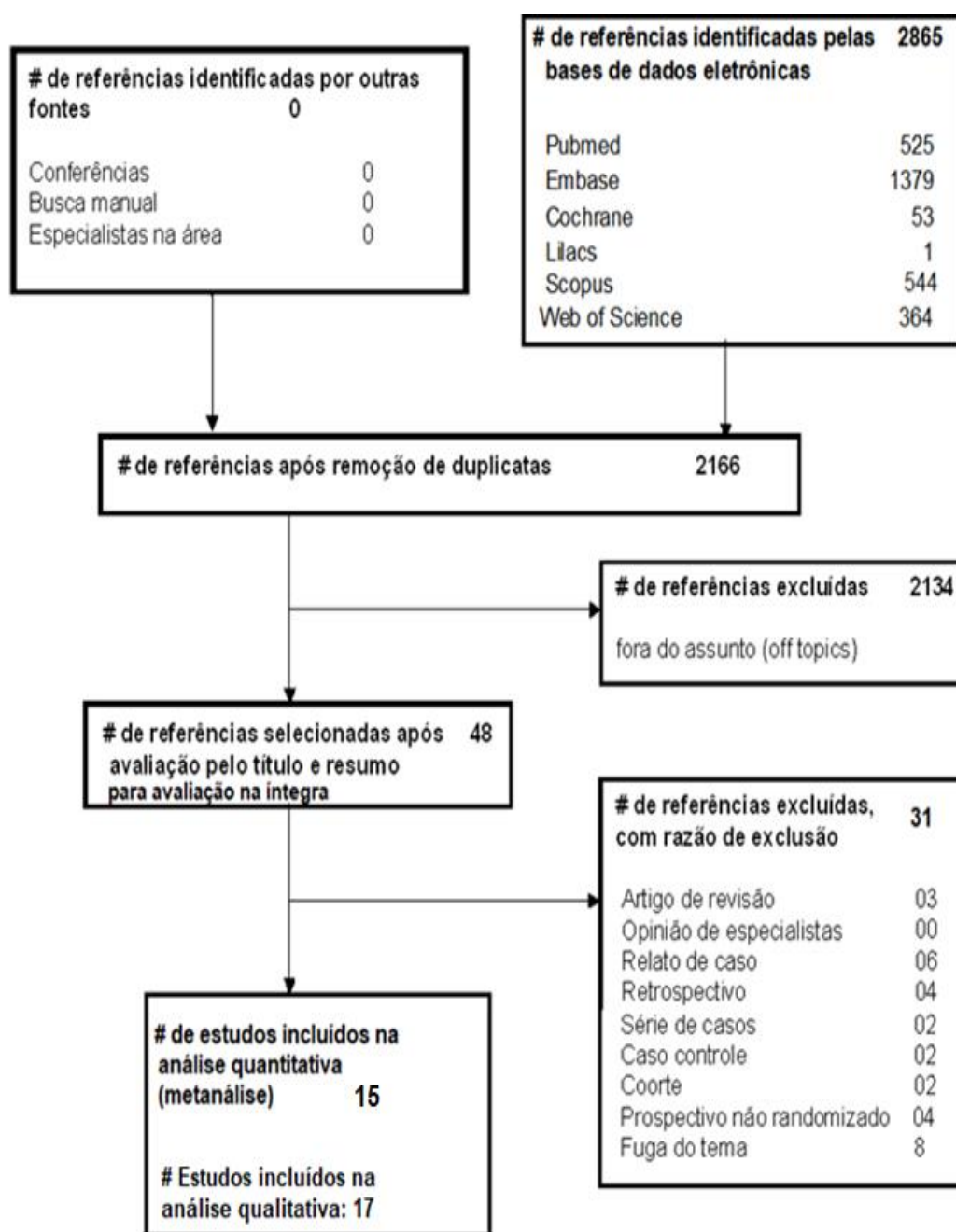


Figura 12 - Fluxograma da revisão sistemática.

4.1.2. Estudos Incluídos

Foram incluídos nesta revisão dezessete estudos com 845 participantes: Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾, Van Geest 2008⁽⁸³⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾.

4.1.3. Desenhos dos estudos

Todos os estudos incluídos preencheram os critérios de inclusão por serem estudos clínicos randomizados (ECRs).

4.1.4. Tamanho da Amostra

Quatorze dos estudos incluídos não relataram nenhum detalhe relacionado ao cálculo do tamanho da amostra. Os três estudos que informaram como fizeram o cálculo foram van Geest 2008⁽⁸³⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾ e Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾. Os tamanhos das amostras variaram de 15 (van Geest 2008)⁽⁸³⁾ a 141 participantes (Xiaozhen 2016)⁽⁸⁴⁾.

4.1.5. Local dos Estudos Incluídos

Os ensaios clínicos foram conduzidos em diferentes locais:

- dez na Europa: Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Van Geest 2008⁽⁸³⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾;
- dois na Europa/Ásia: Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾;
- três na Ásia: Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾;
- um na América Latina: Stamato 2006⁽⁵⁸⁾;
- um na África: Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾.

4.1.6. Participantes e Duração dos Estudos

A idade média dos participantes dos estudos variou de 28,9 (Akarsu 2010)⁽⁷⁴⁾ a 56,8 anos (Savino 2014)⁽⁵⁷⁾. Houve grande preponderância do sexo feminino sobre o masculino nos estudos analisados, com exceção de Kung 1996⁽⁸⁰⁾, que avaliou número semelhante de homens e mulheres.

Todos os estudos seguiram os participantes por até 12 meses, sendo Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾ e Stamato 2006⁽⁵⁸⁾ por três meses; Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾ e Savino 2014⁽⁵⁷⁾ por cinco meses; Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾ e Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾ por seis meses; Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾ por nove meses; Kahaly 1986

⁽⁷⁷⁾, Macchia 2001 ⁽⁸¹⁾, Roy 2015 ⁽⁸²⁾ e Van Geest 2008 ⁽⁸³⁾ por 12 meses.

4.1.7. Tipos de Intervenções

Um estudo comparou corticóide intravenoso (IV) *versus* placebo (van Geest 2008 ⁽⁸³⁾).

Sete estudos randomizaram os participantes para tratamento com corticóide *versus* outras terapias medicamentosas (Xiaozhen 2016 ⁽⁸⁴⁾, Stamato 2006 ⁽⁵⁸⁾, Prummel 1989 ⁽⁵²⁾, Kung 1996 ⁽⁸⁰⁾, Kahaly 1996 ⁽⁵⁹⁾, Salvi 2015 ⁽⁵⁶⁾ e Savino 2014)⁽⁵⁷⁾. Xiaozhen 2016 ⁽⁸⁴⁾ comparou corticoide (IV) com mofetil micofenolato, Stamato 2006 ⁽⁵⁸⁾ comparou corticoide oral com colchicina, Prummel 1989 ⁽⁵²⁾, corticoide oral *versus* ciclosporina, Kung 1996 ⁽⁸⁰⁾, corticoide oral *versus* somatostatina, Kahaly 1996 ⁽⁵⁹⁾, corticoide oral *versus* imunoglobulina IV; Salvi 2015 ⁽⁵⁶⁾ comparou corticoide IV com rituximabee IV e Savino 2014 ⁽⁵⁷⁾, corticóide IV *versus* rituximabe intraorbitário.

Seis estudos avaliaram corticoide IV *versus* corticóide oral (Kauppinen-Makelin 2002 ⁽⁷⁹⁾, Akarsu 2010 ⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006 ⁽⁷⁵⁾, Kahaly 2005 ⁽⁴⁵⁾, Macchia 2001 ⁽⁸¹⁾ e Roy 2015 ⁽⁸²⁾).

Um estudo avaliou corticoide oral *versus* corticoide intraorbitário (Alkawas 2010 ⁽⁷⁶⁾).

Dois estudos compararam corticóide *versus* terapias combinadas: Kahaly 2018 ⁽⁷⁸⁾ (corticoide IV *versus* corticoide IV + mofetil micofenolato) e Kahaly 1986 ⁽⁷⁷⁾ (corticoide *versus* corticoide + ciclosporina).

A tabela 1 detalha as características dos 17 estudos incluídos e a tabela 2 organiza os estudos de acordo com os tipos de intervenções.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudos	Local	Duração	Idade	Sexo (M/F)	Estágio	Grupo Intervenção	N	Grupo Controle	N
Akarsu 2010	Turquia	6	28,9	12/21	Ativo/moderado a severo	GC IV	18	GC oral	15
Aktaran 2006	Turquia	3	42,7	24/28	Ativo/moderado a severo	GC IV	25	GC oral	27
Alkawas 2010	Egito	6	NA	8/16	Ativo/proptose	GC oral	12	GC injeção intraorbitária	12
Kahaly 1986	Alemanha	12	46,8	5/35	NOSPECS III-V	GC+Ciclosporina	20	GC	20
Kahaly 1996	Alemanha	5	47,5	9/31	Ativo	GC oral	19	Imunoglobulina IV	21
Kahaly 2005	Alemanha	3	50	21/49	Ativo/moderado a severo	GC IV	35	GC oral	35
Kahaly 2018	Alemanha/Itália	9	51,4	39/125	Ativo/moderado a severo	GC IV + MMF	73	GC IV	68
Kauppinen-Makelin 2002	Finlândia	3	46,3	2/31	Ativo/proptose/diplopia	GC IV	18	GC oral	15
Kung 1996	China	3	42,1	9/9	Moderado a severo	GC oral	10	SS	8
Macchia 2001	Itália	12	43,6	11/40	N/A	GC IV	25	GC oral	26

Prummel 1989	Holanda	3	50,5	10/26	Severo	GC	18	Ciclosporina	18
Roy 2015	Índia	12	37,3	24/38	Ativo/moderado a severo	GC IV	31	GC oral	31
Salvi 2015	Itália	6	51,1	5/26	Ativo/moderado a severo	GC IV	16	Rituximabe	15
Savino 2014	Itália	5	56,8	6/13	Ativo/moderado a severo	GC IV	10	Rituximabe intraorbitário	9
Stamato 2006	Brasil	3	42,4	8/14	Ativo, moderado a severo	GC oral	11	Colchicina	11
Van Geest 2008	Holanda	12	47,3	3/12	Ativo/moderado a severo	GC IV	6	Placebo	9
Xiaozhen 2016	China	6	41,1	52/106	Ativo/moderado a severo	GC IV	78	MMF	80

Tabela 2: Tipos de intervenções dos estudos incluídos

GC IV x GC oral	GC oral x GC intraorbitário	GC x placebo	GC versus outras terapias	GC versus terapias combinadas
1. Akarsu 2010 2. Aktaran 2006 3. Kahaly 2005 4. Kauppinen-makelin 2002 5. Macchia 2001 6. Roy 2015	1. Alkawas 2010	1. van Geest 2008	1. Xiaozhen 2016 2. Stamato 2006 3. Prummel 1989 4. Kung 1996 5. Kahaly 1996 6. Salvi 2015 7. Savino 2014	1. Kahaly 2018 2. Kahaly 1986

GC: glicocorticóides, IV: intravenoso.

4.1.8. Tipos de Desfechos Analisados

Quinze estudos (Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾, Van Geest 2008⁽⁸³⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾) avaliaram a melhora do CAS, porém de maneiras diferentes – alguns avaliaram de maneira dicotômica e outros com os valores absolutos do escore.

Todos os 17 estudos avaliaram a taxa de resposta ao tratamento (Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾, Van Geest 2008⁽⁸³⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾).

Sete estudos (Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kauppinenmakelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾) forneceram

dados sobre a melhora na acuidade visual pós-tratamento.

Nove estudos (Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾) avaliaram efeitos colaterais sistêmicos.

Entre os desfechos secundários, quinze estudos (Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kauppinenmakelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Van Geest 2008⁽⁸³⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾) avaliaram a proptose após o tratamento.

Onze estudos (Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Kauppinenmakelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾, Van Geest 2008⁽⁸³⁾, Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾) analisaram a diminuição da diplopia.

Cinco estudos (Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾) analisaram a qualidade de vida após o tratamento, variando entre percepção subjetiva de melhora dos sintomas e escores pré-definidos de qualidade de vida;

Nenhum estudo avaliou o custo benefício dos tratamentos.

4.1.9. Estudos em Andamento

Dois estudos (ECRs) registrados no *Clinical trials* estão em andamento e serão adicionados à revisão quando forem publicados: NCT02422368 e NTC01809444.

4.2. Qualidade Metodológica

4.2.1. Risco de viés nos estudos incluídos

As Figuras 13 e 14 expressam a medida do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos incluídos. Como as imagens foram geradas pelo programa *Review Manager 5 (RevMan)* da Colaboração Cochrane, o idioma inserido nelas é o inglês.

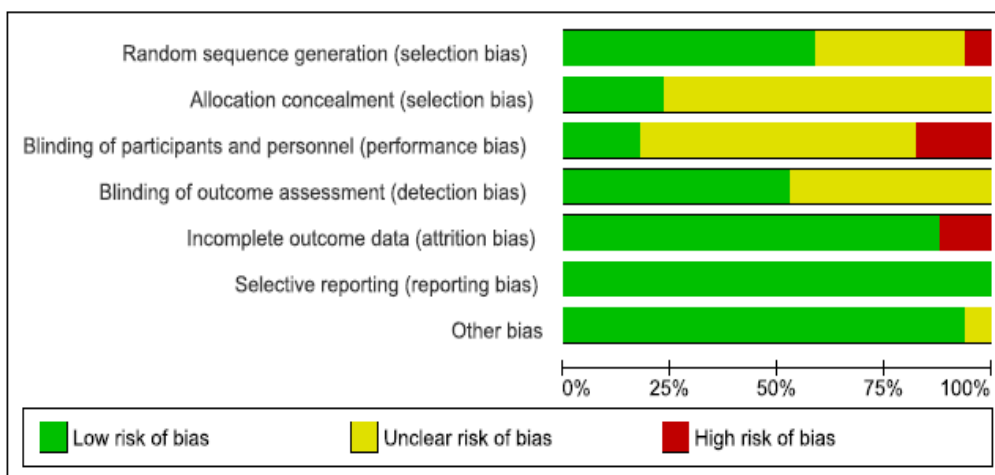


Figura 13. Gráfico de Risco de viés. Análise do julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés, apresentado como percentagens, entre todos os estudos incluídos. Fonte: Revman.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Akarsu 2010	?	?	?	?	+	+	+
Aktaran 2006	+	+	-	+	+	+	+
Alkawas 2010	?	?	?	?	+	+	+
Kahaly 1986	-	?	?	+	+	+	+
Kahaly 1996	+	?	?	+	+	+	?
Kahaly 2005	?	?	-	+	+	+	+
Kahaly 2018	+	+	?	+	+	+	+
Kauppinen-makelin 2002	+	+	?	?	+	+	+
Kung 1996	?	?	?	?	+	+	+
Macchia 2001	?	?	?	?	+	+	+
Prummel 1989	+	?	-	+	+	+	+
Roy 2015	+	?	?	?	+	+	+
Salvi 2015	+	?	+	+	-	+	+
Savino 2014	?	?	?	?	+	+	+
Stamato 2006	+	?	+	+	+	+	+
van Geest 2008	+	+	+	+	-	+	+
Xiaozhen 2016	+	?	?	?	+	+	+

Figura 14 - Resumo do risco de viés de acordo com o julgamento dos autores para cada domínio referente aos estudos incluídos. Fonte: Revman.

4.2.1.1 Geração e Ocultação da Intervenção

Os estudos de Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Kaupinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾ e van Geest 2008⁽⁸³⁾ reportaram adequada geração e ocultação da intervenção, por meio de listas de randomização, blocos de permuta e geração computadorizada de randomização. A ocultação foi realizada por meio de envelopes, fax e escritório externo de estatística. Dessa maneira, esses estudos foram considerados como de baixo risco de viés.

O estudo de Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾ realizou randomização inadequada por meio da data de nascimento (par/ímpar) e, portanto, foi classificado como de alto risco de viés. Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾ e Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾ informaram apenas a geração da intervenção. Assim, foram considerados como baixo risco de viés neste quesito e risco incerto no quesito ocultação.

Os demais estudos não reportaram geração ou ocultação e apresentaram risco incerto de viés nesses dois aspectos.

4.2.1.2. Mascaramento dos Participantes e Investigadores

Os estudos de Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾ e Prummel 1989⁽⁵²⁾ não mascararam os participantes e investigadores e por isso foram classificados como de alto risco de viés.

Os estudos de Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾ e van Geest 2008⁽⁸³⁾ mascararam os participantes e investigadores e nesse quesito foram considerados como de baixo risco de viés.

Os demais estudos não relataram se os participantes foram mascarados e, portanto, foram classificados como risco incerto de viés.

4.2.1.3. Mascaramento dos Avaliadores dos Desfechos

Os desfechos nos estudos de Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾ e van Geest 2008⁽⁸³⁾ foram analisados por avaliadores mascarados. Desta forma, considerados como baixo risco de viés.

Os demais estudos não reportaram como foi feito o mascaramento dos

avaliadores, tendo sido classificado como risco incerto de viés.

4.2.1.4. Controle de Dados Incompletos

Os estudos de Salvi 2015⁽⁵⁷⁾ e van Geest 2008⁽⁸³⁾ apresentaram perdas maiores que 20% e por esse motivo foram classificados como tendo alto risco de viés.

Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾ e Stamato 2006⁽⁵⁸⁾ não apresentaram perdas durante o estudo e, por isso foram considerados como de baixo risco de viés.

Os estudos de Alkawas 2010⁽⁷⁶⁾, Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾, Roy 2015⁽⁸²⁾, Savino 2014⁽⁵⁷⁾ e Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾ registraram perdas inferiores a 20% e, portanto, também foram considerados com baixo risco de viés.

4.2.1.5. Relato Seletivo de Desfechos

Não houve evidência de relato seletivo de desfechos nos estudos. Sendo assim, os estudos foram classificados como de baixo risco de viés.

4.2.1.6. Outros Vieses

Os estudos não apresentaram outros vieses, como por exemplo, conflito de interesse.

4.3. Efeito das intervenções

4.3.1. Corticosteroide IV *versus* corticosteroide oral

Seis estudos compararam Corticosteroide IV *versus* corticosteroide oral (Akarsu 2010⁽⁷⁴⁾, Aktaran 2006⁽⁷⁵⁾, Kahaly 2005⁽⁴⁵⁾, Kauppinen-Makelin 2002⁽⁷⁹⁾, Macchia 2001⁽⁸¹⁾ e Roy 2015⁽⁸²⁾).

4.3.1.1. Desfecho: redução do CAS.

O corticosteroide IV contribuiu para a redução do CAS em comparação ao corticosteroide oral em pacientes com OG (DM -0,64, [IC 95% 1,12 a 0,16]; 6 estudos; $p < 0.0001$ e $I^2 = 75\%$; Análise 1.1. – Figura 15). A alta heterogeneidade

reduz a qualidade da evidência.

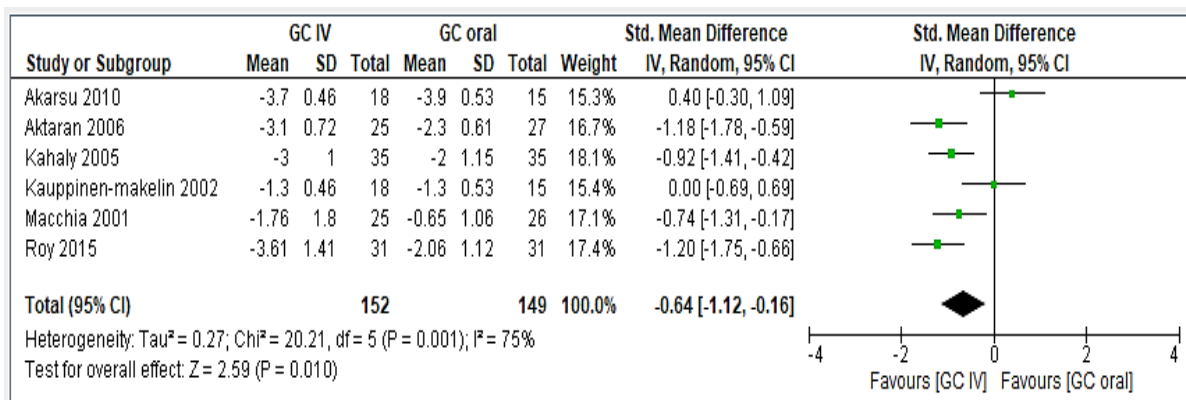


Figura 15: Análise 1.1. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: redução do CAS.

4.3.1.2. Desfecho: taxa de resposta ao tratamento.

O corticosteroide IV induziu melhor taxa de resposta ao tratamento da OG em comparação com o corticosteroide oral (RR 1,49 [IC 95% 1,25 a 1,77], 5 estudos, P < 0,00001, I² = 0%; Análise 1.2, Figura 16).

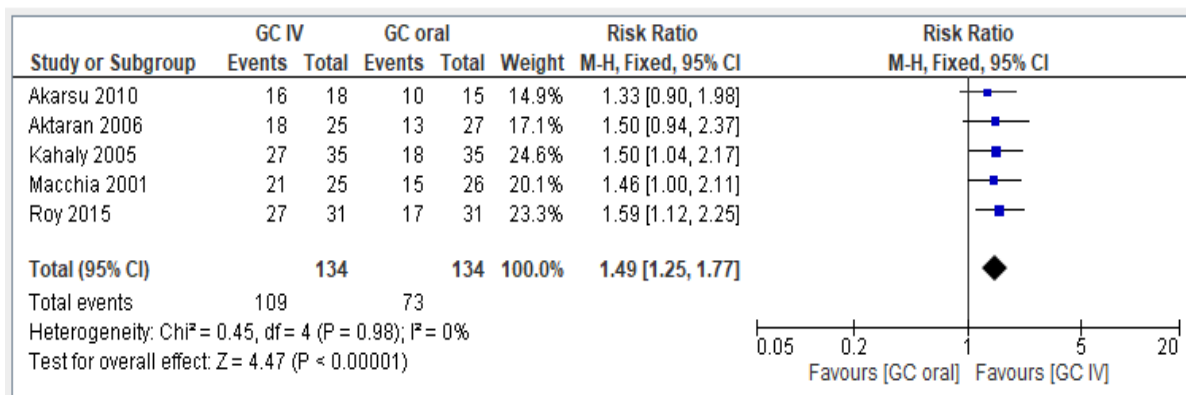


Figura 16: Análise 1.2. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: taxa de resposta ao tratamento.

4.3.1.3. Desfecho: melhora da acuidade visual pós-tratamento.

Os estudos que reportaram este desfecho, avaliaram a melhora da acuidade visual utilizando escalas diferentes e alguns de forma dicotômica (melhora e piora) e outros contínua (acuidade visual média). Não foi possível reunir os dados para confecção da análise.

4.3.1.4. Desfecho: efeitos colaterais sistêmicos.

Houve diferença estatisticamente significativa favorecendo o tratamento com corticosteroide IV quando comparado ao corticosteroide oral quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos (RR 0,58 [IC 95% 0,44 a 0,75], 3 estudos, $P < 0.0001$, $I^2 = 82\%$; Análise 1.3, Figura 17). A alta heterogeneidade dos estudos diminui a estimativa de efeito.

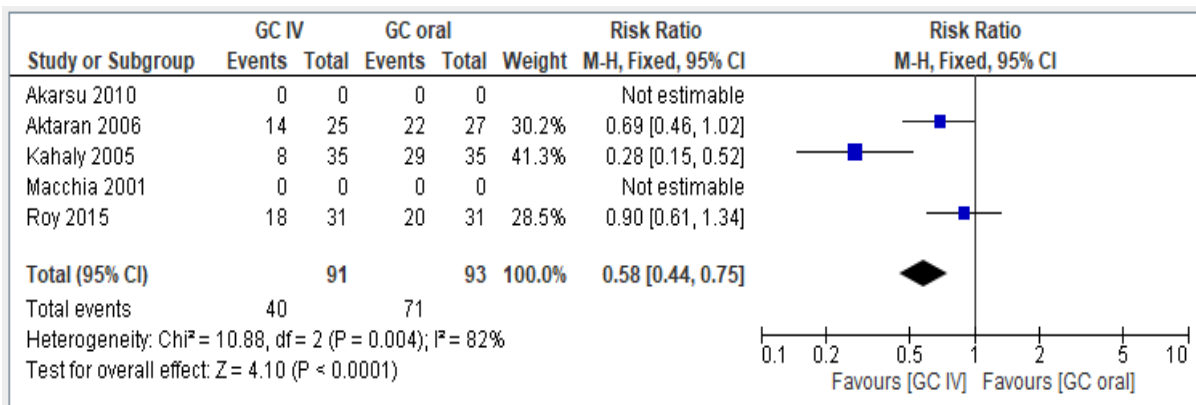


Figura 17. Análise 1.3. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: efeitos colaterais sistêmicos.

4.3.1.5. Diminuição da proptose.

Não houve diferença na diminuição da proptose entre corticosteroide administrado por via IV quando comparado à via oral (MD -0,28 [IC 95% -0,66, 0,09], 5 estudos, $P = 0,14$, $I^2 = 0\%$; Análise 1.4, Figura 18).

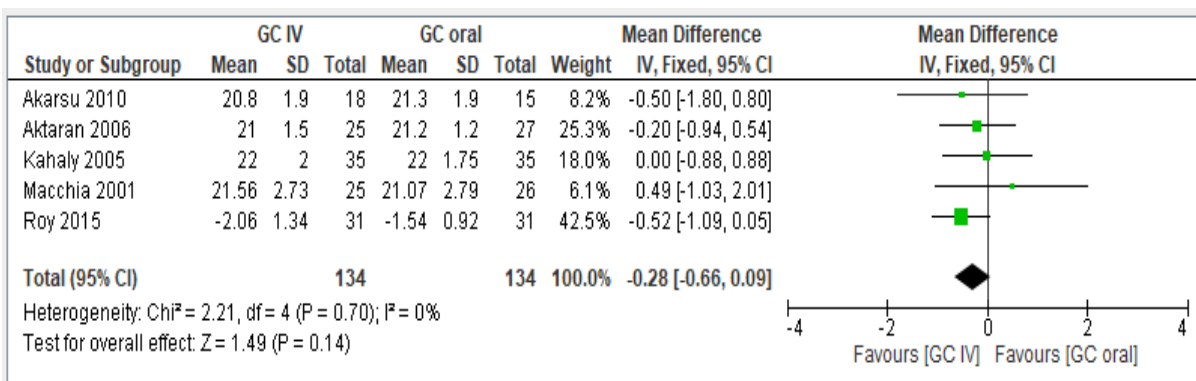


Figura 18: Análise 1.4. Comparação corticosteroide IV versus corticosteroide oral. Desfecho: diminuição da proptose.

4.3.1.6. Desfecho: melhora da diplopia.

Não houve diferença beneficiando nenhum dos tratamentos quando se comparou corticosteroide IV versus via oral, com relação à melhora da diplopia (RR 1,17 [IC 95% 0,81,1,67], 4 estudos, $P = 0.40$ $I^2 = 17\%$; Análise 1.5, Figura 19).

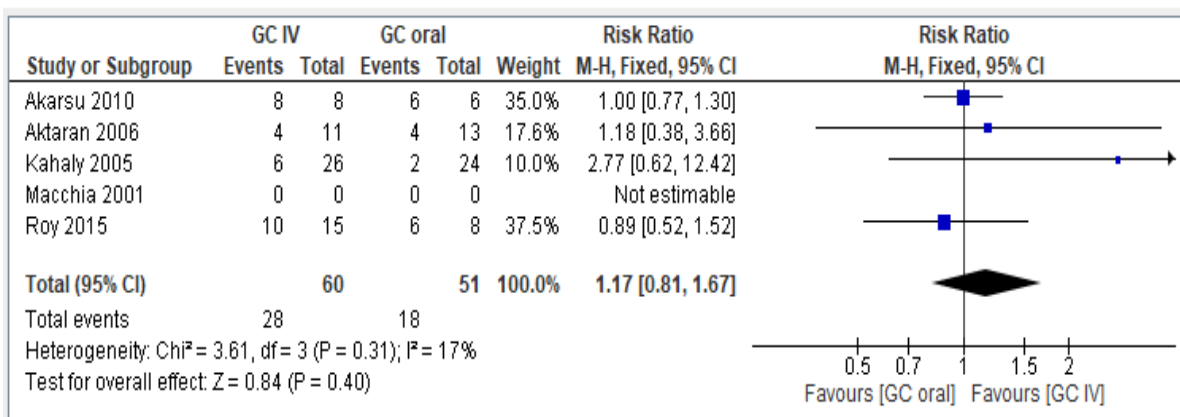


Figura 19: Análise 1.5. Comparação corticosteroide IV *versus* corticosteroide oral. Desfecho: diminuição da diplopia.

4.3.1.7. Desfecho: qualidade de vida.

Não foi possível a realização de uma metanálise neste desfecho pois poucos estudos avaliaram a qualidade de vida e de forma heterogênea.

4.3.1.8. Desfecho: avaliação do custo benefício do tratamento

Nenhum estudo incluído avaliou este desfecho.

4.3.2. Corticosteroide *versus* outras monoterapias

Sete estudos randomizaram os participantes para tratamento com corticosteroide *versus* outras terapias medicamentosas (Xiaozhen 2016⁽⁸⁴⁾, Stamato 2006⁽⁵⁸⁾, Prummel 1989⁽⁵²⁾, Kung 1996⁽⁸⁰⁾, Kahaly 1996⁽⁵⁹⁾, Salvi 2015⁽⁵⁶⁾ e Savino 2014⁽⁵⁷⁾). As monoterapias avaliadas foram, respectivamente: mofetil micofenolato, colchicina, ciclosporina, somatostatina, imunoglobulina, rituximabe sistêmico e rituximabe intraorbitário.

4.3.2.1. Desfecho: melhora do CAS

Alguns estudos avaliaram este desfecho mas faltaram dados, não possibilitando a realização de metanálise.

4.3.2.2. Desfecho: taxa de resposta ao tratamento.

Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta ao tratamento quando se comparou corticosteroide com outras monoterapias (RR 0,89

[IC 95% 0,77 -1,02], 6 estudos, P = 0.09, I² = 70%; Análise 2.1, Figura 20). A alta heterogeneidade reduz a qualidade da evidência.

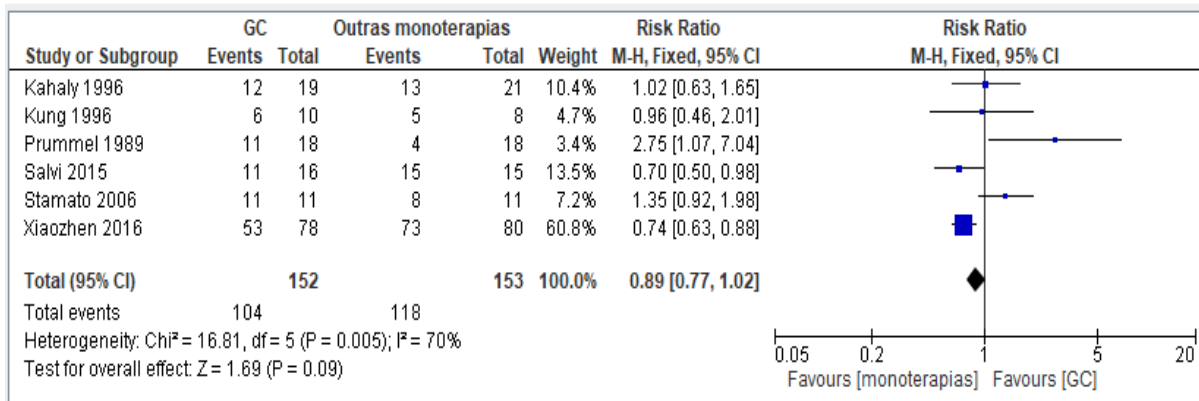


Figura 20: Análise 2.1. Comparação corticosteroide *versus* outras monoterapias. Desfecho: Taxa de resposta ao tratamento.

4.3.2.3. Desfecho: melhora da acuidade visual após o tratamento.

Neste desfecho, os dados foram apresentados de forma heterogênea, não podendo ser compilados.

4.3.2.4. Efeitos colaterais sistêmicos.

Houve diferença estatisticamente significativa favorecendo outras monoterapias quando comparadas ao corticosteroide com relação à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos (RR 2,12 [IC 95% 1,60, 2,81], 6 estudos, P < 0.0001, I² = 92%; Análise 2.2, Figura 21). Houve alta heterogeneidade entre os estudos.

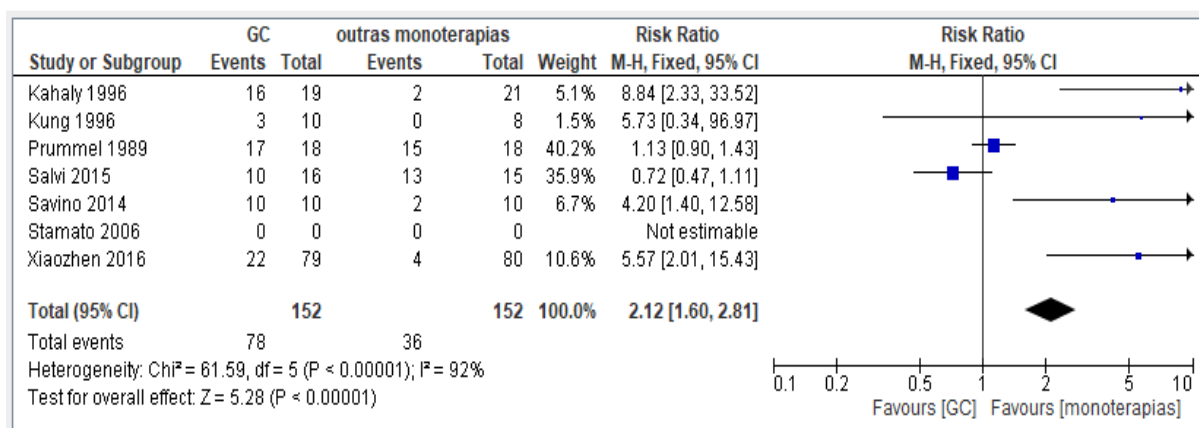


Figura 21. Análise 2.2. Comparação corticosteroide *versus* outras monoterapias. Desfecho: ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos.

4.3.2.5. Desfecho: diminuição da proptose.

O corticosteroide não mostrou benefício quando comparado à outras monoterapias com relação à diminuição da proptose (MD 0,67 [IC 95% -0,06, 1,41], 5 estudos, $P = 0,07$, $I^2 = 0\%$; Análise 2.3, Figura 22).

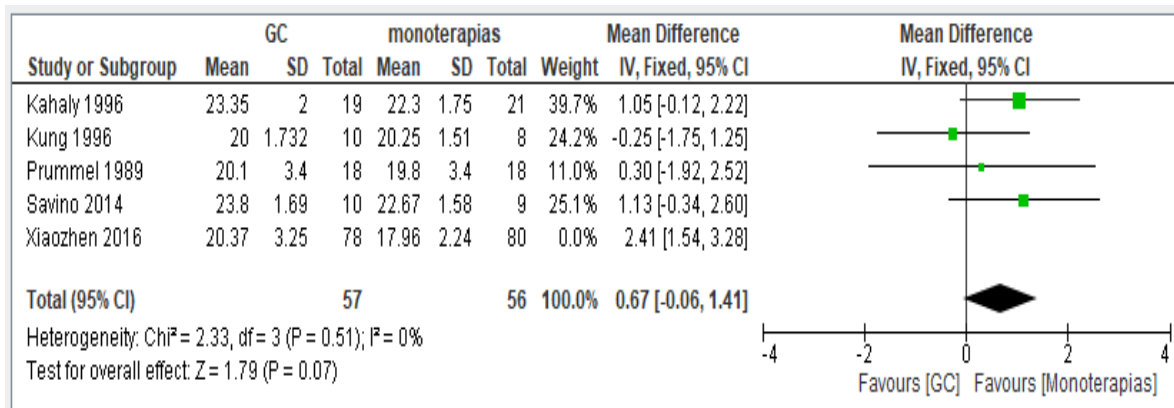


Figura 22: Análise 2.3. Comparação corticosteroide *versus* outras monoterapias. Desfecho: diminuição da proptose.

4.3.2.6. Desfecho: melhora da diplopia

Não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou corticosteroide *versus* outras monoterapias na melhora da diplopia (RR 0,77 [IC 95% 0,56,1,06], 4 estudos, $p = 0,11$, $I^2 = 0\%$; Análise 2.4, Figura 23).

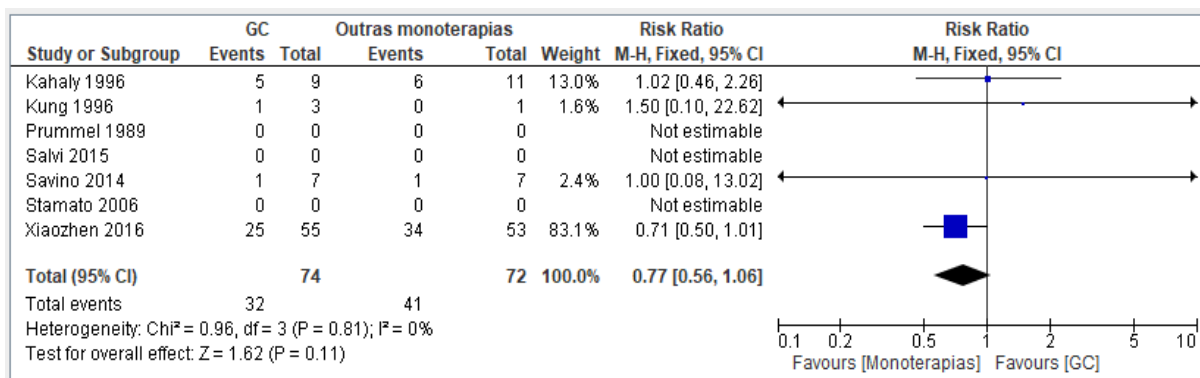


Figura 23: Análise 2.4. Comparação corticosteroide *versus* outras monoterapias. Desfecho: melhora da diplopia.

4.3.2.7. Desfecho: qualidade de vida.

Não foi possível a realização de uma metanálise neste desfecho por falta de dados dos estudos.

4.3.1.8. Desfecho: avaliação do custo benefício do tratamento

Nenhum estudo incluído avaliou este desfecho.

4.3.3. Corticosteroide *versus* combinação de terapias

Dois estudos randomizaram os participantes para tratamento com corticosteroide *versus* combinação de terapias: Kahaly 1986⁽⁷⁷⁾ (corticoide *versus* corticoide + ciclosporina) e Kahaly 2018⁽⁷⁸⁾ (corticoide IV *versus* corticoide IV + mofetil micofenolato). Nesta comparação somente o desfecho diminuição da proptose pode ser analisado.

4.3.3.1 Desfecho: diminuição da proptose.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou corticosteroide *versus* combinação de terapias na diminuição da proptose (MD -0,81 [IC 95% -1,81, 0,20], 2 estudos, $P = 0.07$, $I^2 = 0\%$; Análise 3.1, Figura 24).

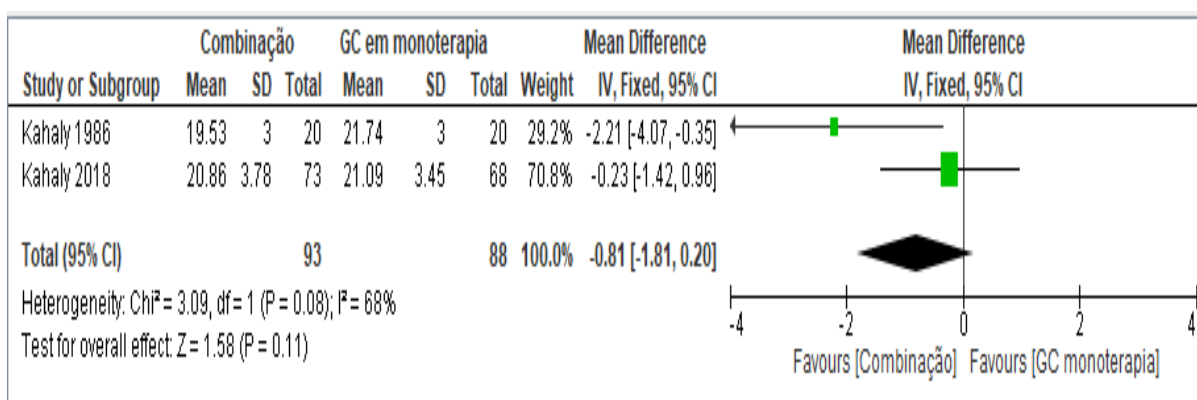


Figura 24. Análise 3.1. Comparação corticosteroide *versus* combinação de terapias. Desfecho: diminuição da proptose.

4.3.4. Comparação corticosteroide IV *versus* rituximabe

Dois estudos randomizaram os participantes para tratamento com corticosteroide *versus* rituximabe (Salvi 2015⁽⁵⁶⁾ e Savino 2014⁽⁵⁷⁾). Nesta comparação, somente o desfecho diminuição da proptose pode ser analisado.

4.3.4.1. Desfecho: diminuição da proptose (2mm ou mais)

Não houve diferença estatística quando se comparou corticoide IV com rituximabe na avaliação da redução da proptose (RR 0,78 [IC 95% 0,52, 1,17], 2 estudos, $P = 0,24$ $I^2 = 88\%$; Análise 4.1, Figura 25).

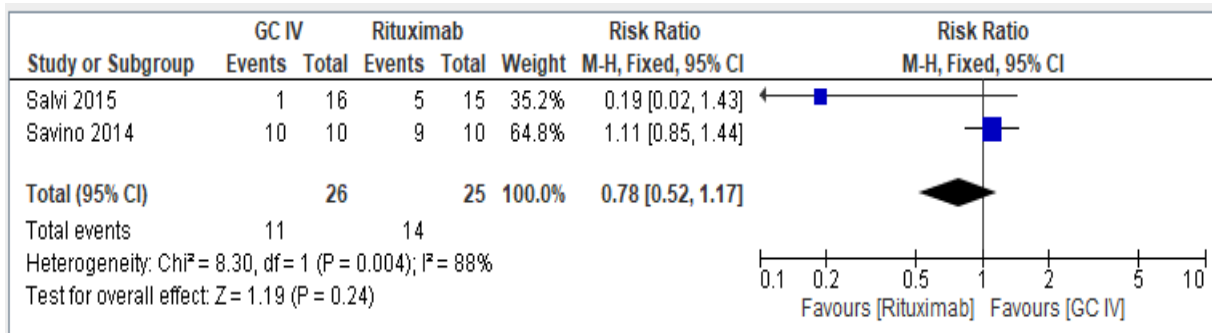


Figura 25. Análise 4.1. Comparação corticosteroide IV versus rituximabe. Desfecho: diminuição da proptose.

4.4. Análise da Qualidade das Evidências (GRADE)

Tabela 3. Sumário dos resultados do GRADE na comparação corticosteroides *versus* outras monoterapias.

Sumário de Resultados:

GC comparado a Outras monoterapias para pacientes com OG

paciente ou população: pacientes com OG

Contexto: OG

Intervenção: GC

Comparação: Outras monoterapias

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com Outras monoterapias	Risco com GC				
Taxa de resposta ao tratamento	771 por 1.000	686 por 1.000 (594 para 787)	RR 0.89 (0.77 para 1.02)	305 (6 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA a,b,c	
Melhora na proptose avaliado com: em mm	A média melhora na proptose variou de 17.96-22.67 mm	A média melhora na proptose no grupo de intervenção foi 0,67 mm mais alto (0,06 menor para 1,41 mais alto)	-	113 (4 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA a,c	
Efeitos colaterais	237 por 1.000	502 por 1.000 (379 para 666)	RR 2.12 (1.60 para 2.81)	304 (6 ECRs) d	⊕○○○ MUITO BAIXA a,b,c	
Melhora da diplopia	569 por 1.000	438 por 1.000 (319 para 604)	RR 0.77 (0.56 para 1.06)	146 (4 ECRs) e	⊕○○○ MUITO BAIXA a,c,f	

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Alguns estudos não reportam ocultação da alocação e um estudo não cegou os participantes

b. Alta heterogeneidade expressa por $I^2 = 70\%$

c. Pequeno tamanho amostral

d. Stamato et al 2006 não reportou dados a respeito de efeitos colaterais portanto o RR referente a este estudo não pode ser estimado

e. Os estudos Prummel 1989, Salvi 2015 e Stamato 2006 foram excluídos pois não reportaram dados a respeito da diplopia

f. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois o IC 95% para efeitos absolutos incluem benefício clinicamente importante e nenhum benefício

Tabela 4. Sumário dos resultados do GRADE na comparação corticosteroides IV *versus* oral para orbitopatia de Graves.

Sumário de Resultados:

GC IV comparado a GC oral para pacientes com OG

paciente ou população: pacientes com OG

Contexto: OG

Intervenção: GC IV

Comparação: GC oral

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com GC oral	Risco com GC IV				
Redução do CAS	-	-	-	268 (5 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA a,b,c	
Taxa de resposta ao tratamento	545 por 1.000	812 por 1.000 (681 para 964)	RR 1.49 (1.25 para 1.77)	268 (5 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA a,c	
Redução da proptose	A média redução da proptose variou de 21.07 a 22.00 mm	A média redução da proptose no grupo de intervenção foi 0,28 mm menor (0,66 menor para 0,09 mais alto)	-	268 (5 ECRs)	⊕⊕○○ BAIXA a,c	
Efeitos colaterais	763 por 1.000	443 por 1.000 (336 para 573)	RR 0.58 (0.44 para 0.75)	184 (3 ECRs) d	⊕○○○ MUITO BAIXA a,b,c	
Melhora na diplopia	353 por 1.000	413 por 1.000 (286 para 589)	RR 1.17 (0.81 para 1.67)	111 (5 ECRs) e	⊕○○○ MUITO BAIXA a,c,f	

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; **SMD:** Standardised mean difference; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Dois estudos não cegaram os participantes

b. Alta heterogeneidade

c. Pequeno tamanho amostral

d. Akarsu 2010 e Macchia 2001 foram excluídos pois não reportaram dados a respeito dos efeitos colaterais

e. Macchia 2001 não reportou dados referentes a diplopia e por isso foi excluído

f. Houve grave limitação relacionada à imprecisão, pois o IC 95% para efeitos absolutos incluem benefício clinicamente importante e nenhum benefício

Discussão

5. DISCUSSÃO

A orbitopatia de Graves se constitui em um grande desafio clínico e terapêutico. O manejo ideal da doença requer uma abordagem coordenada sobre a disfunção tireoidiana e a orbitopatia ⁽⁴¹⁾. A terapia antiinflamatória com glicocorticoides tem sido utilizada na fase ativa da OG de diversas formas e por diferentes vias, com resultados variáveis. O consenso atual do grupo de estudos europeu sobre a OG (EUGOGO) advoga, como primeira escolha, o uso de GC IV nos casos de OG moderados a graves, associado ou não a corticoterapia oral ^(26,41).

Embora eficaz, a terapia intravenosa com GC tem limitações importantes, que incluem custo, necessidade de internação ou supervisão especializada, e o risco de eventos adversos graves, como falência hepática, crise hipertensiva, arritmias e morte ⁽⁴³⁾. A corticoterapia oral, por sua vez, está associada a maior taxa de efeitos colaterais e redução da qualidade de vida dos portadores de OG ^(26,45,78). Dentro deste cenário, o papel das novas terapias na OG, apesar dos resultados promissores, ainda não está esclarecido.

5.1 Resumo dos Resultados

Os resultados desta revisão sistemática demonstraram que o GC IV foi mais eficaz em relação à terapia oral na redução do CAS, na taxa de resposta ao tratamento e na redução dos efeitos colaterais sistêmicos, referendando as recomendações da EUGOGO.

Na comparação GC *versus* outras monoterapias, não houve diferença estatística no desfecho taxa de resposta ao tratamento. No entanto, na metanálise, os resultados individuais de dois estudos mostraram superioridade estatística do MMF (Xiaozhen 2016 ⁽⁸⁴⁾) e do rituximabe (Salvi 2015 ⁽⁵⁶⁾) sobre os GC, indicando uma tendência de mudança na estimativa de efeito destas novas intervenções e a necessidade de novos estudos randomizados para confirmar estes achados.

Outro resultado importante nesta comparação foi a superioridade das terapias alternativas no desfecho efeitos colaterais sistêmicos. Como não houve diferença na taxa de resposta ao tratamento, pode-se considerar a possibilidade de uso destas drogas em pacientes debilitados ou com comorbidades que contraindiquem a corticoterapia.

As comparações envolvendo proptose (GC IV *versus* oral, GC *versus* outras terapias, e GC *versus* tratamentos combinados) não mostraram diferença estatisticamente significativa. Em relação à melhora da diplopia, não houve diferença estatística entre GC IV e oral e entre GC *versus* outras monoterapias.

5.2 Integralidade de busca e aplicabilidade da evidência

Esta revisão seguiu os protocolos padronizados pela Colaboração Cochrane e, devido à estratégia abrangente de busca de dados nas bases eletrônicas e ao contato com especialistas e pesquisadores da área, pode-se confiar que o mapeamento dos ensaios clínicos comparando as intervenções de interesse foi completo. É importante ressaltar que a grande maioria dos estudos incluiu pacientes eutireoideos, sem tratamentos prévios para a OG e em estágio de doença moderado a grave. Sendo assim, deve-se ter cuidado na generalização dos resultados.

Uma característica dos estudos incluídos que deve ser destacada foi a ausência de desfechos relacionados à custo-efetividade e à qualidade de vida após o tratamento, questões importantes e relevantes em termos de saúde pública e que medem o impacto do tratamento numa doença que pode comprometer a auto-estima e a inclusão social dos pacientes. Somente cinco estudos fizeram referência à qualidade de vida, mas não apresentaram os resultados de forma a possibilitar a análise estatística.

Com relação à aplicabilidade da evidência testada, a literatura mostra que o tratamento atual da OG é complexo e que com frequência são necessárias várias estratégias terapêuticas para se alcançar os resultados esperados. A escolha da corticoterapia IV como a melhor opção terapêutica para a OG aguda tem sido ratificada na literatura ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾, porém o uso de drogas alternativas como o rituximabe e o MMF, apesar de limitado pelo custo elevado e acesso restrito, pode ser uma opção viável em casos selecionados de OG ⁽⁵⁶⁾. Metanálise recente colocou também o imunomodulador teprotumumabe como droga promissora, especialmente na redução da proptose, apresentando resultados melhores que a corticotepia ⁽⁹⁰⁾.

Nos países em desenvolvimento, drogas mais acessíveis, como os agentes antioxidantes e antiinflamatórios não hormonais são uma possibilidade

terapêutica viável, pelo baixo custo e disponibilidade ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

As evidências sobre a ação de novos esquemas farmacológicos serão reforçadas em um futuro próximo, com os resultados de ensaios clínicos que estão em andamento e que servirão para atualizar esta revisão. Destacamos um ensaio clínico que está avaliando a eficácia da associação de suplementos antioxidantes com GC e um estudo multicêntrico concluído recentemente, cujos resultados iniciais demonstraram que o teprotumumabe foi mais eficaz do que o placebo na redução da proptose e do CAS em pacientes com OG ativa ⁽⁸⁵⁾.

5.3 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência gerada pelos estudos incluídos nesta revisão abrangeu a análise de risco de viés proposta pela Colaboração Cochrane e dos quesitos do sistema GRADE, que tem sido valorizada por várias instituições internacionais para avaliar a força das recomendações das evidências em saúde.

A qualidade variou de muito baixa a baixa, ou seja, a confiança no efeito estimado é limitada e o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito gerada. O rebaixamento da classificação ocorreu devido principalmente à falhas metodológicas (falta de informações referentes à geração e ocultação da alocação e cegamento de avaliadores e participantes) e à heterogeneidade dos estudos incluídos nas metanálises, que foi considerada alta.

Apesar de os estudos serem similares do ponto de vista metodológico, o pequeno tamanho amostral, as diferenças de padronização na avaliação dos desfechos, principalmente os relacionados à melhora da acuidade visual e CAS, e os diferentes esquemas posológicos das medicações, rebaixaram a qualidade da evidência gerada. Além disso, o agrupamento de diversas terapias heterogêneas no grupo de comparação ao GC durante a confecção das metanálises (pelo número reduzido de estudos incluídos utilizando a mesma droga alternativa), contribuiu para a elevação do índice de heterogeneidade.

Desse modo, a avaliação do GRADE nesta revisão revelou que a força de recomendação das evidências sobre o tratamento da OG deve melhorar, a partir de outros ensaios clínicos mais homogêneos e com maior tamanho amostral.

5.4 Acordos e desacordos com outros estudos

Na literatura, outras revisões avaliaram o tratamento da OG de forma genérica, incluindo todas as modalidades terapêuticas disponíveis⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Em 2003, Abalkhail *et al.*⁽⁸⁶⁾ realizaram uma revisão quantitativa incluindo nove ensaios clínicos randomizados, mas também cinco coortes, que não são estudos de intervenção, mas de análise de fatores de risco. Os resultados relativos à corticoterapia foram semelhantes aos da presente revisão em relação ao desempenho superior do GC IV comparado ao oral, na melhora dos sintomas e no menor índice de efeitos colaterais. Em relação às outras terapias, a análise de Abalkhail *et al.*⁽⁸⁶⁾ foi prejudicada devido à pequena amostragem e à alta heterogeneidade dos estudos.

Em 2009, Stiebel-Kalish *et al.*⁽⁸⁷⁾ publicaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados abordando vários tipos de tratamentos e concluíram que as evidências encontradas demonstravam a eficácia dos corticosteroides na redução do CAS em pacientes com OG moderada a grave e apontavam para uma superioridade estatística da pulsoterapia intravenosa sobre a terapia oral, com menor taxa de eventos adversos.

Shen *et al.*⁽⁸⁹⁾ realizaram uma metanálise comparando rituximabe com outras terapias, e incluíram 4 estudos: 2 deles comparando rituximabe versus corticoide, 1 comparando com terapia radioativa combinada e 1 avaliando rituximabe versus solução salina. Os resultados mostraram superioridade do rituximabe em comparação ao placebo e também ao corticoide, uma tendência que é mantida em nosso estudo.

Em 2018, Tu *et al.*⁽⁸⁸⁾ publicaram a revisão mais recente na literatura comparando corticosteroides com terapias clínicas e radioterapia, com resultados que se sobrepõem ao desta revisão, tais como a superioridade do GC IV em relação ao oral na melhora do CAS e na taxa de resposta ao tratamento, e a ausência de diferença estatística na avaliação de GC *versus* outras monoterapias nos desfechos taxa de resposta ao tratamento e proptose. Com relação à proptose, os resultados deles e os da presente revisão reforçam as evidências de que os corticosteroides não são muito efetivos na melhora deste desfecho.

Esta revisão se diferenciou da de Tu *et al.*⁽⁸⁸⁾ por incluir somente ensaios clínicos randomizados que avaliaram terapias clínicas comparadas aos

corticosteróides e por avaliar desfechos diferentes, como a melhora da diplopia e a segurança do tratamento, pela análise dos efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, pode-se avaliar o efeito da combinação de terapias (ciclosporina + GC *versus* GC e MMF + GC *versus* GC); e do rituximabe sobre a proptose, mostrando que as terapias são equivalentes e que a melhora parece não depender da droga utilizada. Ademais, Tu *et al.*⁽⁸⁸⁾ não utilizaram o sistema GRADE para graduar a qualidade das evidências e a força dos resultados obtidos.

Conclusões

6 CONCLUSÕES

6.1 Conclusões gerais

- O GC IV se mostrou superior quando comparado ao GC oral nos desfechos redução do CAS, taxa de resposta ao tratamento e efeitos colaterais sistêmicos.
- Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta ao tratamento na comparação corticosteroide *versus* outras monoterapias.
- Houve diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos, favorecendo o tratamento com outras monoterapias em comparação aos corticosteróides.
- Não houve diferença estatisticamente significativa na melhora da proptose nas seguintes comparações: GC *versus* outras monoterapias, GC *versus* combinação de terapias, GC IV *versus* oral e GC *versus* rituximabe.
- Não houve superioridade entre GC IV *versus* GC oral e, GC *versus* outras monoterapias na melhora da diplopia.

6.2 Implicações para a prática clínica

O especialista deve escolher o GC IV como primeira opção de tratamento na OG ativa moderada ou severa pela eficácia e segurança em relação ao GC oral. Em casos específicos, onde os efeitos colaterais sistêmicos sejam um ponto de preocupação ou que haja contraindicação formal ao uso dos corticosteroides, há evidências de muito baixa qualidade de que as drogas alternativas tenham eficácia equivalente e sejam mais seguras quanto aos efeitos colaterais. Os indícios de que as drogas mofetil micofenolato e rituximabe possam ser superiores aos corticosteroides quanto à resposta ao tratamento carecem de evidências sólidas. Nos casos em que a diplopia seja o maior problema e haja dificuldade no acesso ou contraindicação ao GC IV, pode-se indicar o tratamento com GC oral, pois para este desfecho as duas vias de administração apresentam respostas semelhantes.

6.3 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Diante da vasta gama de opções terapêuticas disponíveis e da grande heterogeneidade dos tratamentos, são necessários mais ECRs, com cada uma das drogas disponíveis, com qualidade metodológica, desfechos padronizados e tamanho amostral adequado para confirmar e aumentar a força das evidências encontradas nesta revisão.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graves' Disease. American Thyroid Association. Disponível em <https://www.thyroid.org/graves-disease/>.
2. Bahn R. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362(8): 726–38.
3. Filho L, Barros E. *Medicina Interna na Prática Clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2013.
4. Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Sheppard M, Gough S, Franklyn J. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1038-42.
5. Neves C, Alves M, Delgado J, Medina J. Doença de Graves. *Arq de Med*. 2008; 22 (4-5):147-53.
6. Bahn R, Heufelder A. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
7. Davies T F. Pathogenesis of Graves' Disease. [publicação na Web]; 2006. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graves-disease>.
8. Lazarus J. Epidemiology of Graves' orbitopathy and relationship with thyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 26: 273-279.
9. Banga J, Moshkelgosha S, Berchner-Pfannschmidt U, Eckstein A. Modeling Graves' orbitopathy in experimental Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:414-21.
10. Eckstein A, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, *et al*. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9): 3464-70.

11. Bartley G, Fatourechi V, Kardmas E, Jacobsen S, Ilstrup D, Garrity J, Gorman C. The incidence of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1995;121:284-90.
12. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, Lantz M, Berg G, Calissendorf J, *et al.* Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011; 265: 899-905.
13. Bartley, G, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, *et al.* The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J ophthalmol.* 1995; 120(4):511-17.
14. Davies, T. New thinking on the immunology of Graves' disease. *Thyroid Today.* 1992;15:1-11.
15. Lauberg P, Berman D, Bulow-Pedersen I, Andersen S, Carle A. Incidence and clinical presentation of moderate-to-severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2325-32.
16. Enzmann D, Donaldson S, Kriss J. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J comput Assist Tomogr.* 1979;3(6):815-9.
17. Prummel M, Wiersinga WM *et al.* Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.*1993;269(4):518-9.
18. Costenbader K, Karlson E. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus.* 2006;15(11):737-45.
19. Cawood T, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol & Metabol.* 2007;92(1):59-64.
20. Smith T. The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. *Autoimmunity.* 2003;36:409-410.

21. Banga J, Moshkelgosha S, Berchner-Pfannschmidt U, Eckstein A. Modeling Graves' orbitopathy in experimental Graves' disease. *Horm Metab Res.*2015; 47(10): e4.
22. Smith T. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J endocrinol. Invest.* 2010;33:414-21.
23. Kanski J. *Oftalmologia clínica.* 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
24. Yanoff M & Duker J. *Oftalmologia.* 3º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
25. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M and Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med.* 2014;53:353-60.
26. Barrio-barrio J, Sabater A, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria A, Galofré JC. Graves opthalmopathy VISA versus EUGOGO classification, assessment and management. *J ophtalmology.* 2015; 2015: 249125.
27. Maheshwari R and Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophtalmol.* 2012;60(2): 87-93.
28. Kahaly G. Tratamento da Oftalmopatia de Graves. Cap 21, 265-82. In: Villar L *et al.* *Endocrinologia Clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi editora médica e científica Ltda, 2001.
29. Andrade V, Gross J, Maia A. Tratamento do hipertireoidismo doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol 45 n 6. Dez 2001.
30. Bartalena L, Maracocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321:1349-52.
31. Dickinson J, Perros P: Thyroid-Associated orbitopathy: Who and how to treat. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:373-88.
32. Pfeilschifter J, ziegler R: Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol.* 1996;45:477-81.

33. Thornton J, Kelly S, Harrison R, Richard Edwards *et al*: Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2007; 21(9):1135-45.
34. Prummel M, Mourits M, Blank L, Berghout A, Koorn-neef L and Wiersinga M. "Randomized, double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy". *The Lancet*. 1993; 342(8877):949-54.
35. Bartley G, Gorman A. The Mayo Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy (ORGO) Study: Lessons Learned. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*: 2002;18(3):170-172.
36. Prummel M, Terwee C, Gerding M, Baldeschi L, Mourits M, Blank L, *et al*. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:15-20.
37. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Führer D, Eckstein A. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res*. 2017;49:739-747.
38. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: Results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:853-60.
39. Tanda M and Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3857-65.
40. DeGroot LJ, *et al*. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:339-40.
41. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, *et al*: European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-85.

-
42. Rajedram R, Lee RWJ , Potts MJ, Rose GE, Jain R , Olver JM , *et al.* “Protocol for the combined immunosuppression & radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED) trial: a multi-centre, double-masked, factorial randomised controlled trial”. *Trials.* 2008: 9:6.
 43. Stiebel-Kalish H, Robenshtol E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. “Treatment modalities for Graves’ ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis”. *J clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8):2708-16.
 44. Marcocci C, Bartalena L, Tanda M, Manetti L, Dell’Unto E, Rocchi R, *et al.* “Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves’ ophthalmopathy: results of a prospective, single blind, randomized study”. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3562-7.
 45. Kahaly G, Pitz S, Hommel G and Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves’ orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005,90(9):5234–40.
 46. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, Zhang X, *et al.* A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1999-2007.
 47. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, *et al.* Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4454-4463.
 48. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marino M, *et al.* Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *J Endocrinol Invest.* 2017;40:547-53.
 49. Hart R, Kendall-Taylor P, Crombie A *et al.*: Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21(4):328-36.

-
50. Marcocci C, Watt T, Altea M, Rasmussen A, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, *et al.* Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:247-253.
 51. Zang S, Ponto K, Pitz S, Kahaly G. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:876-880.
 52. Prummel M, Mourits A, Berghout *et al.* "Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy". *The New England Journal of Medicine.* 1989;321(20):1353-59.
 53. Perros P, Weightman D, Crombie A, Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol.* 1990;122: 8-12.
 54. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, *et al.* Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): A multicentre, 2x2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:299-309.
 55. Alves M, Neves C, Carvalho D, Medina J. Abordagem da orbitopatia associada à tiroide. *Acta Med Port.* 2011;24:1041-50.
 56. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, *et al.* Efficacy of B-Cell targeted therapy with rituximabe in patients with active moderate to severe Graves' Orbitopathy: A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):422-31.
 57. Savino G, Mandara E, Gari M, Battendieri R, Corsello S, Pontecorvi A. Intraorbital injection of rituximabe versus high dose of systemic glucocorticoids in the treatment of thyroid-associated orbitopathy. *Endocrine.* 2014.48(1): 241-47.
 58. Stamato F, Maciel R, Manso P, Wolosker A, Paiva E, Lopes A, Furlanetto R. "Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone". *Arq Bras Oftalmol.* 2006; 69(6): 811-816.

-
59. Kahaly G, Pitz S, Muller-Forrel W and Hommel G. "Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy". *Clin Experimen Immunol.* 1996;106(2):197-202.
 60. Fernandes L, Mazeto G, Nogueira C. "Eficácia das terapias não convencionais (pentoxifilina e nicotinamida/alopurinol) comparadas a metilprednisolona intravenosa no tratamento da oftalmopatia de Graves". Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, 2013. Tese de doutorado.
 61. Balazs C, Kiss E, Vamos A, Molnar I, Farid NR. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1999-2002.
 62. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE *et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1920-31.
 63. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2011 [citado 30 Mar 2019]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
 64. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
 65. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
 66. Howick J. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence 2009 [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [citado 30 Mar 2019]. Disponível em: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence->
 67. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.

-
68. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-93.
 69. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302.
 70. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
 71. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82.
 72. The GRADEpro Guideline Development Tool – GRADEproGDT. [programa de computador] The Cochrane Collaboration.
 73. The Nordic Cochrane Centre TCC. Review Manager (RevMan) [programa de computador]. Versão 5.3.5. Copenhagen: The Cochrane Collaboration.
 74. Akarsu E, Buyukhatipoglu H, Aktaran S and Kurtul N. Effects of pulse methylprednisolone and oral methylprednisolone treatments on serum levels of oxidative stress markers in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology.* 2011; 74:118-124.
 75. Aktaran S, Akarsu E, Erbag I, Araz M, Okumus S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):45–51.
 76. Alkawas A, Hussein A and Shahien E. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010;38: 692–697.
 77. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Mullert W, Dennebaums R and Beyer J. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in

- treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation* (1986) 16,415-422.
78. Kahaly G, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, *et al.* Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(4):287-298.
79. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, *et al.* High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2002; 80:316–321.
80. Kung A, Michon J, Tai K and Chan F. The effect of somatostatin versus corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1996;6(5):381-4.
81. Macchia P, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G and Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; 24:152-158.
82. Roy A, Dutta D, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Efficacy and safety of low dose oral prednisolone as compared to pulse intravenous methylprednisolone in managing moderate severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;19(3):351-58.
83. Van Geest R, Sasim I, Koppeschaar H, Kalmann R, Stravers S *et al.*, Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur. J. Endocrinol.* 2008;158:229–237.
84. Xiaozhen Y, Xiaoyong B, Xiaohao H, Huanhuan C, Bin L, Jiaqing S, *et al.* Efficacy and safety of Mycophenolate Mofetil in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;86(2):247-255.

-
85. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA *et al.* Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748-1761.
 86. Abalkhail S, Doi S, Al-Shoumer K. The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: a quantitative evaluation. *Med Sci Monit,* 2003;9(11):CR477-83.
 87. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2708–2716.
 88. Tu X, Dong Y, Zhang H e Su Q. Corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: systematic seview and meta-analysis. *Biomed Research International.* 2018; 2:1-9.
 89. Shen W, Lee C, Loh E, Hsieh A, Chen L, Tam K. Efficacy and safety of rituximab for the treatment of Graves' orbitopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2018; (8): 485-581
 90. Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative efficacy of medical treatments for thyroid eye disease. *Journal of Ophtalmology.* 2018.

Apêndice

8. APÊNDICE

Apêndice 1. Formulário de extração de dados de ensaios clínicos

Formulário de extração de dados de ensaios clínicos

ID – autor, ano de publicação:

Ação a ser tomada

O que será perguntado ao autor:

MÉTODO

1. Desenho:
 2. Multicêntrico ou único-centro:
 3. Período do estudo:
 4. Justificativa para o tamanho da amostra:
 5. Geração da alocação:
 6. Ocultação da alocação:
 7. Mascaramento dos participantes e investigadores:
 8. Mascaramento dos avaliadores de desfechos:
 9. Dados dos desfechos incompletos:
 10. Relato seletivo:
 11. Outros vieses:
 12. Análise por intenção de tratar utilizada:
 13. Duração do seguimento:
-

PARTICIPANTES

1. N:
 2. Sexo:
 3. Idade (media):
 4. Cenário do estudo:
 5. Critérios de inclusão:
 6. Critérios de exclusão:
-

INTERVENÇÃO*1. Grupo experimental:*

- 1.1 Dose:
- 1.2 Administração:
- 1.3 Número de vezes por dia:
- 1.4 Duração:

2. Grupo controle:

- 2.1. Dose:
- 2.2. Administração:
- 2.3. Número de vezes por dia:
- 2.4. Duração
- 2.5.

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário:
2. Desfecho secundário:
3. Contínuo ou dicotômico:

NOTAS

Observações

Apêndice 2: Análise de viés dos estudos incluídos

Estudos	Geração de randomização	Ocultação da alocação	Mascaramento dos participantes	Mascaramento dos avaliadores	Dados dos desfechos incompletos	Relato seletivo	Outros vieses
Akarsu 2010	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Relata todos	Não	Não
Aktaran 2006	Razão de 1:1 e blocos de 10	Envelopes selados	Não	Avaliador mascarado	Todos completaram	Não	Não
Alkawas 2010	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	5 em 29, menor que 20%	Não	Não
Kahaly 1986	Ano de nascimento (par/ímpar)	Não reportado	Não reportado	Avaliadores mascarados	Todos completaram	Não	Não
Kahaly 1996	Lista de randomização	Não reportado	Não reportado	Avaliadores mascarados	Todos completaram	Não	Não
Kahaly 2005	Não reportado	Não reportado	Participantes não mascarados	Avaliadores mascarados	Todos completaram	Não	Não
Kahaly 2018	Feito por estatística independente em blocos de 16 e razão de 1:1	Enviado por fax	Não reportado	Avaliador mascarado	141 completaram dos 164 que iniciaram (perda menor que 20%)	Não	Não
Kauppinen-makelin 2002	Razão de 1:1 com blocos de 10	Envelopes selados	Não reportado	Não reportado	Sem perdas	Não	Não
Kung 1996	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Sem perdas	Não	Não
Macchia	Não reportado	Não	Não reportado	Não reportado	3 não completaram de	Não	Não

2001		reportado			51 que iniciaram (menor que 20%)		
Prummel 1989	Lista de randomização	Não reportado	Participantes não mascarados	Avaliadores mascarados	Todos completaram	Não	Não
Roy 2015	Tabela de randomização computadorizada	Não reportado	Não reportado	Não reportado	3 perdas em 65 que iniciaram (menor que 20%)	Não	Não
Salvi 2015	Randomização em blocos de 4	Não reportado	Mascaramento dos participantes	Mascaramento dos avaliadores	Completaram 21 e iniciaram 32 (perda maior que 20%)	Não	Não
Savino 2014	Não reportado	Não reportado	Não reportado	Não reportado	19 completaram 20 iniciaram (perda menor que 20%)	Não	Não
Stamato 2006	Blocos aleatórios de permuta	Não reportado	Mascaramento dos participantes	Mascaramento dos avaliadores	Sem perdas	Não	Não
van Geest 2008	Lista de randomização	Feito por escritório externo (centro de estatística)	Mascaramento dos participantes	Mascaramento dos avaliadores	7 perdas em 16 que iniciaram (perda maior que 20%)	Não	Não
Xiaozhen 2016	Código computadorizado de randomização e códigos de permuta	Não reportado	Não reportado	Não reportado	16 perdas em 174 (menor que 20%)	Não	Não

Apêndice 2: Em amarelo, características relacionadas a risco incerto de viés; em verde: baixo risco de viés, em vermelho: alto risco de viés

Apêndice 3: Características dos estudos incluídos

Akarsu 2010			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: não</p> <p>Cenário: Turquia</p> <p>Período: não reportado</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: não reportado</p> <p>Seguimento: 24 semanas</p>	<p>65 pacientes , 33 com OG divididos em grupo A (18) e B (15), 20 com DG porém sem OG e 15 saudáveis</p> <p>Idade média: A: 28,4 / B: 29,6</p> <p>Sexo: Feminino/ masculino: A: 11/7 B:10/5</p> <p>Critérios de inclusão: OG com CAS de pelo menos 4</p> <p>Critérios de exclusão: Uso de álcool, doença coronariana, diabetes, hipertensão, doença renal ou hepática, uso regular de medicações, uso de antioxidantes, envolvimento corneano, compressão do nervo óptico, OG de mais de 6 meses de duração</p>	<p>A:metilprednisolona IV 0,5g 1x por semana por 6 semanas e após, 0,26g 1x por semana por mais 6 semanas</p> <p>B:metilprednisolona oral 72 mg/dia por 2 semanas e reduzida em 8mg/dia a cada 2 semanas</p>	<p>CAS, proptose, espessura dos músculos extrínsecos oculares, diplopia</p>

Aktaran 2006			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: não</p> <p>Cenário: Turquia</p> <p>Período: 2004 – 2005</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: não reportado</p> <p>Seguimento: 12 semanas</p>	<p>52 pacientes , 27 no grupo do GC oral, 25 no grupo do GC IV</p> <p>Idade média: 41,3 (oral) / 44,3 (IV)</p> <p>Sexo: Homens: 13 (oral) x 11 (IV) / mulheres: 14 (oral) x 14 (IV)</p> <p>Critérios de inclusão: OG moderada a severa, duração menor que 6 meses, eutireoidismo, sem tratamento prévio</p> <p>Critérios de exclusão: Envolvimento corneano, contraindicações ao uso dos corticoides, tratamento prévio</p>	<p>GC IV: 500mg de metiprednisolona em 100ml de soro fisiológico em 30 min infusão 1x por semana por 6 semanas e após 250 mg por mais 6 semanas</p> <p>GC oral: 72 mg/dia por 2 semanas, 64 mg/dia por 2 semanas, 56 mg/dia por 2 semanas e então regredido 8 mg/ semana por 6 semanas</p>	<p>CAS, diplopia, fenda palpebral, proptose, resposta ao tratamento, acuidade visual, PIO, espessura muscular, efeitos colaterais, qualidade de vida, nível de TRAb</p>

Alkawas 2010			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: não</p> <p>Cenário: Egito</p> <p>Período: Agosto / 2006 - dezembro / 2008</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: não reportado</p> <p>Seguimento: 6 meses</p>	<p>29 pacientes , grupo I (15 pacientes) recebeu prednisolona oral e grupo II (14 pacientes), triancinolona intra-orbitária</p> <p>Idade média: 5 pacientes entre 20 e 30 anos, 15 pacientes entre 30 e 40 e 4 pacientes com mais de 40 anos</p> <p>Sexo: 16 mulheres e 8 homens</p> <p>Critérios de inclusão: OG com CAS maior ou igual a 4 com proptose e sem tratamento prévio</p> <p>Critérios de exclusão: contraindicação ao uso do corticoide e sinais de compressão do nervo óptico</p>	<p>Grupo I: prednisolona oral (60 – 100 mg/dia)</p> <p>Grupo II: triancinolona intra-orbitária (20mg em cada órbita semanalmente por 4 semanas)</p>	<p>Inflamação de olhos e anexos, proptose, dor, diplopia, CAS, complicações</p>

Kahaly 1986			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: não</p> <p>Cenário: Alemanha</p> <p>Período: Não reportado</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: não reportado</p> <p>Seguimento: 12 meses</p>	<p>40 pacientes, 20 para receber prednisona e 20 para receber terapia combinada ciclosporina + prednisona</p> <p>Idade média: 44,9 grupo da prednisona e 48,6 grupo combinado</p> <p>Sexo: 18 mulheres e 2 homens no grupo prednisona e 7 mulheres e 3 homens do grupo combinado</p> <p>Crítérios de inclusão: OG nos estágios III a IV</p> <p>Crítérios de exclusão: Mulheres desejando gestação ou em idade fértil, hepatite, cirrose, insuficiência renal, aumento de creatinina, alergia a ciclosporina, alcoolismo</p>	<p>GC oral: iniciado com dose de 50mg (estágio III) ou 100mg (estágio IV) por dia e reduzido 5mg ou 10mg semanalmente (10 semanas de tratamento)</p> <p>Combinado: ciclosporina iniciada com 5-7,5 mg / kg de água corporal e dose tateada avaliando níveis séricos (entre 300 e 700 nível adequado) A prednisona era prescrita de maneira semelhante ao grupo da monoterapia</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, CAS, acuidade visual, proptose, espessamento muscular, efeitos colaterais, avaliação laboratorial</p>

Kahaly 1996			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: não</p> <p>Cenário: Alemanha</p> <p>Período: Não reporta</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: não reportado</p> <p>Seguimento: 40 semanas</p>	<p>40 pacientes , 19 recebendo prednisona oral e 21 imunoglobulina IV</p> <p>Idade: 39 a 61</p> <p>Sexo: Imunoglobulina: 16 mulheres e 5 homens / corticoide: 15 mulheres e 4 homens</p> <p>Crítérios de inclusão: OG com eutireoidismo há pelo menos 2 meses</p> <p>Crítérios de exclusão: Não reporta</p>	<p>prednisona oral: 100mg / dia na primeira semana e então reduzindo 5mg a cada semana (duração 20 semanas)</p> <p>Imunoglobulina IV: 1g por kg agua corporal por dois dias consecutivos e repetido após 3 semanas (por 6 vezes) (duração 18 semanas)</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, área muscular, PIO, proptose, diplopia, acuidade visual, inflamação de olhos e anexos, motilidade ocular, diplopia, efeitos colaterais</p>

Kahaly 2005			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: não</p> <p>Cenário: Alemanha</p> <p>Período: Janeiro / 2001 a junho /2003</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: Não reporta</p> <p>Seguimento: 6 meses</p>	<p>70 pacientes, 35 prednisolona oral e 35 metilprednisolona IV</p> <p>Idade: média 48 (oral) e 52 (IV)</p> <p>Sexo: 24 mulheres e 11 homens (oral) e 25 mulheres e 10 homens (IV)</p> <p>Crterios de inclusão: OG ativa e não previamente tratada</p> <p>Crterios de exclusão: Não reporta</p>	<p>Prednisolona oral: 100mg / dia na primeira semana e então reduzindo 10mg a cada semana (duração de 12 semanas)</p> <p>Metilprednisolona IV: 0,5g 1xpor semana por 6 semanas e então 0,25g 1x por semana por mais 6 semanas</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, CAS, espessamento muscular, proptose, diplopia, acuidade visual, inflamação de olhos e anexos, PIO, neuropatia óptica, níveis séricos de TSH, efeitos colaterais</p>

Kahaly 2018			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Sim</p> <p>Cenário: Dois centros na Alemanha e dois na Itália</p> <p>Período: novembro/2009 a julho/ 2015.</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: sim</p> <p>Seguimento: 36 semanas</p>	<p>164 pacientes (81 para metilprednisolona IV e 83 para metilprednisolona + MMF)</p> <p>Idade: 50,6 (monoterapia) / 52,1 (terapia combinada)</p> <p>Sexo: 64 mulheres (GC IV) / 61 mulheres (GC + MMF)</p> <p>Critérios de inclusão: 18-75 anos, eutireoidismo há 2 meses, CAS entre 3-7, OG ativa, com envolvimento muscular e proptose > 22mm, doença moderada a severa</p> <p>Critérios de exclusão: Tratamento prévio para OG, uso de corticoide nos últimos 3 meses, doença renal crônica, hepatites, malignidades</p>	<p>Metilprednisolona IV: 0,5g 1x por semana por 6 semanas e então 0,25g 1x por semana por mais 6 semanas</p> <p>Metilprednisolona + mofetil micofenolato: Mesmo esquema anterior do corticoide + 1 comprimido de MMF de 360mg 2x ao dia por 24 semanas</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, CAS, fenda palpebral, proptose, diplopia, inflamação de olhos e anexos, motilidade ocular, qualidade de vida, níveis de TRAb</p>

Kauppinenmakelin 2002			
Método	Participantes antes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: Finlândia</p> <p>Período: não reporta</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: não</p> <p>Seguimento: 12 meses</p>	<p>33 pacientes (GC IV 18 e GC oral 15)</p> <p>Idade: (46,4 grupo IV); 46,1 (grupo oral)</p> <p>Sexo: M/H grupo IV: 17/1 ; grupo oral : 14/1</p> <p>Critérios de inclusão: OG de pelo menos 1 ano, CAS no mínimo 3 ou proptose de pelo menos 20mm ou diplopia</p> <p>Critérios de exclusão: Envolvimento corneano ou neuropatia óptica compressiva</p>	<p>Metilprednisolona IV: 500mg em 250ml de soro fisiológico. Após 48h a dose era repetida. Um dia após a segunda dose, iniciado prednisona oral 40mg/dia por 1 semana, na segunda semana 30mg/dia, em seguida 20mg/dia e na última semana 10mg/dia. O esquema acima era repetido 1x, porém com a prednisona oral sendo mantida em 10mg por 4 semanas e então 5mg por mais 1 semana e 5mg em dias alternados por mais 1 semana.</p> <p>Grupo prednisona oral: 60mg/dia, 40mg/dia,</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, CAS, diplopia, proptose, acuidade visual, PIO</p>

		30mg/dia, 20mg/dia, 10mg/dia, Reduzidos a cada duas semanas Após, 5mg/dia por 1 semana e 5mg em dias alternados por 1 semana	
--	--	---	--

Kung 1996			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
Desenho do estudo: ECR Multicêntrico: Não Cenário: Hong Kong Período: não reporta Cálculo do Tamanho amostral: Não Seguimento: 6 meses	18 participantes, 8 para o grupo da somatostatina e 8 para o grupo do GC Idade: (media) SS 38,2 / GC 45,2 Sexo: (M/F): SS (4/4) GC (5/5) Critérios de inclusão: OG moderada a severa, classe 3 e 4 do NOSPECS, eutireoideos há 3 meses Critérios de exclusão: OG severa (5 e 6 NOSPECS foram excluídos do estudo)	SS: subcutâneo, 50ucg de 8/8h por 1 semana, após 100ucg de 8/8h por 1 semana e então 200ucg de 8/8h GC: prednisona 1mg/kg/dia por 4 semanas. Redução de 5mg a cada 2 semanas	Taxa de resposta ao tratamento, abertura palpebral, proptose, diplopia, PIO, acuidade visual, CAS, tamanho do músculo, acometimento do nervo óptico, auto-avaliação: aparência, desconforto, diplopia e visão

Macchia 2001			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
Desenho do estudo: ECR Multicêntrico: Não Cenário: Itália Período: 1992 Cálculo do Tamanho amostral: Não Seguimento: 2 anos	51 participantes 26 para GC oral e 25 para GC IV Idade: (media) 44,57 (oral) / 42,6 (IV) Sexo: (M/F): 5/21 (oral) 6/19 (IV) Critérios de inclusão: OG sem tratamento prévio com eutireoidismo Critérios de exclusão: contraindicação ao uso dos corticoides, sangramento gastrointestinal, infecção viral recente, diabetes	GC oral: prednisona com dose inicial de 60 a 80 mg/dia e redução gradativa em 4-6 meses GC IV: metilprednisolona 1000mg diluído em 250-500ml de soro fisiológico em dois dias consecutivos por semana , por 6 semanas (12 aplicações)	Taxa de resposta ao tratamento, CAS, proptose, efeitos colaterais, inflamação de olhos e anexos, questionário subjetivo

Prummel 1989			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: Holanda</p> <p>Período: 1985-1987</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: Não</p> <p>Seguimento: 52 semanas</p>	<p>36 participantes 18 no grupo da prednisona e 18 no grupo da ciclosporina</p> <p>Idade: (media) 49 (prednisona) / 52 (ciclosporina)</p> <p>Sexo: (M/F): 3/15 (prednisona) e 7/11 ciclosporina</p> <p>Critérios de inclusão: OG eutireoideos há pelo menos 2 meses, sem tratamento prévio</p> <p>Critérios de exclusão: menos de 20 anos ou mais de 70 anos, hipertensão, contraindicação à prednisona ou à ciclosporina</p>	<p>Ciclosporina: dose inicial de 7,5mg por kg de peso (dose fracionada em 2x ao dia), doses posteriores ajustadas de acordo com níveis séricos</p> <p>GC: prednisona na dose de 60mg/dia por 2 semanas, 40mg/dia por 2 semanas, 30mg/dia por 4 semanas, 20 mg/dia por 4 semanas</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, critérios subjetivos, proptose, acuidade visual, espessura muscular, efeitos colaterais</p>

Roy 2015			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: Índia</p> <p>Período: 2010 – 2014</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: sim</p> <p>Seguimento: 12 meses</p>	<p>65 pacientes, 32 para o grupo do GC IV e 33 para o grupo do GC oral</p> <p>Idade: (media) 37,6 (GC IV) / 36,9 (GC oral)</p> <p>Sexo: (M/F): 9/22 (GC IV) e 15/16 (GC oral)</p> <p>Critérios de inclusão: OG moderada a severa sem tratamento prévio, CAS > 2, pacientes com 18-80 anos</p> <p>Critérios de exclusão: Paciente previamente tratado, OG leve ou severa com ameaça visual e acometimento de nervo óptico, hipertensão, diabetes, imunocomprometimento, doença hepática</p>	<p>GC IV: metilprednisolona 0,5g por 3 dias consecutivos em 1 mês, por 4 meses</p> <p>GC oral: prednisolona 1 mg/kg/dia por 6 semanas com redução gradativa da dose</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, proptose, acuidade visual, espessura muscular, efeitos colaterais, CAS, diplopia</p>

Salvi 2015			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: Itália</p> <p>Período: Não reporta</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: Não</p> <p>Seguimento: 76 semanas</p>	<p>31 participantes, 16 para o grupo do GC IV e 15 para o grupo do RTX</p> <p>Idade: (media) 50 (GC IV) / 51,4 (RTX)</p> <p>Sexo: (M/F): 4/12 (GC IV) e 1/14 (RTX)</p> <p>Critérios de inclusão: OG de moderada a severa (CAS de 4 em 10 ou maior, ou 3 em 7 ou maior) em pacientes de 18-75 anos, eutireoideos há pelo menos 6 semanas, tratamento prévio com corticoide era aceito, porém corticoide deveria estar suspenso há pelo menos 3 meses</p> <p>Critérios de exclusão: Contraindicações ao uso das medicações, menos que 18 anos ou mais de 75 anos, tratamento da OG há menos de 3 meses</p>	<p>Rituximabe: 1000mg 2x ao dia e após 2 semanas mais 1 aplicação de 500mg</p> <p>Metilprednisolona IV: 830 mg 1x por semana por 6 semanas e então 415 mg 1x por semana por mais 6 semanas</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, redução do CAS, proptose, abertura palpebral, diplopia, movimentação ocular, questionário de qualidade de vida, reativação da doença, efeitos adversos</p>

Savino 2014			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: Itália</p> <p>Período: Não reporta</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: Não</p> <p>Seguimento: 20 meses</p>	<p>20 participantes, 10 tratados com RTX intraorbitário e 10 tratados com GC IV</p> <p>Idade: (media) 56,7</p> <p>Sexo: (M/F): 7/13</p> <p>Critérios de inclusão: OG de moderada a severa na fase ativa e de aparecimento nos últimos 6 meses, tratada com medicamentos anti-tireoidianos, iodo radioativo ou cirurgia tireoidiana</p> <p>Critérios de exclusão: OG na fase crônica, gestação, aleitamento, doença cardíaca, outras comorbidades, tratamento com GC nos últimos 3 meses</p>	<p>Rituximabe intraorbitário 10mg 1x por semana por 4 semanas</p> <p>GC IV: metilprednisolona 500mg/ semana nas primeiras 6 semanas e então 250mg por semana por mais 6 semanas</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, CAS, proptose, diplopia, linfócitos CD20 e TRAb</p>

Stamato 2006			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
Desenho do estudo: ECR Multicêntrico: Não Cenário: Brasil Período: 1999-2000 Cálculo do Tamanho amostral: Não Seguimento: 3 meses	25 participantes, 12 no grupo da colchicina e 13 no grupo da prednisona oral Idade: (media) 41 Sexo: (M/F): 9/16 Critérios de inclusão: OG de menos de 18 meses de duração, eutireoideos há pelo menos 3 meses Critérios de exclusão: Diabetes, hipertensão arterial, doença hepática ou renal, queixas gastrointestinais, neuropatia óptica	Colchicina: 1,5mg 1x ao dia por 1 mês e então 1,0mg 1x ao dia por mais 2 meses GC: prednisona oral na dose de 0,75mg/kg/dia por 1 mês e regressão da dose por mais 2 meses	Taxa de resposta ao tratamento, CAS e tamanho muscular, faz subgrupo de comparação em fumantes e não fumantes

Van Geest 2008			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: Holanda</p> <p>Período: 2003 - 2005</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: sim</p> <p>Seguimento: 48 semanas</p>	<p>15 participantes, 9 no grupo do GC IV e 6 no grupo do placebo</p> <p>Idade: (media) 50,7 (GC IV) / 44,7 (placebo)</p> <p>Sexo: (M/F): 0/6 (GC IV) e 3/6 (placebo)</p> <p>Critérios de inclusão: OG de moderada a severa sem tratamento prévio, entre 20-80 anos, eutireoideo há pelo menos 3 meses</p> <p>Critérios de exclusão: doença leve, olhos congelados, compressão de nervo óptico, comorbidades graves, contraindicação ao uso do corticoide, tratamento com corticoides há menos de 3 meses</p>	<p>4 ciclos de metilprednisolona IV 500mg ou apenas solvente (placebo) por 3 dias seguidos com um intervalo de 4 semanas entre os ciclos</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, diplopia, CAS, retração palpebral, edema de tecidos moles, efeitos colaterais</p>

Xiaozhen 2016			
Método	Participantes	Intervenção	Desfechos avaliados
<p>Desenho do estudo: ECR</p> <p>Multicêntrico: Não</p> <p>Cenário: China</p> <p>Período: 2018-2014</p> <p>Cálculo do Tamanho amostral: Não</p> <p>Seguimento: 24 semanas</p>	<p>158 participantes, 80 no grupo do MMF e 78 no grupo do GC IV</p> <p>Idade: 40,73 (MMF) e 41,44 (GC)</p> <p>Sexo: (M/F): 27/53 (MMF) e 25/53 (GC)</p> <p>Critérios de inclusão: OG de moderada a severa em pacientes de 16 a 70 anos, CAS de 4 em 10 ou maior, eutireoideos há pelo menos 6 semanas, com progressão nas últimas 8 semanas ou sem melhora nas últimas 24 semanas, sem sinais de doença cardíaca, renal ou hepática</p> <p>Critérios de exclusão: acometimento do nervo óptico, sinais de doença cardíaca, renal ou hepática, melhora recente da doença, contraindicação ao uso das medicações, tratamento para a OG nos últimos 12 meses</p>	<p>Metilprednisolona IV 0,5g por 3 dias seguidos por semana em 2 ciclos semanais. Após, 60mg de prednisona oral 1x ao dia por 8 semanas com redução gradual de 5mg por semana por 14 semanas</p> <p>MMF: 500mg 2x por dia (1000mg/dia) por via oral durante 24 semanas</p>	<p>Taxa de resposta ao tratamento, CAS, proptose, acuidade visual, diplopia, movimentação ocular, acometimento de tecidos moles, dor, retratamento, efeitos adversos</p>