



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

Alisson Lima Andrade

**AVALIAÇÃO DA ORBITOPATIA DE GRAVES POR
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA**

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

Orientadora: Prof^{fa}. Assoc. Eliane Chaves Jorge

**Botucatu
2022**

Alisson Lima Andrade

*AVALIAÇÃO DA ORBITOPATIA DE GRAVES POR
TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA*

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

Orientadora: Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge

Botucatu
2022

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

Andrade, Alisson Lima.

Avaliação da orbitopatia de graves por tomografia de coerência óptica / Alisson Lima Andrade. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Capes: 40101177

1. Oftalmopatia de Graves. 2. Tomografia de coerência óptica. 3. Glândula tireoide. 4. Retina - Doenças.

Palavras-chave: Oftalmopatia associada à tireoide; Orbitopatia de graves; Retina; Tomografia de coerência óptica.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus pelo dom da vida e por todas as bênçãos concedidas pelo meu caminho;

A minha esposa, Priscila, por todo apoio e dedicação nesse projeto e em todos os outros da nossa vida;

Aos meus pais, Marivalda e Miguel, pelos ensinamentos de vida e suporte ao longo de toda minha trajetória;

Aos meus irmãos, Camila e William, pela atenção e carinho durante todas as etapas da vida;

A minha orientadora, Professora Dra. Eliane Chaves Jorge, e ao Professor Dr. Edson Nacib Jorge pela confiança, ensinamentos e presteza na realização deste estudo;

Ao Dr. Mitsuo Hashimoto pela paciência, atenção e disponibilidade ao analisar os exames tomográficos;

Aos meus colegas e amigos da residência em oftalmologia da UNESP - em especial ao Dr. Thiago Faria – pela ajuda durante a realização deste estudo.

Resumo

RESUMO

Andrade AL. Avaliação da orbitopatia de Graves por tomografia de coerência óptica [dissertação]. Botucatu, SP. Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2022.

Introdução: A orbitopatia de Graves (OG) ou oftalmopatia associada à tireoide é uma doença inflamatória autoimune do tecido orbitário, que pode causar perda permanente da visão por neuropatia óptica em 3 a 7% dos pacientes. A tomografia de coerência óptica (OCT), tecnologia de imagem de alta resolução, não invasiva, pode identificar sinais de neuropatia distireoidiana subclínica na camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar e no complexo de células ganglionares da mácula. O diagnóstico precoce de alterações retinianas e do nervo óptico na OG é essencial para prevenir a cegueira pela doença. **Objetivos:** avaliar sinais precoces de neuropatia óptica através da quantificação da espessura da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar (CFNRp) e da espessura central da mácula em indivíduos com e sem orbitopatia de Graves, correlacionando estes parâmetros com a gravidade da doença orbitária. **Casuística e Métodos:** estudo transversal, realizado no período de outubro de 2020 a julho de 2021 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Foram incluídos pacientes com OG em diversos estágios da doença e indivíduos saudáveis que serviram de controle. Os pacientes com OG foram submetidos ao exame oftalmológico completo e classificados quanto à atividade da doença pelo *clinical activity score* (CAS), e à gravidade, pelo critério do *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO). A espessura da CFNR e da mácula foi avaliada por OCT de domínio espectral. **Resultados:** Foram avaliados 45 pacientes (89 olhos) no grupo com OG (GOG) e 29 indivíduos (58 olhos) no grupo controle (GC). Não houve diferença estatística entre os grupos quanto às características demográficas e comorbidades ($p > 0,05\%$). Os valores de exoftalmometria foram maiores no GOG ($p < 0,05\%$). Pelo CAS, 93,3% dos pacientes estavam na fase inativa da OG. Pelo EUGOGO, 27% tinham OG leve, 66% OG moderada a grave e 7% doença muito grave. A análise tomográfica mostrou redução estatisticamente significativa da espessura média da CFNR peripapilar no quadrante temporal, no grupo GOG ($p < 0,05$). No entanto, não houve diferença na análise da espessura peripapilar total (que incluiu os quatro quadrantes). Houve forte associação entre o nível de gravidade e a redução da espessura da CFNR peripapilar ($p < 0,001$), com exceção do quadrante nasal, onde a redução não foi estatisticamente significativa. A avaliação da região macular não mostrou diferenças entre os grupos e a correlação com a gravidade, mostrou redução gradual da espessura nos estágios mais avançados, porém sem relevância estatística. **Conclusões:** Estes resultados sugerem que a OCT pode ser uma ferramenta útil na detecção de alterações precoces na CFNR peripapilar em pacientes com OG, mesmo quando a neuropatia ainda não é detectável clinicamente, e a redução mais acentuada é identificada em indivíduos mais graves. **Palavras-chave:** orbitopatia de Graves; glândula tireoide, tomografia de coerência óptica; retina.

Abstract

ABSTRACT

Andrade AL. Evaluation of Graves' orbitopathy by optical coherence tomography [dissertation]. Botucatu, SP. Botucatu Medical School, Paulista State University; 2022

Background: Graves' orbitopathy (GO) or thyroid-associated ophthalmopathy is an autoimmune inflammatory disease of the orbital tissue, which can cause permanent vision loss due to optic neuropathy in 3 to 7% of patients. Optical coherence tomography (OCT), a high-resolution, non-invasive imaging technology, can identify subclinical dysthyroid neuropathy in the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and the macular ganglion cell complex. Early diagnosis of retinal and optic nerve changes in GO is essential to prevent blindness from the disease. **Objectives:** To evaluate early signs of optic neuropathy through peripapillary RNFL and macular region thickness measurement in patients with and without GO and to correlate these parameters with the severity of the orbital disease. **Methods:** A cross-sectional study was carried out from October 2020 to July 2021 at the Clinical Hospital of Botucatu Medical School (HCFMB). Patients with GO at different stages of the disease and healthy individuals who served as controls were included. Patients with GO underwent a complete ophthalmological examination and were classified as to disease activity by the clinical activity score (CAS) and severity, by the criteria of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). RNFL and macula thickness were assessed by spectral-domain OCT. **Results:** 45 patients (89 eyes) in the GO group (GOG) and 29 subjects (58 eyes) in the control group (CG) were evaluated. There was no statistical difference between the groups regarding demographic characteristics and comorbidities ($p>0.05\%$). Exophthalmometry values were higher in GOG ($p<0.05\%$). According to CAS, 93.3% of patients were in the inactive phase of GO. According to EUGOGO, 27% had mild GO, 66% had moderate to severe GO, and 7% had very severe disease. Tomographic analysis showed a statistically significant reduction in the mean peripapillary RNFL thickness in the temporal quadrant in the GOG group ($p<0.05$). However, there was no difference in the analysis of total peripapillary thickness (which included the four quadrants). There was a strong association between the severity level and the reduction in peripapillary RNFL thickness ($p<0.001$), except in the nasal quadrant, where the decline was not statistically significant. The evaluation of the macular region showed no differences between the groups, and the correlation with severity showed a gradual reduction in thickness in the most advanced stages but without statistical relevance. **Conclusions:** These results suggest that OCT can be a valuable tool in detecting early changes in peripapillary RNFL in patients with GO, even when neuropathy is not yet clinically detectable. Furthermore, a more critical reduction was seen in severe forms of orbital disease.

Keywords: Graves' orbitopathy, thyroid, optical coherence tomography, retina.

Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1.	Fisiopatologia da Orbitopatia de Graves.	19
Figura 2.	Orbitopatia de Graves.	20
Figura 3.	Tomografia de Coerência Óptica (SD-OCT) normal da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar.	24

Lista de Tabelas e Quadros

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1.	Escore de atividade clínica da OG.	21
Quadro 2.	Classificação de gravidade da OG – EUGOGO.	22
Tabela 1.	Caraterísticas demográficas e comorbidades dos 74 indivíduos incluídos no estudo.	35
Tabela 2.	Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) nos grupos estudados.	35
Tabela 3.	Variáveis clínicas comparadas entre os grupos GOG e GC.	36
Tabela 4.	Valores de espessura média macular no subcampo central e da camada de fibras nervosas (CFNR) peripapilar total e por quadrantes, no grupo com orbitopatia de Graves (GOG) e controle (GC).	37
Tabela 5.	Valores de espessura média macular no subcampo central e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar total e por quadrantes, no grupo GOG, de acordo com grau de gravidade.	38

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

Anti-Tg	Anti-tireoglobulina
Anti-TPO	Anti-peroxidase tireoidea
Anti-TRAb	Anticorpo anti-receptor de TSH
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CFNRp	Camada de fibras nervosas da retina peripapilar
DG	Doença de Graves
DP	Desvio padrão
EDI	<i>Enhanced Depth Imaging</i>
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EUGOGO	<i>European Group on Graves' orbitopathy</i>
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GAG	Glicosaminoglicanos
GC	Grupo Controle
GOG	Grupo Orbitopatia de Graves
HCFMB	Hospital das Clínicas de Botucatu
<i>IGF-1</i>	<i>Insulin growth-factor tipo 1</i>
<i>Inc.</i>	<i>Incorporation</i>
LogMAR	Logaritmo do menor ângulo de resolução visual
Ltda.	Limitada
MAVC	Melhor acuidade visual corrigida
µm	Micrômetros
OCT	Tomografia de coerência óptica
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
OG	Orbitopatia de Graves
p-valor	Probabilidade de significância
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i>
SD	<i>Spectral domain</i>
SS	<i>Swept Source</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TD	<i>Time-domain</i>
Trab	<i>Thyrotropin receptor autoantibody</i>
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
VISA	Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance,

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Doença de Graves	17
1.2. Orbitopatia de Graves	18
1.2.1. Neuropatia óptica na Orbitopatia de Graves	22
1.2.2. Tomografia de coerência óptica na Orbitopatia de Graves	23
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivos	27
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	28
3.1. Tipo de Estudo	29
3.2. Local do Estudo	29
3.3. Análise Ética	29
3.4. População de Estudo e Critérios de Inclusão	29
3.5. Critérios de Exclusão	30
3.6. Avaliação Clínica	30
3.7. Avaliação Tomográfica (OCT)	31
3.8. Desfechos Avaliados	31
3.9. Análise Estatística	32
4. RESULTADOS	33
4.1. Caracterização geral da amostra	34
4.2. Avaliação Clínica	34
4.3. Avaliação Tomográfica (OCT)	36
5. DISCUSSÃO	39
5.1 Avaliação tomográfica da região peripapilar	40
5.2. Avaliação tomográfica da região macular	42
5.3. Limitações do Estudo e Aplicabilidade dos Resultados	42
6. CONCLUSÕES	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
8. ANEXOS	52
8.1. Anexo I	53
8.2. Anexo II	56

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Graves

A doença de Graves (DG), é uma desordem de etiologia autoimune, responsável por 80% dos casos de hipertireoidismo e que atinge 40 em cada 100.000 pessoas ao ano. A DG, originalmente descrita pelo médico irlandês Robert James Graves em 1835, é mais prevalente em caucasianos e cerca de cinco a dez vezes mais frequente em mulheres, ocorrendo predominantemente na faixa etária de 30 a 60 anos.^{1,2}

A fisiopatologia da DG envolve a perda de auto tolerância do organismo aos antígenos da glândula tireoide, estes são fagocitados pelas células apresentadoras de antígeno e apresentadas para as células T que desencadeiam uma resposta celular e humoral determinando a produção de anticorpos, como o *Thyrotropin receptor autoantibody* (TRAb) - anti-receptor de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). Os anticorpos TRAb possuem diferentes perfis como estimulador, inibidor e neutro em relação ao efeito causado ao seu acoplamento ao receptor para TSH, assim a ligação do TRAb estimulador promove a hiper estimulação das células endoteliais foliculares, e conseqüentemente causa aumento da produção dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), e por consequência, a inibição do TSH no eixo central.^{1,2,3}

A DG cursa com duas fases distintas – uma fase ativa inicial que progride para uma fase inativa. A fase ativa da DG está associada ao aumento de linfócitos T, com predomínio da resposta tipo Th1, e à produção de citocinas inflamatórias, como a CXCL10, CXCL9 e CXCL11. Já na fase inativa há predomínio da resposta imunológica do tipo Th2 associada a uma redução do processo inflamatório e atenuação da apresentação clínica.^{1,4}

A apresentação clínica da DG varia da forma assintomática ou levemente sintomática, com alterações laboratoriais, à forma tireotóxica extremamente sintomática, e por isso, de rápida detecção. Os principais sinais e sintomas são bócio, tremores, febre, perda ponderal, hipersensibilidade ao calor, hipertensão arterial, irritabilidade, palpitações, fibrilação atrial e fadiga.¹

Os sinais clínicos da DG podem ser compartilhados com outras formas de tireotoxicose, porém, as alterações extratireoidianas características da doença -

dermopatia infiltrativa, acropatia e a oftalmopatia ou orbitopatia - ajudam no diagnóstico diferencial.^{1,2}

O diagnóstico da DG se baseia em achados clínicos e laboratoriais, como a identificação dos anticorpos TRAb, elevação dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) e a redução dos níveis séricos de TSH, que tem alta acurácia e pode ser utilizado como exame de triagem.⁵ Na fase aguda da DG, os autoanticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) e anti-tireoperoxidase (anti-TPO) estão presentes em títulos baixos, e o TRAb, produzido pelos linfócitos B, é um marcador do envolvimento orbitário.⁴

1.2. Orbitopatia de Graves

A orbitopatia de Graves (OG) ou orbitopatia distireoidiana é uma doença autoimune capaz de causar importantes alterações estéticas e visuais. Ela afeta 1,9 indivíduos a cada 10.000 por ano, o que corresponde a 30 a 50% dos pacientes com doença de Graves. A orbitopatia pode se manifestar antes da DG em 20% dos indivíduos, concomitantemente em 40%, ou algum tempo depois da manifestação sistêmica em outros 40%, inclusive como forma dissociada da doença. Assim, nem todos os pacientes com orbitopatia apresentarão aumento dos níveis de T3 e T4 ao diagnóstico, sendo considerados, portanto, eutireoidianos.^{1,2,5-7}

Os principais fatores de risco para OG são gênero feminino, etnia caucasiana, tabagismo, altos níveis de TRAb, terapia com iodo radioativo e história prévia de trauma orbitário.^{2,5}

A orbitopatia de Graves é caracterizada por uma fase inicial inflamatória ou ativa, que dura entre um e três anos, seguida de uma forma inativa mais prolongada e que gradativamente melhora os sinais inflamatórios, porém com frequentes sequelas funcionais, podendo apresentar recorrências. O processo inflamatório orbitário na OG se dá pela ação das imunoglobulinas contra o receptor de TSH (TRAb), que se ligam a receptores TSH, presentes naturalmente nos fibroblastos orbitários, porém super expressados nos pacientes com hipertireoidismo. Assim ocorre o início da cascata inflamatória com ativação de linfócitos T, B e fibrócitos CD34+ oriundos da medula óssea.^{8,9}

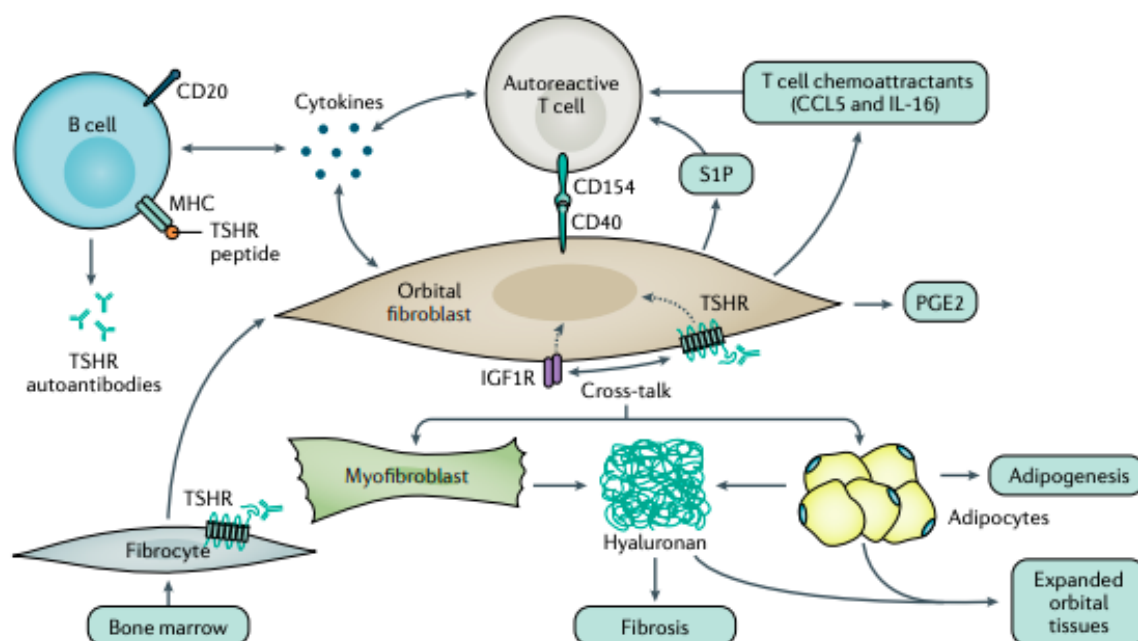


Figura 1. Fisiopatologia da Orbitopatia de Graves. Ativação dos fibroblastos orbitários levando a sua conversão em neoadipócitos e miofibroblastos com consequente produção de hialuronato e glicosaminoglicanos. Fonte: Davies, 2020.²

Este processo gera um microambiente rico em diversas citocinas inflamatórias como o TNF-alfa, IL-6 e IL-1beta, que promovem a diferenciação dos fibroblastos em neoadipócitos e miofibroblastos. O *pool* de citocinas também estimula a deposição de glicosaminoglicanos (GAG) e ácido hialurônico promovendo edema intersticial na cavidade orbitária e aumento do volume orbitário, levando a sintomas compressivos por efeito de massa (Figura 1).^{8,9}

Um coadjuvante importante do processo inflamatório da OG é o *insulin growth-factor tipo 1* (IGF-1), que possui também super expressão do seu receptor nos fibroblastos orbitários. Estudos recentes mostraram que o bloqueio do IGF-1 auxilia na melhora da proptose, um dos principais sinais da OG.^{10,11} Outros efeitos do processo inflamatório orbitário são o aumento do conteúdo adiposo retro ocular devido à conversão dos fibroblastos em neoadipócitos, que leva à compressão do globo ocular, e ao remodelamento das fibras musculares que pode causar fibrose tecidual e alteração da motricidade ocular extrínseca, principalmente do músculo reto inferior e reto medial.^{11,12}

Em função do espessamento muscular, muitos pacientes com OG desenvolvem estrabismo restritivo e diplopia, e cerca de 5% deles evoluem com neuropatia óptica por variados mecanismos como a compressão do nervo óptico no

ápice da órbita.^{10,13} Outra alteração muscular muito frequente é a fibrose do tendão do músculo levantador da pálpebra superior levando a algum grau de retração palpebral presente em cerca de 90% dos pacientes com OG.¹⁴

A apresentação clínica da OG é tipicamente bilateral, porém assimétrica e clinicamente leve na maioria dos casos. Os sintomas e sinais oculares são variáveis: sensação de corpo estranho, lacrimejamento, embaçamento visual, proptose, edema periorbital, estrabismo, diplopia e perda visual. O grau de proptose varia de acordo com o nível de espessamento dos músculos extrínsecos oculares, da fibrose retro ocular e do componente adiposo orbitário (Figura 2).^{1,15}



Figura 2. Orbitopatia de Graves. A, observa-se proptose bilateral assimétrica e retração palpebral. B, tomografia computadorizada exibindo espessamento de músculos retos mediais de forma assimétrica sem acometimento de tendão muscular, e aumento do conteúdo adiposo orbitário. Fonte: Dolman 2018.¹⁵

A diversidade de sinais e sintomas clínicos da OG tornou necessário o desenvolvimento de sistemas de classificação clínica. Dessa forma, em 1989 Mourits *et al.* desenvolveram o *Clinical Activity Score* (CAS), posteriormente modificado, com o objetivo de distinguir a doença ativa da inativa por meio da detecção de sinais e sintomas como: dor, hiperemia ocular, edema conjuntival ou palpebral, alteração caruncular, proptose, redução da mobilidade ocular e redução da acuidade visual.^{11,16}

A classificação CAS é baseada nos sinais inflamatórios e um ponto é fornecido para cada critério. Assim se o escore CAS for < 3 , tem-se doença inativa, e se for ≥ 3 , classifica-se a doença como ativa após a primeira avaliação (avaliados os sete critérios iniciais). Nas avaliações subsequentes, os critérios de 8 a 10 estimam a evolução clínica, e assim considera-se a OG ativa se o CAS ≥ 4 pontos (Quadro 1).¹⁷

Clinical Activity Score (CAS)	
Dor	1. Dor ocular espontânea 2. Dor ocular à movimentação
Hiperemia	3. Eritema palpebral 4. Hiperemia conjuntival (pela doença ativa)
Edema	5. Edema palpebral 6. Quemose 7. Inflamação caruncular ou da prega semilunar
Após acompanhamento entre 1-3 meses: critérios até 10	
Função prejudicada	8. Redução das versões $\geq 8^\circ$ 9. Redução da acuidade visual em ≥ 1 linha (tabela de Snellen)
Proptose	10. Aumento da proptose em ≥ 2 mm

Quadro 1. Escore de atividade clínica da OG. Fonte: Adaptado de Bartalena *et al.*, 2021.¹⁷

Outros escores também foram desenvolvidos para estratificar a atividade e a gravidade da OG e guiar o tratamento, como o VISA (*Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance*), o NO-SPECS, cujo nome representa um acrônimo formado pelas letras iniciais dos aspectos avaliados, sendo N: *No signs*, O: *Only symptoms*, S: *Soft tissue*, P: *Proptosis*, E: *Extraocular muscle involvement*, C: *Corneal involvement*, S: *Sight loss*; e o EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*) (Quadro 2).

Pelo critério do EUGOGO, pacientes com doença leve tem pouco impacto na qualidade de vida e não necessitam de tratamento imediato. Já os com doença moderada a grave e muito grave, devem ser tratados. A classificação da atividade e gravidade da orbitopatia permite identificar precocemente os pacientes com maior risco de complicações e perda visual.^{11,16-17}

EUGOGO – Classificação de Gravidade	
Leve	Quando há um ou mais: - Retração palpebral discreta (< 2 mm) - Envolvimento leve dos tecidos moles - Exoftalmia < 3 mm (acima dos valores normais) - Diplopia transitória ou ausente - Exposição corneana com boa resposta a lubrificantes
Moderado a grave	Quando há um ou mais: - Retração palpebral (> 2mm) - Envolvimento moderado ou grave dos tecidos moles - Exoftalmia ≥ 3mm (acima dos valores normais) - Diplopia constante ou intermitente
Muito grave - Ameaça à visão	- Presença de neuropatia ou perfuração corneana devido a exposição corneana grave, subluxação do globo ocular, “olho congelado”, dobras de coróide.

Quadro 2. Classificação de gravidade da OG - EUGOGO. Fonte: Adaptado de Bartalena *et al.*, 2021.¹⁷

1.2.1. Neuropatia óptica na Orbitopatia de Graves

A neuropatia óptica ou neuropatia distireoidiana é uma importante complicação da OG, que pode resultar em comprometimento visual grave e permanente, se não tratada precocemente. Estudos mostraram a associação entre o aumento de volume dos músculos oculares extrínsecos no ápice da órbita e do tecido adiposo retro ocular, e a neuropatia óptica.^{5,18,19} O espessamento muscular na OG pode variar desde um incremento mínimo, até enorme alargamento de todos os músculos, especialmente os retos medial e inferior.^{12,20}

A compressão mecânica e a falta de mobilidade do conteúdo orbital devido à forte fixação do tecido conjuntivo às paredes ósseas causam diminuição do fluxo sanguíneo na coróide, retina e nervo óptico, pelo aumento da pressão venosa e resistência ao fluxo arterial. Com o agravamento da compressão, podem aparecer sintomas visuais, como a discromatopsia, escotomas e redução na acuidade visual, que podem ser permanentes.²¹⁻²³

O processo inflamatório gerado pela doença de Graves também pode estar relacionado às alterações de fluxo microvascular na coróide e retina e, portanto, contribuir para o aparecimento da neuropatia óptica. Estudo de Chu *et al.* mostrou concentrações elevadas de endotelina-1, um peptídeo vasoconstritor, nos pacientes com hipertireoidismo que pode explicar as alterações microvasculares nesse grupo.

A neuropatia óptica pode ser diagnosticada por meio de exames como a campimetria, avaliação do sentido cromático e da sensibilidade ao contraste.^{16,19,26,27} A acuidade visual não é considerada um exame sensível para a detecção da neuropatia óptica da OG, pois frequentemente se encontra normal mesmo em níveis moderados ou graves da doença.¹⁶ A avaliação de imagens da órbita pode auxiliar na elucidação diagnóstica em casos difíceis e na identificação de indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento da neuropatia por OG.²⁸

Dessa forma, os principais exames de imagem utilizados para avaliação da OG são a tomografia computadorizada (TC), e a ressonância magnética com o objetivo de estudar o envolvimento muscular e do tecido adiposo orbitário.²⁹ Entretanto, dentre os exames de imagem específicos da oftalmologia, a tomografia de coerência óptica (OCT) vem sendo amplamente utilizado para avaliação de alterações no nervo óptico e retina, e pode identificar os primeiros sinais de neuropatia na OG, mesmo em pacientes ainda assintomáticos.

1.2.2. Tomografia de Coerência óptica (OCT) na Orbitopatia de Graves

A tomografia de coerência óptica é um exame de imagem de alta resolução, não invasivo e de não contato, que permite a análise de estruturas anatômicas da retina, especialmente disco óptico, mácula, camada de células ganglionares da retina, camada de fibras nervosas peripapilar e coróide.¹⁸ A OCT baseia-se no princípio da interferometria de baixa coerência, no qual uma luz infravermelha é emitida ao tecido vivo e a um espelho de referência e retorna a um interferômetro, que combina os feixes, permitindo ao sistema operacional a tradução em imagens.³⁰ As imagens obtidas pelo OCT são similares a cortes histológicos e permitem a mensuração da espessura das estruturas analisadas (Figura 3).

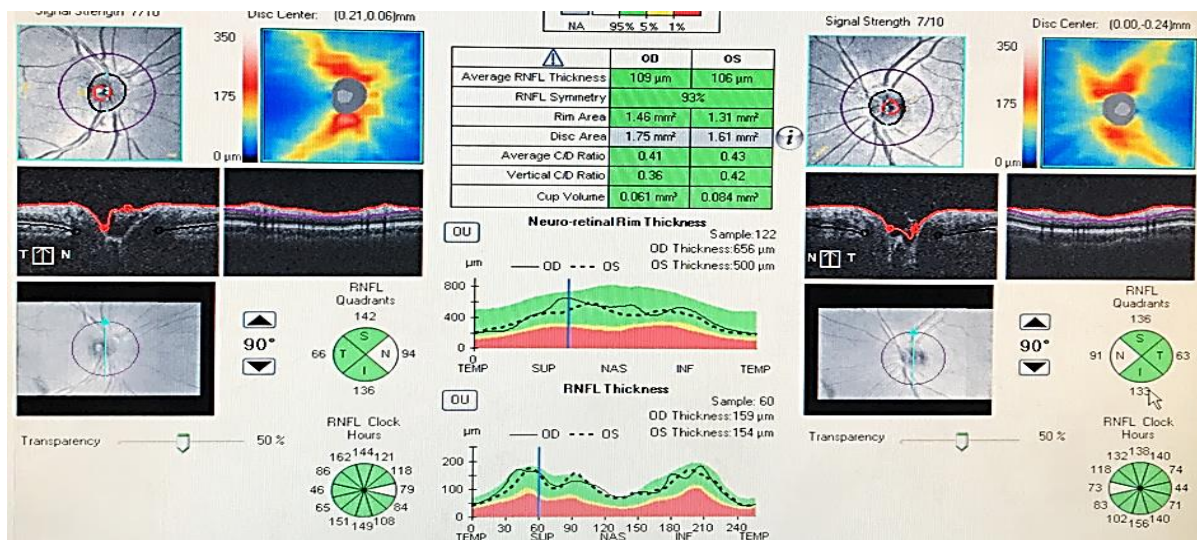


Figura 3. Tomografia de Coerência Óptica (SD-OCT) normal da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar (Fonte: arquivo pessoal).

Cada tomógrafo utiliza diferentes métodos de avaliação da retina e nervo óptico, porém todos utilizam um banco de dados com imagens de indivíduos normais que serve de comparação com os dados encontrados. É possível a tradução dos dados em imagens por cores que demonstram a densidade da camada de fibras nervosas, e os dados podem ser divididos em quadrantes (90 graus) ou secções de 30 graus (Figura 3).

O desenvolvimento de técnicas de detecção de alta velocidade, como a de domínio espectral (*Spectral-Domain* OCT), melhorou o desempenho da imagem obtida pelo aparelho, com informações mais detalhadas sobre a morfologia intrarretiniana, em comparação às da primeira geração de aparelhos, que utilizavam a técnica *Time Domain* (TD-OCT), principalmente ao permitir um aumento da frequência de scans - cerca de 100.000 scans por segundo.

Outros métodos foram desenvolvidos recentemente para aprimorar e medir estruturas mais profundas, como a coróide. Esses métodos incluem a técnica de *Enhanced Depth Imaging* (EDI), que utiliza a tecnologia SD-OCT, e a nova geração de fonte de varredura *Swept Source* (SS-OCT), que emite um comprimento de onda de 1050 nm e tem uma taxa de scans maior que o do SD-OCT.³⁰

Estudos recentes têm demonstrado que o OCT pode identificar sinais iniciais de neuropatia distireoidiana como: afinamento progressivo da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), especialmente ao redor do disco óptico, afinamento do complexo de células ganglionares maculares, além de alterações nos plexos

vasculares e na espessura da coroide. Estas alterações estariam relacionadas ao grau de inflamação e de compressão da órbita, e consequente isquemia e diminuição do fluxo axoplasmático dos axônios que compõem o nervo óptico.³¹⁻³³ Özkan *et al.* demonstraram pela técnica EDI-OCT que a espessura da coroide também pode estar aumentada na região macular, principalmente em pacientes com maior atividade da doença.³²

No entanto, diferenças metodológicas, populações heterogêneas e utilização de aparelhos com diferentes tecnologias de OCT podem produzir resultados divergentes na literatura. Meirovitch *et al.*, utilizando um tomógrafo *Time-Domain*, encontraram aumento e não afinamento da espessura da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar em pacientes com OG, e correlacionaram este resultado com atividade e maior gravidade da doença.¹⁸

Outros estudos têm demonstrado que o exame de tomografia de coerência óptica pode ser utilizado como biomarcador da neuropatia distireodiana.^{18, 32, 33} A identificação precoce e precisa das alterações na camada de fibras nervosas da retina peripapilar, mácula e coroide, e a indicação de gravidade da inflamação orbitária, auxilia não somente o diagnóstico clínico como o acompanhamento do paciente com OG. O tratamento precoce, antes da perda visual, também deve reduzir o custo pessoal e para o sistema de saúde baseando-se no estudo de Lopes *et al.*, que avaliou o custo da cegueira causada por doenças retinianas.³⁴

Diante destas evidências, nos propusemos a realizar este estudo visando utilizar a OCT para detectar sinais precoces de neuropatia óptica, avaliando de forma quantitativa a camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar e a região central da mácula de indivíduos com OG e controles saudáveis, correlacionando os achados obtidos com a gravidade da doença.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Detectar por meio da tomografia de coerência óptica do tipo Spectral-Domain (SD-OCT), sinais precoces de neuropatia óptica por meio da avaliação quantitativa da espessura da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar (CFNRp) e da espessura central da mácula em indivíduos com e sem orbitopatia de Graves.

2.2. Correlacionar os parâmetros de espessura com a gravidade da doença orbitária.

Casuística e Métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Estudo transversal.

3.2. Local do Estudo

O estudo foi conduzido no Departamento de Anestesiologia e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP e no ambulatório de Oftalmologia do HCFMB.

3.3. Análise Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Parecer número nº 3553947 - Anexo 1).

3.4. População de Estudo e Critérios de Inclusão

3.4.1. Grupo com Orbitopatia de Graves (GOG)

Pacientes atendidos no ambulatório de Oftalmologia com diagnóstico de orbitopatia de Graves, acompanhados no HCFMB no período de outubro de 2020 a julho de 2021, maiores de 18 anos, independente de gênero ou raça, em diferentes estágios da doença, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo 2).

3.4.2. Grupo Controle (GC)

Indivíduos sem doença de Graves e sem doenças intraoculares, que compareceram no ambulatório de oftalmologia para exame refracional, maiores de 18 anos, independente de gênero ou raça que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.5 Critérios de Exclusão

Foram excluídos indivíduos com quaisquer doenças oculares ou sistêmicas que pudessem afetar o nervo óptico ou a retina ou cujo(s) olho(s) apresentassem opacidade de meios que impedisse o exame de OCT.

3.6. Avaliação Clínica

Os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos à exame oftalmológico completo com:

- anamnese,
- aferição da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), medida em logarítimo do menor ângulo de resolução visual (LogMAR),
- exame ocular externo,
- pesquisa dos reflexos pupilares fotomotor direto e consensual;
- pesquisa de sensibilidade cromática com teste de Ishihara, com 24 pranchas, colocando-se a tabela a 75 cm do paciente, em ângulo reto com o eixo visual, sob iluminação natural,³⁵
- pesquisa da motilidade ocular extrínseca,
- exoftalmometria com exoftalmômetro, conforme técnica descrita por Luedde,³⁶
- tonometria de aplanção em lâmpada de fenda, após anestesia tópica com 1 gota de colírio de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon®, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil) e 1 gota de colírio de fluoresceína sódica (Fluoresceína®, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil), utilizando tonômetro de aplanção tipo Goldmann, modelo R-900, (Haag-Streit AG., Berna, Suíça),
- biomicroscopia anterior e de fundo de olho, em lâmpada de fenda, avaliando: conjuntiva, córnea e câmara anterior, e após dilatação pupilar com três instilações, espaçadas de cinco minutos, de uma gota de colírio de tropicamida a 1% (Mydriacyl® 1%, Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil), exame do cristalino, vítreo e retina,

- mapeamento da retina por oftalmoscopia binocular indireta com oftalmoscópio binocular indireto, modelo H-OI (Neitz Instruments Co.Ltd., Tóquio, Japão) e lente de 20 dioptrias (Nikon Corporation, Tóquio, Japão).

Foram colhidos também dados demográficos dos indivíduos dos dois grupos (idade, gênero, cor da pele) e de comorbidades associadas à orbitopatia (diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo).

Os pacientes do grupo OG foram classificados quanto à atividade clínica da doença por meio do *Clinical Activity Score* (CAS) e quanto à gravidade pelo critério do EUGOGO.¹⁷

3.7. Avaliação por tomográfica de coerência óptica (OCT)

A avaliação da espessura macular e da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp) dos dois olhos de todos os indivíduos admitidos no estudo foi realizado por de meio tomografia de coerência óptica de domínio espectral (HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, EUA).

O protocolo de escaneamento para avaliação da CFNR foi o *fast retinal nerve fiber layer thickness*, que consiste em três *scans* consecutivos 360° ao redor do disco óptico, com diâmetro de 3,4 mm. Cada *scan* é composto por 256 A-scans obtidos em uma única sessão, com 1,92 segundos de duração. Foram obtidos valores da espessura média da CFNR, em quatro quadrantes (de 90°) – superior, inferior, nasal e temporal.

A espessura da CFNR foi determinada pelo *software* do aparelho de acordo com a extensão da camada vermelha de alta refletividade que aparece junto a interface vitreoretiniana.²¹

A espessura macular no subcampo central foi obtida utilizando o protocolo padrão de escaneamento em varredura do aparelho, com secções horizontais abrangendo uma área de 20° x 15° do campo visual (5,7 mm por 4,3 mm).

3.8 Desfechos Avaliados

Os desfechos avaliados neste estudo foram:

1. Atividade/gravidade da OG aferida pelo CAS e EUGOGO.
2. Alteração da espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRp), medida pelo OCT.
3. Alteração da espessura macular no subcampo central, medida pelo OCT.

3.9. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa SAS® para Windows (versão 9.4, SAS, Inc.). As comparações de médias da CFNRp e espessura macular entre os grupos foram feitas utilizando teste *t-Student* para variáveis com distribuição normal e, em caso de distribuição não-normal, foi ajustado um modelo linear generalizado com distribuição gama. Já para variáveis discretas, foi ajustado um modelo em regressão de Poisson.

As associações entre as variáveis categorizadas e grupos foram obtidas através do teste qui-quadrado. A correlação entre a gravidade da OG e as alterações do OCT foram analisadas por meio de comparação de médias ajustada por possíveis variáveis confundidoras. O nível de significância de 5% (valor p) correspondente foi considerado para todos os testes.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização geral da população estudada

Foram incluídos no estudo 74 indivíduos (147 olhos), sendo 45 (89 olhos) no GOG e 29 (58 olhos) no grupo controle. O olho direito de uma paciente do GOG foi excluído, devido à opacidade de meios que impediu a realização dos exames.

A maioria dos indivíduos estudados eram do gênero feminino (77,8% no GOG *versus* 82,8% no GC, $p=0,63$). A média de idade também foi semelhante em ambos os grupos: $49,3 \pm 14$ anos no GOG e $49,7 \pm 14,9$ anos no GC ($p=0,90$). A cor de pele branca (autorreferida) foi a mais frequente em ambos os grupos (58,7% no GOG e 79,3% no GC).

A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais frequente em ambos os grupos estudados (37,8% no GOG e 31% no GC), seguida pelo diabetes (20% *versus* 17%) e tabagismo (13,3% *versus* 3,4%).

A tabela 1 mostra as características demográficas da população estudada e as suas comorbidades.

4.2. Avaliação Clínica

Os 45 pacientes do GOG tinham diagnóstico de orbitopatia de Graves em diferentes fases da doença. Pela classificação de atividade (CAS), 42 pacientes (93,3%) se encontravam na fase inativa da doença no momento da avaliação clínica. O valor médio do CAS foi 1,1 e o tempo de médio de doença 6,6 anos.

Pelo critério de gravidade EUGOGO, doze pacientes (27%) foram classificados com OG leve, trinta (66%) com OG moderada a grave, e três pacientes (7%) com a doença muito grave.

A tabela 2 mostra os valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) entre os grupos estudados.

Tabela 1. Características demográficas e comorbidades dos 74 indivíduos incluídos no estudo.

Variáveis	GOG (n = 45)	GC (n = 29)	Valor P
Idade (média ± DP)	49,3 ± 14 anos	49,7 ± 14,9 anos	0,90
Gênero (feminino/masculino)	35 (77,8%) 10 (21,7%)	24 (82,8%) 5 (17,2%)	0,63
Cor da pele	Branco 26 (57,8%) Pardos 13 (28,9%) Negros 6 (13,3%)	Branco 23 (79,3%) Pardos 4 (13,8%) Negros 1 (3,4%)	0,11
Comorbidades	HAS 17 (37,8%) Diabetes 9 (20,0%) Tabagismo 6 (13,3%)	HAS 9 (31,0%) Diabetes 5 (17,0%) Tabagismo 1 (3,4%)	0,48 0,65 0,16

GOG: grupo com orbitopatia de Graves, GC: grupo controle. HAS: hipertensão arterial sistêmica, n: número de indivíduos, DP: desvio padrão.

Tabela 2. Valores da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) nos grupos estudados.

MAVC (LogMAR)	GOG	GC	Valor P
OD variação	0,1 ± 0,1 (0,0 a 0,5)	0,0 ± 0,1 (0,0 a 0,2)	0,13
OE variação	0,1 ± 0,1 (0,0 a 0,4)	0,0 ± 0,1 (0,0 a 0,4)	0,51

OD: olho direito, OE: olho esquerdo, MAVC: melhor acuidade visual corrigida, GOG: grupo com orbitopatia de Graves, GC: grupo controle, LogMAR: logaritmo do menor ângulo de resolução visual.

A pesquisa de proptose nos indivíduos revelou exoftalmometria média de 20,1 ± 2,86 mm no grupo OG, e 14,3 ± 1,86 mm no grupo controle ($p < 0,05$).

O valor médio da pressão intraocular (PIO) em olho direito foi de $13,4 \pm 2,4$ mmHg no GOG e $13,1 \pm 1,9$ mmHg no GC ($p=0,52$). O valor médio da PIO em OE foi de $13,6 \pm 2,3$ mmHg no GOG e $12,9 \pm 2,2$ mmHg no GC ($p=0,21$).

O teste de Ishihara estava alterado em quatro pacientes (8,9%) do GOG: dois com OG grave, dois com OG moderada. Não houve teste alterado no GC (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis clínicas comparadas entre os grupos GOG e GC.

Variáveis	GOG (n = 45)	GC (n = 29)	Valor P
Exoftalmometria (média $\pm$ DP)	$20,1 \pm 2,86$ mm	$14,3 \pm 1,86$ mm	$< 0,05$
Tonometria (média $\pm$ DP)	$13,5 \pm 2,32$ mmHg	$13,0 \pm 2,03$ mmHg	$>0,05$
Discromatopsia n (%)	4 (8,9%)	0 (0%)	$>0,05$

GOG: grupo com orbitopatia de Graves, GC: grupo controle, DP: desvio-padrão; n: número de indivíduos.

4.3. Avaliação Tomográfica

A avaliação da espessura macular no subcampo central por meio da tomografia de coerência óptica não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos GOG e GC. A espessura média foi de $249,6 \pm 25,4$ μ m no GOG e $251,8 \pm 24,3$ μ m no grupo controle ($p=0,6$).

A espessura média da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar foi menor no GOG ($89,1 \pm 11,8$ μ m) quando comparada com a do GC ($92,4 \pm 8,3$ μ m), porém não estatisticamente significativa ($p=0,06$).

A análise setorial por quadrantes em 90°, no entanto, evidenciou uma redução acentuada da espessura de fibras nervosas no setor temporal ($57,8 \pm 10,5 \mu\text{m}$ no GOG x $63,0 \pm 11,3 \mu\text{m}$ no GC; $p < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4. Valores de espessura média macular no subcampo central e da camada de fibras nervosas (CFNR) peripapilar total e por quadrantes, no grupo com orbitopatia de Graves (GOG) e controle (GC).

Variáveis (média $\pm$ DP em μm)	GOG	GC	Valor P
Espessura macular central	$249,6 \pm 25,4$	$251,8 \pm 24,3$	0,60
CFNRp total	$89,1 \pm 11,8$	$92,4 \pm 8,3$	0,06
CFNRp superior	$112,4 \pm 19,3$	$115,3 \pm 14,9$	0,32
CFNRp inferior	$119,8 \pm 19,7$	$122,28 \pm 13,9$	0,40
CFNRp nasal	$67,9 \pm 13,0$	$67,4 \pm 11,0$	0,81
CFNRp temporal	$57,8 \pm 10,5$	$63,0 \pm 11,3$	0,005*

GOG: grupo com orbitopatia de Graves, GC: grupo controle, CFNR: camada de fibras nervosas da retina peripapilar, DP: desvio padrão, μm : micrômetro. * $p < 0,05$.

A análise de correlação entre a gravidade da orbitopatia de Graves pelo critério do EUGOGO mostrou redução nos valores de espessura média macular no subcampo central, nos indivíduos com doença moderada a grave ($246,2 \pm 20,7 \mu\text{m}$) e muito grave ($235,2 \pm 2,9 \mu\text{m}$), comparados aos valores da doença leve ($250,9 \pm 27,2 \mu\text{m}$), porém a diferença não foi estatisticamente significativa, $p = 0,34$.

No entanto, foi encontrada uma forte correlação entre gravidade da orbitopatia e redução da espessura média da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) na região peripapilar ($p < 0,0001$), que se manteve na análise setorial em 90° por quadrantes, com exceção do setor nasal, onde não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,06$) (Tabela 5).

Tabela 5. Valores de espessura média macular no subcampo central e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) peripapilar total e por quadrantes, no grupo GOG, de acordo com grau de gravidade.

Variáveis (média + DP em μm)	Orbitopatia Leve	Orbitopatia Moderada à Grave	Orbitopatia Muito Grave	Valor P
Espessura macular central	250,9 $\pm$ 27,2	246,2 $\pm$ 20,7	235,2 $\pm$ 2,9	0,34
CFNRp total	89,5 $\pm$ 7,4	94,2 $\pm$ 13,9	62,8 $\pm$ 12,8	< 0,0001*
CFNRp superior	112,8 $\pm$ 13,6	118,9 $\pm$ 23,7	76,6 $\pm$ 19,1	< 0,0001*
CFNRp inferior	118,6 $\pm$ 13,7	130,2 $\pm$ 21,5	83,8 $\pm$ 28,2	< 0,0001*
CFNRp nasal	69,1 $\pm$ 11,8	67,3 $\pm$ 14,3	55,0 $\pm$ 16,7	0,06
CFNRp temporal	57,8 $\pm$ 10,4	60,3 $\pm$ 8,9	45,0 $\pm$ 12,5	0,01*

CFNRp: camada de fibras nervosas da retina peripapilar, DP: desvio padrão, μm : micrômetro.

* $p < 0,05$.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Este estudo observacional é o primeiro na literatura nacional a reportar sinais precoces de neuropatia óptica evidenciados por alterações da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar, pelo SD-OCT, em pacientes com orbitopatia de Graves, associando tais alterações à gravidade desta condição.

As características da população estudada foram semelhantes às de outros estudos na literatura, com relação à predominância de mulheres^{18,37} e maioria de casos inativos e sem comprometimento visual.³⁸ O acompanhamento precoce desta população em serviço de referência de um hospital terciário, com abordagem multidisciplinar, pode ter contribuído para a menor prevalência de casos mais graves.

5.1 Avaliação tomográfica da região peripapilar

Apesar da maioria dos pacientes com OG estudados se encontrarem na fase inativa e sem sinais clínicos de neuropatia identificados no momento do exame, os resultados da avaliação tomográfica mostraram redução estatisticamente significativa da espessura da CFNRp no quadrante temporal, comparado ao GC. Este resultado foi semelhante aos de outros estudos. Park *et al.* também evidenciaram redução significativa da espessura da CFNRp apenas no setor temporal, porém todos os pacientes avaliados neste estudo já apresentavam OG muito grave e neuropatia óptica, aguda ou crônica. Já Sayin *et al.*, utilizando outra tecnologia de OCT (Time Domain), estudaram pacientes na fase inicial da OG e encontraram redução de espessura somente no quadrante inferior da CFNRp.^{39,40}

No presente estudo, a análise da espessura peripapilar total (que incluiu os quatro quadrantes), não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Este achado foi compatível com o estudo de Casini *et al.*, que mostrou resultados semelhantes de espessura da CFNRp total em indivíduos com OG, com doença de Graves sem orbitopatia e sujeitos controles saudáveis.³⁸

A comparação entre os diferentes estágios da doença orbitária com as alterações do SD-OCT neste estudo, mostrou forte associação entre o nível de gravidade e a redução da espessura da CFNRp, com exceção do quadrante nasal, onde a redução não foi estatisticamente significativa.

Os resultados de estudos prévios na literatura sobre a espessura da CFNRp em pacientes com OG são contraditórios. Meirovith *et al.*, identificaram, ao invés de redução, espessamento da CFNRp nos setores nasal, superior e inferior, e não no setor temporal. Esta discrepância de resultados pode ser explicada pela forma de mensuração da espessura da CFNR utilizada (TD-OCT), e por diferenças na proporção de casos ativos e no nível de gravidade da OG, que foi muito maior no estudo de Meirovich *et al.*¹⁸ O espessamento da CFNRp em pacientes com doença ativa e muito grave pode estar relacionado ao grau de inflamação e de edema do nervo óptico e órbita.⁴¹

O estudo de Dave *et al.*, utilizando OCT *angiography* (OCT-A), uma técnica de OCT que possibilita o estudo da vascularização da retina e da coroide, demonstrou que existe também diminuição da densidade vascular peripapilar e macular em olhos com OG ativa. E, como no estudo de Meirovich *et al.*, os autores encontraram aumento de espessura da CFNR, comparado aos resultados de olhos com OG inativa e olhos saudáveis, cujas médias foram semelhantes na análise total e por quadrantes.⁴²

Estes achados ajudam a explicar a pouca diferença encontrada entre as espessuras médias e setoriais da CFNRp entre o grupo com orbitopatia e o controle no presente estudo, haja vista a predominância de pacientes na forma inativa da doença (93,3%).

Ainda com relação às diferenças nos achados de OCT, do ponto de vista de gravidade da OG, Luo *et al.* observaram redução da CFNRp nos setores nasal e temporal em indivíduos com doença moderada a grave - compatível com nossos achados -, e aumento de espessura em todos os setores, no grupo com OG muito grave, reforçando os achados de Meirovith *et al.*⁴³ No presente estudo, os pacientes com doença mais grave apresentavam doença inativa no momento da avaliação, sem alterações fundoscópicas visíveis no nervo óptico, mas com provável processo crônico de neuropatia óptica, mais compatível com redução da espessura da CFNRp.

5.2. Avaliação tomográfica da região macular

Os resultados da avaliação pelo SD-OCT, da espessura da região macular, no subcampo central não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados. A correlação entre a gravidade da orbitopatia de Graves pelo critério do EUGOGO e a espessura macular central também não foi estatisticamente significativa, apesar de ter sido constatada uma redução gradual na espessura com o aumento do nível de gravidade da doença.

O tipo de tomógrafo utilizado pode influenciar o valor de espessura macular devido aos mecanismos de aquisição da imagem e dos limites utilizados para mensuração. Assim, o TD-OCT tem os limites definidos da camada dos segmentos internos ou externos dos fotorreceptores até a membrana limitante interna, enquanto alguns aparelhos de SD-OCT, como o que foi utilizado no presente estudo, medem a espessura macular central entre a membrana limitante interna e o epitélio pigmentar da retina.^{44,45}

No entanto, estas diferenças não influenciaram os resultados dos três estudos que utilizaram a OCT para avaliar a área macular. Meirovitch *et al.*, e Sayin *et al.*, utilizando a tecnologia TD-OCT e Casini *et al.*, a SD-OCT, encontraram redução significativa da espessura da macula comparada à valores de indivíduos saudáveis. A discrepância destes achados com nossos resultados pode estar relacionada ao maior tamanho amostral e com o nível de gravidade dos pacientes avaliados nestes estudos.^{18,38,39}

5.3. Limitações do Estudo e Aplicabilidade dos Resultados

As principais limitações do presente estudo foram o tamanho amostral relativamente pequeno, apesar dos resultados terem apresentado relevância estatística, e o não pareamento do grupo controle por idade, embora a média de idade tenha sido semelhante entre os grupos. Pelo fato de somente 6,7% dos pacientes estarem na fase ativa da doença orbitária e os parâmetros de OCT terem sido aferidos de forma transversal, novos estudos longitudinais são

necessários para confirmar os nossos achados, e acompanhar os efeitos da OG sobre o nervo óptico e a mácula a longo prazo, na população estudada.

Os resultados obtidos, no entanto, demonstram que mesmo indivíduos com doença leve e inativa, sem sinais visíveis de comprometimento do disco óptico e ainda sem perda visual, podem apresentar alterações ao OCT. Dos pacientes que apresentaram diminuição da espessura da CFNRp, somente 22,2% tinham acuidade visual maior que 0,48 LogMar, que corresponde a 20/60 da Tabela de Snellen, e apenas 33,3% apresentaram discromatopsia, mostrando que o comprometimento estrutural do nervo óptico, precede o funcional.

Este estudo pioneiro pode também servir de parâmetro para futuras pesquisas no país, considerando a influência que a miscigenação da população brasileira possa ter sobre os valores de espessura da CFNR.

Os resultados obtidos sugerem que a OCT pode ser uma ferramenta útil na detecção de alterações precoces na CFNR peripapilar em pacientes com OG, mesmo quando a neuropatia ainda não é detectável clinicamente. Esses parâmetros parecem ser potenciais adjuntos no acompanhamento da doença orbitária, especialmente quando há risco de perda visual. A introdução do exame de OCT no protocolo de seguimento de pacientes com OG deve ser considerada.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

1. A SD-OCT se mostrou efetiva na detecção de sinais de neuropatia distireodiana, identificada pela redução da espessura da CFNR peripapilar em pacientes com OG.

2. A redução de espessura da CFNR se correlacionou com o nível de gravidade da OG e tem potencial para ser um biomarcador de risco de perda visual.

3. Não houve correlação positiva entre espessura macular e nível de gravidade da OG.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I *et al.* Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101388.
2. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, *et al.* Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1), 52.
3. 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.
4. Neves C, Alves M, Delgado J, Medina J. Doença de Graves. *Arq de Med.* 2008; 22 (4-5):147-53.
5. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Frontiers In Bioscience (Landmark Edition)* 2019; 24(1), 35-47.
6. Bahn R, Heufelder A. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
7. Davies TF. Pathogenesis of Graves' Disease. [publicação na Web]; 2006. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graves-disease>.
8. Patel A, Yang H, Douglas RS. A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease. *Am J Ophthalmol.* 2019;208:281–288.
9. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Patrizio A, *et al.* Cytokines as Targets of Novel Therapies for Graves' Ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;16(12):654473.
10. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, *et al.* Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med* 2020;382:341-52.
11. Gontarz-Nowak K, Szych-linska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J. Clin. Med.* 2020;10(1):16.

12. Feldon SE, Weiner JM. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' ophthalmopathy: a quantitative computed tomography study. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1266-9.
13. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach. Basel: Karger; 2007; 160-162.
14. Bartley GB, Fatroueche V, Kadrmas Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmology in an incidence cohort. *Am J Ophthalmology*.1996;121: 284–290.
15. Dolman PJ. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2018;34:S34-S40.
16. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(8):639-44.
17. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-G67.
18. Meirovitch SB, Leibovitch I, Kesler A, Varssano D, Rosenblatt A, Neudorfer M. Retina and Nerve Fiber Layer Thickness in Eyes with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(5):277-81.
- 19 Trobe JD. Optic nerve involvement in dysthyroidism. *Ophthalmology*. 1981;88:488-492.
20. Leme VR, Akaishi PMS, Cruz, AAV. Reversão de amaurose por neuropatia óptica em orbitopatia de Graves após descompressão orbitária – Relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2003;66:881-3.
21. Perez-Lopez M, Sales-Sanz M, Rebolleda G, Casas-Llera P, González-Gordaliza C Jarrín E, *et al*. Retrobulbar ocular blood flow changes after orbital decompression in Graves' ophthalmopathy measured by color doppler imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2011;52(8);5612–17.
22. Fazil K, Karabulut GO, Alkin Z. Evaluation of choroidal thickness and retinal vessel density in patients with inactive Graves' orbitopathy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*.2020;32:101898.

23. Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely, JR. Garland PE, Thiese SM. Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement. *Ophthalmic Surg.*1989;20(8):568-574.
24. Batlouni M. Endotélio e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.*2001;8: 328-38.
25. Chu CH, Lee JK, Keng HM, Chuang MJ, Lu CC, Wang MC, *et al.* Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. *Exp Biol Med (Maywood).*2006;231(6):1040-43.
26. Drucker MD, Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NJ, Kubilis PS. Low-contrast letter charts to detect subtle optic (corrected) neuropathies. *Am J Ophthalmol.*1988;105:141-5.
27. Hedges TR Jr, Scheie HG. Visual field defects in exophthalmos associated with thyroid disease. *AMA Arch Ophthalmol.*1955;54:885-92.
28. Wei YH, Chi MC, Liao S. Predictability of visual function and nerve fiber layer thickness by cross-sectional areas of extraocular muscles in Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:901-6.
29. Machado KFS, Garcia MM. Oftalmopatia tireoidea revisitada. *Radiol Bras.* 2009;42(4):261-6.
30. Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Effects of Sex and Age on the Normal Retinal and Choroidal Structures on Optical Coherence Tomography. *Curr Eye Res.*2015;40(2); 213-25.
31. Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(3):421-429.
32. Özkan B, Koçer ÇA, Altıntaş Ö, Karabaş L, Acar AZ, Yüksel N. Choroidal changes observed with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with mild graves orbitopathy. *Eye.* 2016; 30; 917-24.
33. Yu N, Zhang Y, Kang L, Gao Y, Zhang J, Wu Y. Analysis in choroidal thickness in patients with graves' ophthalmopathy using spectral-domain optical coherence tomography. *Journal of ophthalmology.* 2018;3529395.
34. Lopes N, Dias LLDS, Ávila M, Japiassú RM, Muccioli C, Bordon AF, Arantes TE, Tanaka T, Nassaralla Júnior JJ, Casella AM, Nehemy MB, Ferreira M, Mauad RF. Humanistic and Economic Burden of Blindness Associated with Retinal Disorders in a Brazilian Sample: A Cross-Sectional Study. *Adv Ther.* 2021 Aug;38(8):4215-4230.

35. Ishihara S. The series of plates designed as a test for colour-deficiency. 24 plates ed. Tokyo: Kanehara; 1978.
36. Luedde WH. An improved transparent exophthalmometer. *Am J Ophthalmol.*1938;21:426. Apud: Chang AA, Bank A, Francis IC, Kappagoda MB. Clinical exophthalmometry: a comparative study of the Luedde and Hertel exophthalmometers. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995;23(4):315-8.
37. Del Noce C, Vagge A, Nicolò M, Traverso CE. Evaluation of choroidal thickness and choroidal vascular blood flow in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO) using SD-OCT and Angio-OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(5):1103-1107.
38. Luo L, Li D, Gao L, Wang W. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness as a diagnostic tool in early stage dysthyroid optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol.* 2021;11206721211062030.
39. Sayın O, Yeter V, Arıtürk N. Optic Disc, Macula, and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements Obtained by OCT in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Ophthalmol.* 2016;2016:9452687.
40. Park KA, Kim YD, In Woo K, Kee C, Han JC. Optical coherence tomography measurements in compressive optic neuropathy associated with dysthyroid orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(8):1617-24.
41. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, *et al.* European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2007 Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(4):455-8.
42. Dave TV, Laghmisetty S, Krishnamurthy G, Bejjanki K, Ganguly A, Jonnadula GB, *et al.* Retinal vascularity, nerve fiber, and ganglion cell layer thickness in thyroid eye disease on optical coherence tomography angiography, *Orbit.* 2022 41(2),170-7.
43. Agarwal P, Saini VK, Gupta S, Sharma A. Evaluation of Central Macular Thickness and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness using Spectral Domain Optical Coherence Tomography in a Tertiary Care Hospital. *J Curr Glaucoma Pract.* 2014;8(2):75-81.

44. Carpineto P, Nubile M, Toto L, Aharrh Gnama A, Marcucci L, Mastropasqua L, *et al.* Correlation in foveal thickness measurements between spectral-domain and time-domain optical coherence tomography in normal individuals. *Eye* 2010;24(2):251-258.
45. Casini G, Marino M, Rubino M, Licari S, Covello G, Mazzi B *et al.* Retinal, choroidal and optic disc analysis in patients with Graves' disease with or without orbitopathy. *Int Ophthalmol.* 2020;40(9):2129–37.

Anexos

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA OFTALMOPATIA DE BASEDOW-GRAVES POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA.

Pesquisador: Edson Nacib Jorge

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18551819.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia e de CCP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.191.025

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao projeto original aprovado. A justificativa para a emenda é a inclusão na pesquisa de Alisson Lima Andrade (como pesquisador principal), pois este será seu projeto de mestrado, sendo a Dra. Eliane Chaves Jorge a Orientadora e o Dr. Edson Nacib Jorge co-orientador da pesquisa.

Os pesquisadores descrevem que dentre as diversas causas de hipertireoidismo, a Doença de Graves, representa a etiologia mais comum (80% dos casos).

A Oftalmopatia de Basedow-Graves, também chamada de Orbitopatia de Basedow-Graves ou Thyroid Associated Ophthalmopathy (TAO), é intimamente associada ao hipertireoidismo da Doença de Graves, embora cada doença possa existir sem a outra.

A patogênese da TAO é mal compreendida e os métodos disponíveis para prevenção e tratamento estão longe do ideal. O tratamento da doença visa aliviar os sintomas, suprimir o processo de doença sistêmica, diminuir a massa dos músculos oculares, restaurar sua contratilidade, melhorar a aparência estética e a qualidade de vida. A deterioração do quadro clínico, nas formas moderadas a graves, devem ser tratadas no curso da doença, pois sua evolução pode levar a baixa de acuidade visual por fatores compressivos ao nervo óptico, chegando até a cegueira.

A Tomografia de coerência óptica é um método não invasivo, com tecnologia de imagem transpupilar que provê cortes transversais de imagens da retina, incluindo a camada de células nervosas (CCN). Permite avaliação qualitativa e quantitativa, e tem-se mostrado útil para avaliação

de doenças da retina e do nervo óptico. É habitualmente realizada nos pacientes com Orbitopatia de Graves no Ambulatório de Onco-oftalmologia e Órbita do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Trata-se de um estudo estudo prospectivo morfométrico com grupo controle. O estudo é composto por dois grupos de 20 indivíduos: O Grupo G1 formado por pacientes atendidos pelo Ambulatório de Onco-Oftalmologia e Órbita, portadores de Oftalmopatia de Basedow-Graves, em diferentes estágios da doença, com idade igual ou superior a 18 anos; O Grupo G2, ou grupo controle, formado por pacientes atendidos pela Disciplina de Oftalmologia, com idade igual ou superior a 18 anos, não portadores de oftalmopatia, submetidos ao exame de tomografia de coerência óptica (OCT). Serão excluídos os pacientes portadores de doença ocular que afete os parâmetros estudados, como por exemplo, portadores de diabetes.

Avaliação por OCT será realizada em ambos os olhos dos pacientes selecionados, com os programas "Espessura Macular" e "Rápido RNFL" programas de software utilizados para medir a espessura da retina.

As imagens serão analisadas conforme critério desenvolvido por Meirovitch e outros.

Os dados de medidas obtidos serão analisados por estatístico.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a região macular e a camada de células nervosas da retina em pacientes com e sem Oftalmopatia de Basedow-Graves e determinar se há correlação entre esses parâmetros e a severidade da doença orbitária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores referem não haver riscos, pois somente irão comparar imagens do exame. Os benefícios descritos são: detecção de causa retiniana de baixa visão ou cegueira na orbitopatia de Basedow-graves.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda inclui um pesquisador. Trata-se de pesquisa adequadamente elaborada. Refere que haverá um custo, estimado em R\$ 1.000,00 e não refere se haverá financiamento por agências de fomento. A tomografia de coerência óptica (OCT) é um exame habitualmente realizado nos pacientes com Orbitopatia de Graves no Ambulatório de Onco-oftalmologia e Órbita do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

institucional, TCLE em forma de convite, explicitando em linguagem simples o objetivo da pesquisa e o procedimento a ser realizado.

Recomendações:

Recomendo referir que os riscos são mínimos, relativos apenas ao sigilo dos dados coletados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da Emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 03/08/2020, a Emenda encontra-se APROVADA. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_158863_2_E1.pdf	03/07/2020 10:26:14		Aceito
Outros	Anuencialhcfmb.pdf	29/07/2019 17:24:53	Edson Nacib Jorge	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	11/08/2019 16:02:23	Edson Nacib Jorge	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	11/08/2019 16:01:15	Edson Nacib Jorge	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_OCT_Graves.pdf	21/05/2019 17:04:49	Edson Nacib Jorge	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_OCT.pdf	21/05/2019 17:04:24	Edson Nacib Jorge	Aceito

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

CONVIDO, o Senhor (a), _____, para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **"AVALIAÇÃO DA OFTALMOPATIA DE BASEDOW-GRAVES POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA"**, que será desenvolvido por mim Prof. Dr. Edson Nacib Jorge, médico oftalmologista e professor de oftalmologia na Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Esta pesquisa visa detectar alterações decorrentes da Orbitopatia de Basedow-Graves na retina que podem causar baixa de visão e até mesmo a cegueira.

Este exame é indolor, não invasivo e utiliza-se apenas de luz e não tem radiação e permite a análise para identificar alterações microscópicas precoces da retina.

O benefício que ele (a) terá em participar do estudo será evitar a perda de visão por causa da orbitopatia e detecção de alguma doença ocular retiniana.

Fique ciente, de que sua participação neste estudo pode ser interrompida a qualquer momento, mesmo após o senhor (a) ter dado seu consentimento, sem qualquer prejuízo na continuidade de seu tratamento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames realizados serão enviados para você, caso desejar. Seu nome por extenso não será identificado (a) em nenhuma publicação e caso exigido, apenas constará as iniciais e a idade e sexo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo que 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida por nós por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Se o Senhor (a) tiver qualquer dúvida adicional, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização do pesquisador estão descritos ao final e me coloco a sua disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais..

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO na realização do exame, sendo ou não portador da orbitopatia, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardos através do sigilo que o pesquisador se compromete. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, bem como não haverá qualquer custo para o paciente.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Responsável pelo Participante da Pesquisa