RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 12/07/2023.

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[a.] 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 TÉC. 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	*Clinical Activity Score*
CFNR	Camada de fibras nervosas da retina
CFNRp	Camada de fibras nervosas da retina peripapilar
DG	Doença de Graves
DP	Desvio padrão
EDI	*Enhanced Depth Imaging*
et al.	*et alii*
EUGOGO	*European Group on Graves' orbitopathy*
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GAG	Glicosaminoglicanos
GC	Grupo Controle
GOG	Grupo Orbitopatia de Graves
HCFMB	Hospital das Clínicas de Botucatu
IGF-1	*Insulin growth-factor tipo 1*
Inc.	*Incorporation*
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	*Retinal nerve fiber layer*
SD	*Spectral domain*
SS	*Swept Source*
SUS	Sistema Único de Saúde
TD	*Time-domain*
Trab	T*hyrotropin receptor autoantibody*
TSH	*Thyroid Stimulanting Hormone*
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 Stimulanting 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 consequentemente 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]

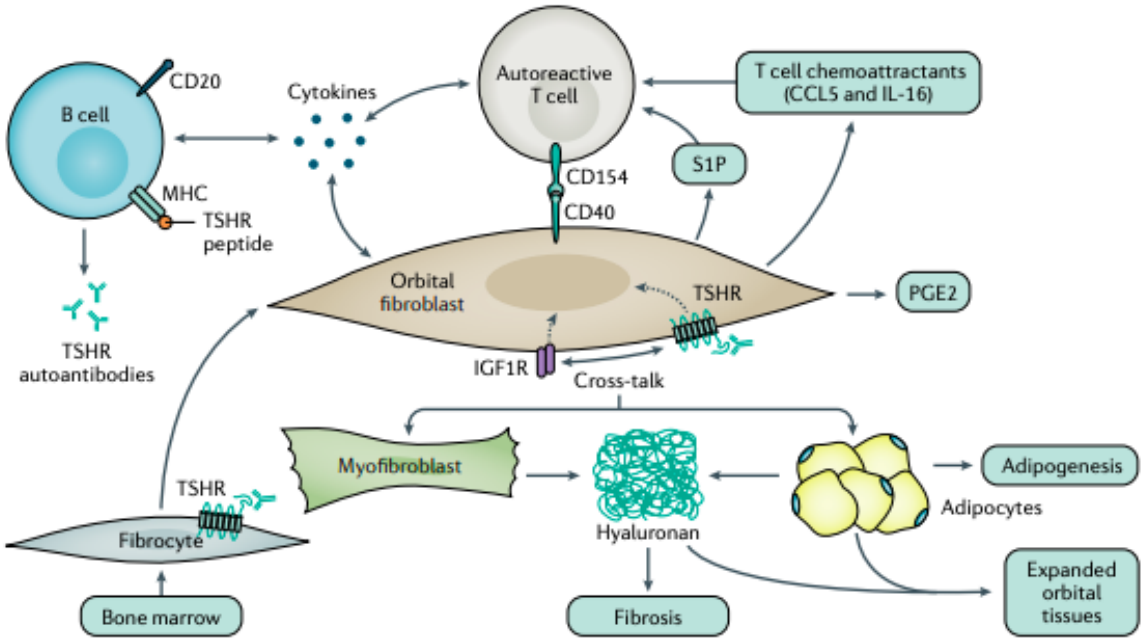


Figura 1. Fisiopatologia da Orbitopatia de Graves. Ativação dos fibroblastos orbitários levando a sua conversão em neoadipócitos e miofibroblastos com consequente produção de hialuronato e glicosaminoglicanos. Fonte: Davies, 2020.[2]

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]

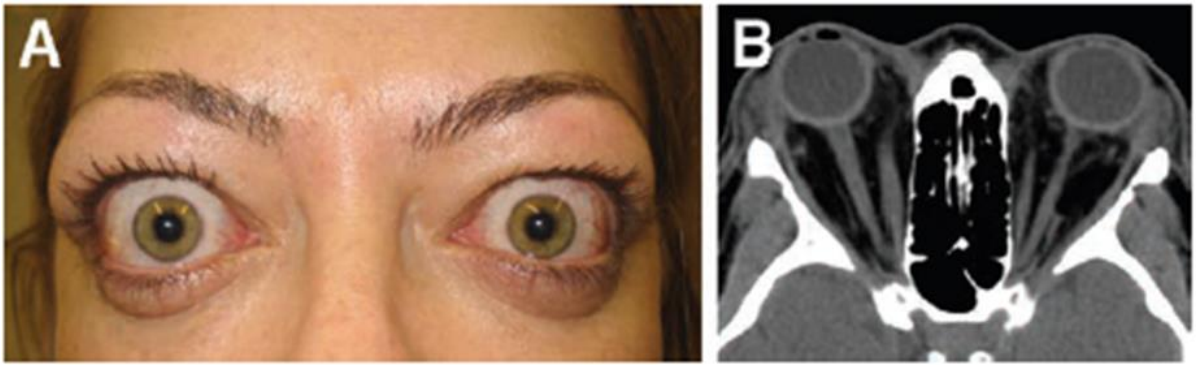


Figura 2. Orbitopatia de Graves. A, observa-se proptose bilateral assimétrica e retração palpebral. B, tomografia computadorizada exibindo espessamento de músculos retos mediais de forma assimétrica sem acometimento de tendão muscular, e aumento do conteúdo adiposo orbitário. Fonte: Dolman 2018.[15]

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 ≥ 8° 9. Redução da acuidade visual em ≥ 1 linha (tabela de Snellen)
Proptose	10. Aumento da proptose em ≥ 2mm

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 coroide.

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 coroide, 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 coroide 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 coroide.[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).

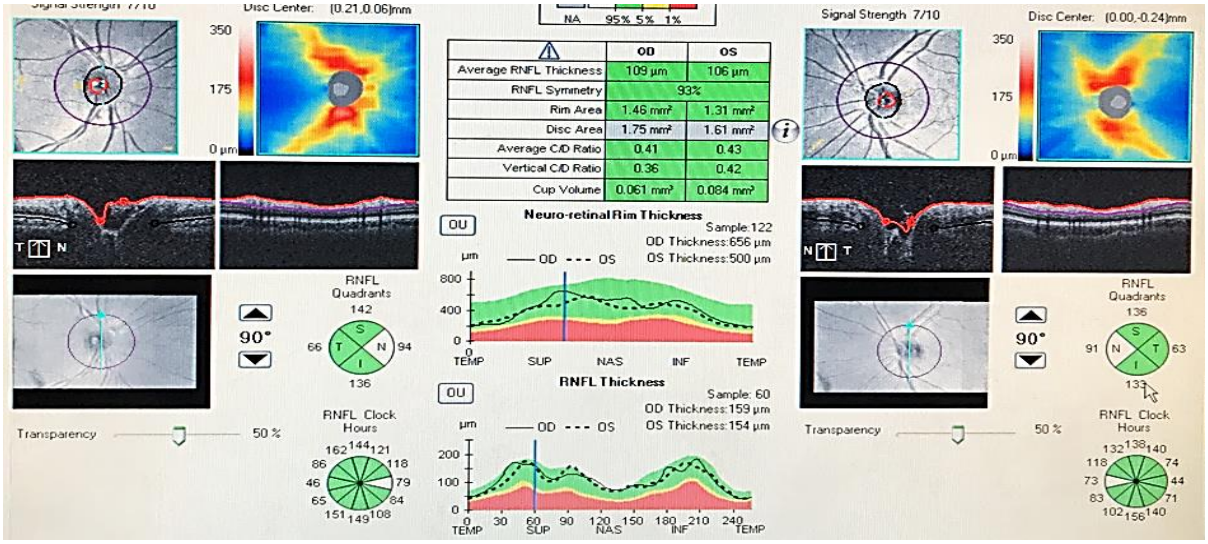


Figura 3. Tomografia de Coerência Óptica (SD-OCT) normal da camada de fibras nervosas da retina na região peripapilar (Fonte: arquivo pessoal).

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 coroide. 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.

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' Ophtalmopathy. 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 EHZ, 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, Fatrouechi 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, Altintaş 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