

LEONARDO PARR DOS SANTOS FERNANDES

**"EFICÁCIA DAS TERAPIAS NÃO CONVENCIONAIS (PENTOXIFILINA
E NICOTINAMIDA/ALOPURINOL) COMPARADAS A
METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DA
OFTALMOPATIA DE GRAVES"**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
"Fisiopatologia em Clínica Médica" da Faculdade de Medicina de
Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho", para obtenção do título de Doutor.

ORIENTADORA:

PROFA. DRA. GLÁUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO

CO-ORIENTADORA:

PROFA. ADJUNTA CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Botucatu

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Fernandes, Leonardo Parr dos Santos.

Eficácia das terapias não convencionais (Pentoxifilina e Nicotinamida/Alopurinol) comparadas a metilprednisolona intravenosa no tratamento da oftalmopatia de Graves / Leonardo Parr dos Santos Fernandes. – Botucatu : [s.n], 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Coorientador: Célia Regina Nogueira

Capes: 40101061

1. Tireoide. 2. Glândulas endócrinas. 3. Endocrinologia. 4. Agentes cardiovasculares. 5. Vasodilatadores. 6. Doença de Graves. 7. Oftalmopatia de Graves - Tratamento.

Palavras-chave: Oftalmopatia de Graves; Oftalmopatia associada à tireoide; Tratamento medicamentoso da oftalmopatia de Graves.

LEONARDO PARR DOS SANTOS FERNANDES

**"EFICÁCIA DAS TERAPIAS NÃO CONVENCIONAIS (PENTOXIFILINA
E NICOTINAMIDA/ALOPURINOL) COMPARADAS A
METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA NO TRATAMENTO DA
OFTALMOPATIA DE GRAVES"**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
"Fisiopatologia em Clínica Médica" da Faculdade de Medicina de
Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho", para obtenção do título de Doutor.

ORIENTADORA:

PROFA. DRA. GLÁUCIA MARIA FERREIRA DA SILVA MAZETO

CO-ORIENTADORA:

PROFA. ADJUNTA CÉLIA REGINA NOGUEIRA

Botucatu

2013

Dedicatória

*A Deus, que me guia todos os dias e me prova Seu amor
constantemente.*

Agradecimentos

Aos meus pais, Sandra e Luciano pela vida, amor e apoio incondicional.

À minha esposa Solange, luz em minha vida, amiga das horas mais difíceis.

À minha irmã Priscila, pela amizade.

À minha orientadora, Prof. Dra. Gláucia por sempre acreditar, pelo apoio irrestrito, pelo incentivo e pelo carinho maternal.

À minha co-orientadora, Prof. Dra. Célia por me mostrar a beleza da ciência.

Aos amigos Juliana e Daniel, sem vocês nada disso seria possível!

Às amigas Adriana, Vânia, Bibiana e Nancy pelo exemplo e incentivo.

Aos docentes do Departamento de Clínica Médica, por contribuírem para que eu me tornasse um profissional melhor.

Aos pacientes que gentilmente participaram deste projeto.

Sumário

1. Introdução.....	01
2. Objetivos.....	18
3. Pacientes e Métodos.....	20
4. Resultados.....	43
5. Discussão.....	71
6. Conclusões.....	89
7. Resumo.....	91
8. Abstract.....	95
9. Referências.....	100
10. Anexos.....	116

Lista de Abreviaturas

ADP: Adenosina bifosfato

Anti-TPO: Anti- tireoperoxidase

CAS: Escore de Atividade Clínica

COX-2: Ciclo-oxigenase-2

CTLA-4: Antígeno linfocitário citotóxico -4

CD-4: *Cluster of differentiation- 4*

DG: Doença de Graves

FP: Fenda palpebral

GAG: Glicosaminoglicanas

HLA: Antígeno leucocitário humano

ICAM-1: Molécula de adesão intercelular -1

IL: Interleucina

IL-1RA: Antagonista do receptor de interleucina1

In¹¹¹: Índio ¹¹¹

MHC: Complexo principal de histocompatibilidade

OG: Oftalmopatia de Graves

PIO: Pressão intra-ocular

PPAR-γ: Receptor ativado de proliferação do peroxissomo gama

RM: Ressonância magnética

RTSH: Receptordo hormônio estimulante da tireóide

TC: Tomografia computadorizada

TGF- β : Fator de crescimento transformador beta

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TSH: Hormônio estimulante da tireóide

TRAb: Anticorpo anti-receptor TSH

T4 I:Tetraiodotironina livre

DI: Maior diâmetro horizontal da íris

AMP: Maior abertura ocular vertical no centro da íris

ABL: Altura da abertura ocular tangenciando a íris no lado externo

ABM: Altura da abertura ocular tangenciando a íris no lado interno

LFO: Largura da fenda palpebral

LH: Distância da borda da íris para o limite lateral da fenda palpebral

HIPOT: Distância entre o ângulo externo da pálpebra e a intersecção da ABL e a pálpebra superior

Lista de figuras

<i>Figura 1: Características Clínicas da Doença de Graves.....</i>	<i>03</i>
<i>Figura 2: BodidharmaDaruma, monge fundador do Zen- Budismo.....</i>	<i>05</i>
<i>Figura 3: Patogênese da Oftalmopatia de Graves.....</i>	<i>08</i>
<i>Figura 4: Exoftalmômetro de Herthel.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 5: Tomografia Computadorizada de órbitas.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 6.1: Fotografia digital dos olhos com parâmetros avaliados na análise de imagem com ImageJ®.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 6.2: Fotografia digital dos olhos para avaliação subjetiva dos pacientes.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 7: Gráfico evolutivo do CAS nos diferentes momentos e grupos.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 8: Gráfico evolutivo da avaliação da proptose pelo exoftalmômetro.....</i>	<i>51</i>
<i>Figura 9: Gráfico evolutivo dos níveis de TNF-α nos diferentes momentos e grupos.....</i>	<i>53</i>

<i>Figura 10: Gráfico evolutivo dos níveis de IL-6 nos diferentes momentos e grupos.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 11: Gráfico evolutivo da proptose medida pelo TC nos diferentes momentos e grupos.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 12: Gráfico evolutivo da medida do ângulo da proptose na TC, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 13: Gráfico evolutivo da medidado ventre do músculo Reto Medial na TC, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 14: Gráfico evolutivo da medidado ventre do músculo Reto Lateral, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>62</i>
<i>Figura 15: Gráfico evolutivo da medidada Proptose, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 16: Gráfico evolutivo da medidada AMP, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 17: Gráfico evolutivo da medidada ABM, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 18: Gráfico evolutivo da medidada ABL, utilizando o programa ImageJ®.....</i>	<i>67</i>

<i>Figura 19: Gráfico evolutivo da medidada RL, utilizando o</i>	
<i>programa ImageJ®.....</i>	<i>69</i>
<i>Figura 20: Gráfico evolutivo da medidada HIPOT, utilizando o</i>	
<i>programa ImageJ®.....</i>	<i>70</i>

Lista de Tabelas

<i>Tabela 1: CAS.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabela 2: NO SPECS.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabela 3: Características clínicas iniciais dos pacientes.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabela 4: Características clínicas dos pacientes, de acordo com o grupo de tratamento.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabela 5: Variáveis laboratoriais dos pacientes em diferentes momentos.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabela 6: Características oftalmológicas nos diferentes momentos do estudo.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabela 7: Análise da diplopia.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabela 8: Impressão pessoal do paciente nos diferentes grupos de tratamento.....</i>	<i>58</i>

Anexos

<i>Anexo I: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</i>	<i>117</i>
<i>Anexo II: Ficha de Avaliação Clínica -Caso Novo.....</i>	<i>118</i>
<i>Anexo III: Ficha de Avaliação Clínica- Retorno.....</i>	<i>121</i>
<i>Anexo IV: Ficha de Avaliação Oftalmológica.....</i>	<i>123</i>
<i>Anexo V: Certificado Aprovação CEP.....</i>	<i>125</i>
<i>Anexo VI: Tabela Evolução CAS</i>	<i>126</i>
<i>Anexo VII: Medidas da Proptose com Exoftalmômetro.....</i>	<i>127</i>
<i>Anexo VIII: Concentrações TNF-alfa.....</i>	<i>128</i>
<i>Anexo IX: Concentrações IL-6.....</i>	<i>129</i>
<i>Anexo X: Medidas da Proptose pela TC.....</i>	<i>130</i>
<i>Anexo XI: Medidas do Ângulo da Proptose.....</i>	<i>131</i>
<i>Anexo XII: Medidas do Músculo Reto Medial.....</i>	<i>132</i>
<i>Anexo XIII: Medidas do Músculo Reto Lateral.....</i>	<i>133</i>
<i>Anexo XIV: Medidas da Proptose pela TC com ImageJ®.....</i>	<i>134</i>
<i>Anexo XV: Medidas da AMP.....</i>	<i>135</i>
<i>Anexo XVI: Medidas da ABM.....</i>	<i>136</i>

<i>Anexo XVII: Medidas da ABL.....</i>	<i>137</i>
<i>Anexo XVIII: Medidas da RL.....</i>	<i>138</i>
<i>Anexo XIX: Medidas da HIPOT.....</i>	<i>139</i>

1. Introdução

A Doença de Graves (DG) (*GRAVES, 1835*) se constitui na causa mais comum (80% dos casos) de hipertireoidismo, com uma prevalência em torno de 2,7 % em mulheres e 0,23 % em homens (*TUNBRIDGE et al., 1977*). Apresenta-se de 7 a 10 vezes mais freqüente no sexo feminino, acometendo todas as faixas etárias, embora tenha pico de ocorrência entre a terceira e a quarta décadas (*DEGROOT et al., 1996*). No Brasil, são escassos os dados epidemiológicos sobre a doença.

Apresenta etiologia autoimune, caracterizada pela ocorrência de anticorpos direcionados contra o receptor do hormônio estimulante da tireóide (TSH), ou TRAb, que agem estimulando este receptor (RTSH), ativando a adenilciclase e sua cascata de sinalização nuclear, levando a aumento do volume tireoidiano, hiperfunção celular, hipervascularização glandular, e a uma maior taxa de produção e secreção hormonais (*REES, 1988; SGARBI 2009*).

O quadro clínico clássico da DG compreende a presença de hipertireoidismo, bócio difuso e oftalmopatia (Figura1), podendo ocorrer, muito mais raramente, mixedemapré-tibial e acropaquia (*COOPER, 2003*).

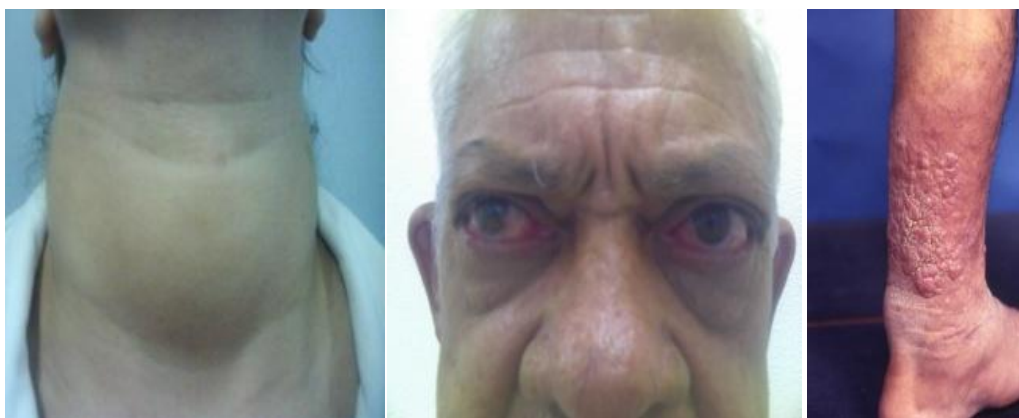


Figura 1. Aspectos clínicos da Doença de Graves: bócio difuso, oftalmopatia e mixedemapré-tibial (Arquivo pessoal).

As principais possibilidades terapêuticas para a doença são as drogas anti-tireoidianas, o radioiodo e a tireoidectomia (*HEGEDÜS, 2009*). Embora estes tratamentos possibilitem o controle do hipertireoidismo e a redução do bócio, o mesmo não ocorre com uma das manifestações clínicas mais dramáticas da DG, a oftalmopatia de Graves (OG).

A OG, patologia debilitante e desfigurante, responsável por queda importante na qualidade de vida dos portadores dessa patologia, tem frequência variável de acordo com a literatura: 5 a 43,1 %, dependendo do método diagnóstico utilizado (*SRIDAMA & DEGROOT1989; MCDOUGALL, 1991*).

Aproximadamente 3 a 5% dos pacientes com OG, apresentam um quadro grave, com intensa dor, inflamação e risco à visão devido à ulceração da córnea ou compressão do nervo óptico. Envolvimento subclínico é comumente observado, com aproximadamente 70% de pacientes adultos com

DG apresentado algum achado (proptose, aumento do volume da musculatura extra-ocular, aumento do tecido adiposo retro-orbital) quando submetidos à ressonância magnética ou tomografia computadorizada das órbitas. A taxa de incidência anual ajustada de OG clinicamente significativa obtida em um levantamento realizado em OlmstedCounty, Minnesota- EUA foi de 16 mulheres e 3 homens por 100.000 habitantes (BARTLEY, 1994).A distribuição etária é bimodal, com pico de incidência em mulheres ocorrendo na faixa dos 40 aos 44 anos e de 60 aos 64 anos, e em homens entre 45-49 anos e 65-69 anos (WIERSINGA, 2002).

A primeira possível referência a este quadro oftalmológico é encontrada no século VI, na figura de Bodidharma-Daruma (Figura 2), fundador do zen Budismo e do kung-fu (GREER, 2002).

Historicamente, a associação de hipertireoidismo e exoftalmia foi relatada por vários médicos (BÜRGI, 2009), incluindo SayyidAl-Jurjani, persa do século XII, Caleb Hiller Parry (1786) e Robert Graves, clínico irlandês do século XIX. Deste último se originaram os epônimos, Doença de Graves e Oftalmopatia de Graves (GRAVES, 1835). Cabe mencionar também o médico alemão Karl Von Basedow, cujo nome está associado aos dois termos no continente europeu (VON BASEDOW, 1840).



Figura2. Bodidharma-Daruma e sua possível oftamopatia de Graves. Segundo relatos o monge budista nunca fechava seus olhos (GREER,2002).

Assim como a DG, a gênese da OG também envolve mecanismos auto-imunes, surgindo como resultado do comprometimento ocular por doença autoimune órgão-específica, no qual o antígeno responsável seria o mesmo RTSH envolvido na patogênese da doença tireoideana (BAHN, 2000; SMITH 2010).

Na verdade, os eventos etiopatogênicos e fisiopatológicos relacionados à OG são bastante complexos. Os fibroblastos presentes na órbita são capazes de expressar receptores para as imunoglobulinas estimuladoras do receptor de TSH e são, provavelmente, as células alvo

para o mecanismo autoimune. Além disso, estas células poderiam diferenciar-se em adipócitos, mediante o estímulo de receptores nucleares específicos tais como o PPAR- γ (*PeroxisomeProliferator-Activated Receptor- γ*) presentes nestes fibroblastos, causando surgimento de novas células adiposas e conseqüentementeaumento de volume local (VALYASEVI, 2002; MIMURA & BLOISE, 2003). O tecido adiposo e o tecido conectivo orbital também expressam esses receptores e todos exibem uma resposta pró-inflamatória exagerada às citocinas e fatores de crescimento. Histologicamente ocorre aumento de volume dos músculos extra-oculares, tecido conectivo e adiposo com aumento das glicosaminoglicanas (GAG) hidrofílicas, levando a produção excessiva de ácido hialurônico, com edema da musculatura e do tecido fibro-conectivoretro-bulbar, os quais seriam responsáveis pela maioria das manifestações clínicas da OG (BARTALENA et al., 2000).

A autoimunidade induziria edema e infiltração linfocitária, sendo que este infiltrado é repleto de células imunocompetentes (linfócitos T, principalmente CD4, macrófagos e linfócitos B) que perpetuam a inflamação (BRENT, 2008). Recentemente, outros alvos para os auto-anticorpos foram caracterizados nos músculos e tecidos extra-oculares (flavoproteína, G2s, sarcalumelina, calsequestrina) e no colágeno tipo XIII dos fibroblastos oculares, sendo o anticorpo anti-calsequestrina e anti-colágeno tipo XIII

marcadores diagnósticos de alta sensibilidade para OG e sua gravidade (GOPINATH *et al*, 2006). Os eventos que se seguiriam à infiltração linfocitária inicial, na OG, parecem ser a ativação mediada por citocinas de fibroblastos, a secreção de glicosaminoglicanas por estas células e, por último, fibrose (Figura 3) (WEETMAN, 2000; LEHMANN *et al*, 2008).

De fato, várias citocinas parecem estar envolvidas na gênese da OG (AJJAN & WEETMAN, 2004). Em um estudo realizado com camundongos, demonstrou-se que a resposta ao TRAb caracteriza-se por uma produção de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) (MANY *et al*, 1999). Outro estudo relatou o papel importante desempenhado pela interleucina-1 (IL-1) (HOFBAUER *et al*, 1997). Outras interleucinas, pró-inflamatórias, como TNF-alfa e IL-6, e antiinflamatórias, como a IL-10, além do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1RA), parecem estar aumentadas no soro de pacientes com OG infiltrativa (MYSLIWIEC *et al*, 1999). Além disso, foi sugerido que a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) poderia estar envolvida na interação entre células T, macrófagos, células B, células endoteliais e fibroblastos orbitais. Aumento dos níveis séricos de ICAM-1 (SICAM-1) foram referidos em pacientes com oftalmopatia de Graves (MYSLIWIEC *et al*, 2001), indicando aqueles que desenvolverão esta manifestação clínica (BELLIS *et al*, 1998).

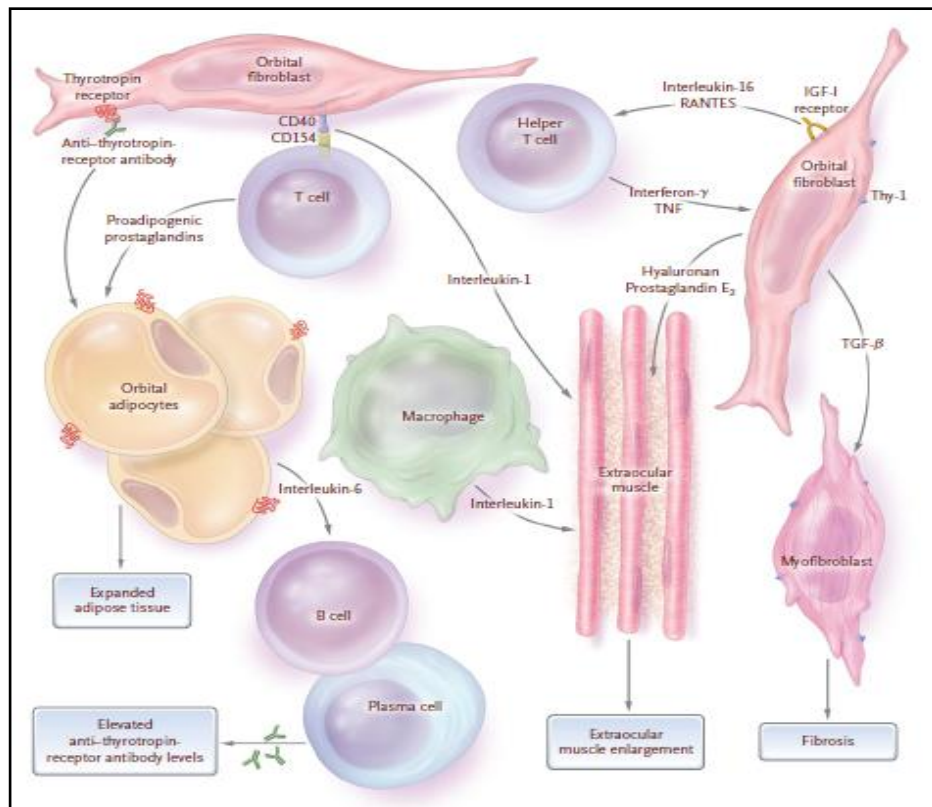


Figura 3. Patogênese da Oftalmopatia de Graves, ilustrando a cascata inflamatória e a ativação dos fibroblastos (BAHN, 2010).

Inicialmente, ocorreria predomínio de citocinas secretadas pelos linfócitos T helper1 (Th1), especialmente IFN- α , IL-1 α , IL-6, TGF- β e leucoregulina, que são potentes estimuladores de produção de GAG pelos fibroblastos sendo posteriormente seguidos de citocinas secretadas pelos linfócitos T helper 2 - Th2 (IL-4 e IL-10) causando fibrose e contração, restringindo a função normal dos músculos extra-oculares (LACKA, 2004). Em adição a esses efeitos, as citocinas modulam a ação imune amplificando a expressão das proteínas MHC classe II, as moléculas de adesão (ICAM-1), CD-40 e proteínas *heat-shock* nos tecidos retro-oculares desempenhando,

dessa maneira, um papel na amplificação e localização do processo inflamatório (*BAHN et al, 2000,2010*).

Recentemente, foi observada a relação entre desenvolvimento de OG e alguns "genes candidatos" que promoveriam uma suscetibilidade genética ao desenvolvimento da OG, direcionando o fenômeno autoimune para os tecidos oculares e extra-oculares. Neste aspecto, destacam-se o antígeno humano leucocitário (HLA, 6p21. 3), polimorfismos da IL-18 e CD-4 e o antígeno-4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4, 2q33), entre outros (*BEDNARCZUK et al, 2007*).

Por outro lado, estudos *in vitro* mostraram que a síntese de GAGs, por fibroblastos humanos cultivados, pode ser inibida, de forma dose-dependente, pelo receptor solúvel de IL-1 e pelo antagonista do receptor de IL-1 (*TAN et al., 1996*).

Quanto às manifestações clínicas da OG, estas podem variar de um simples "olhar fixo e brilhante", até hiperemia ocular, quemose, úlcera de córnea, comprometimento do nervo óptico, culminando em perda visual (*HAY, 1984; KENDALL-TAYLOR, 1998*).

O diagnóstico da oftalmopatia é clínico, embora a ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) das órbitas possam estar indicadas, caso haja dúvidas quanto à causa exata da proptose ocular e, particularmente, para excluir-se tumor retro-bulbar ou

mal-formação artério-venosa, além de se mostrarem úteis na avaliação do acometimento das estruturas orbitais, como gordura retro-ocular, musculatura extra-ocular e nervo óptico (*BARTALENA 2000; KAHALY, 2001; VLAINICH & ROMALDINI et al, 2011*).

A OG possui em sua história natural duas fases classicamente descritas, a fase ativa, caracterizada pela exacerbação progressiva na qual predomina o componente inflamatório e a fase inativa, com regressão parcial e estabilização onde predominam as sequelas da fibrose causadas pelo quadro inflamatório (fibrose tecidual, diplopia, etc.). A avaliação da presença de atividade e do grau de gravidade da OG pode ser realizada por uma série de métodos, não existindo, contudo, consenso sobre qual seria a melhor combinação de testes para tal fim (*WEETMAN & WIERSINGA, 1998*).

Clinicamente, a proptose pode ser aferida com o auxílio de aparelhos conhecidos como exoftalmômetros. Tais instrumentos permitem a quantificação de proptose em unidades métricas (cm), ao utilizarem régua com espelhos dióptricos para sua mensuração (*BURMAN, 1985*).

A gravidade da doença é quantificada pelo "NO SPECS" (Tabela 1), um escore que avalia o acometimento ocular e extra-ocular, cujo nome se constitui no acrônimo formado pelas letras iniciais dos aspectos avaliados (*WERNER, 1977*).

Os métodos disponíveis para a avaliação da atividade da doença, isto é, presença ou ausência de atividade inflamatória, são úteis em determinar quais pacientes se beneficiarão de terapia anti-inflamatória. O escore de atividade clínica (CAS) (*MOURITZ et al., 1997*), a medida do tempo de relaxamento da musculatura extra-ocular em T2 à RM (*UTECH et al., 1995*), a cintilografia orbitária com ^{111}In -pentreotide (*KRASSAS & KAHALY, 1999*), a ultrassonografia orbitária (*PRUMMEL et AL, 1993*) e a dosagem de glicosaminas urinárias e plasmáticas (*KAHALY et al, 1998*) têm sido advogados para este fim, mas ainda não foram completamente avaliados (*WEETMAN, 2000*).

Apesar dos vários métodos existentes, a avaliação da resposta terapêutica na OG baseia-se, em grande parte das vezes, no aspecto clínico, o qual se caracteriza pela subjetividade e dificuldade de padronização.

O tratamento da OG depende da gravidade da doença e da fase em que a doença se encontra, com melhores resultados sendo obtidos na fase ativa, onde há possibilidade de regressão dos danos teciduais (*STIEBEL-KALISH et al., 2009; WIERSINGA et al. 1995; BARTALENA, 2009; DICKINSON, 2009*). A oftalmopatia leve a moderada pode melhorar espontaneamente ou com a instituição de medidas gerais como o controle da tireotoxicose, uso de lágrimas artificiais, óculos escuros, elevação da cabeceira da cama, restrição de sal e o eventual uso de diuréticos. Contudo,

casos mais graves podem necessitar de intervenção medicamentosa, radioterápica ou cirúrgica (*STEMBERGER et al 2006; KALISH et al, 2009*). Quando as medidas gerais não surtem efeito, freqüentemente, a primeira escolha de tratamento recai sobre o uso de glicocorticóides por via oral ou em pulsoterapia (*BARTALENA, 2009; DICKINSON, 2009*). Aparentemente, as duas vias de administração são eficazes no tratamento inicial da OG, na qual adipopia, a proptose e os sinais de inflamação de partes moles são as principais preocupações. Porém, a terapia com metilprednisolona intravenosa parece ser mais eficaz em reduzir a necessidade de outros tipos de tratamento (*KAUPPINEN-MÄKELIN, 2002; MARCOCCI, 2007*).

STIEBEL-KALISH *et al.*(2009) demonstraram em uma meta-análise a eficácia do corticosteróide intra-venoso na diminuição do CAS em pacientes com OG moderada a grave . A pulsoterapia intravenosa com corticosteróides possui uma vantagem estatisticamente significativa sobre a terapêutica oral e provoca bem menos efeitos adversos.

Alguns estudos (*DICKINSON, 2009; STAN, 2010*) sobre o uso de somatostatina, um peptídeo que inibe a liberação de GH e, portanto reduziria as ações regulatórias desse hormônio na patogênese da OG, mostraram resultados ainda inconclusivos e conflitantes (*WIERSINGA, 2011*).

Recentemente, terapias focadas em estratégias de intervenção imunológica (*BANGA et al, 2008*), como o uso de anticorpos monoclonais, utilizados no tratamento de outras patologias, como o rituximab (*EL FASSI, 2006; SALVI, 2007; VANNUCCHI et al, 2010*), o etarnecept (*PARIDAENS et al, 2005*) e o infliximab (*DURRANI et al, 2005*), abriram uma nova área de abordagem ao tratamento da OG. Entretanto, os custos envolvidos no uso destas medicações e os efeitos colaterais importantes são obstáculos à utilização disseminada (*RODIEN, 2008; BARTALENA, 2009*).

O papel da radioterapia orbitária no tratamento da OG tem permanecido controverso (*KAUPPINEN-MÄKELIN et al., 2002*), sendo que respostas mais satisfatórias são obtidas quando esta é associada a corticoterapia (*MARCOCCI et al., 2001; TANDA 2012*).

A descompressão cirúrgica é frequentemente, o último recurso usado para, de forma rápida, aliviar a pressão intra-orbitária em pacientes com compressão do nervo óptico ou ceratite de exposição (*KAUPPINEN-MÄKELIN et al., 2002*).

Diante da complexidade que envolve a patogênese da OG, o elevado custo, a alta complexidade necessária para sua utilização e os frequentes efeitos adversos associados ao tratamento do quadro, várias outras opções medicamentosas têm sido propostas. O uso de outros agentes anti-inflamatórios e/ou anti-oxidantes de custo mais acessível e eventos

adversos pouco significantes tem sido citado como mais uma opção de tratamento para a OG.

Uma destas opções seria a nicotinamida, um inibidor da poli (ADP ribose) sintetase. Um efeito indireto, antagonista ao das citocinas, poderia ser exercido por esta droga que demonstrou, *in vitro*, ser capaz e suprimir a expressão de antígenos MHC classe II em células tireoidianas, inibindo a ativação e proliferação de fibroblastos orbitais induzida pelas citocinas (HIROMATSU *et al.*, 1998). Outra possibilidade terapêutica seria o alopurinol, o qual se mostrou eficaz como antioxidante, ao bloquear a proliferação de fibroblastos orbitais induzida pela geração de superóxidos após o estresse inflamatório local (BURCH *et al.*, 1997).

Estudo conduzido em humanos por BOUZAS *et al.* (2000), utilizando a nicotinamida associada ao alopurinol, por via oral, conseguiram obter melhora do escore ocular em 82% dos pacientes tratados contra 27% dos que receberam placebo, resultados estes encorajadores. Todavia, dados sobre o possível efeito *in vivo* destas drogas ainda são escassos.

Outra opção medicamentosa seria a pentoxifilina. O composto mostrou efeito inibitório sobre a expressão de HLA-DR e sobre a secreção de glicosaminoglicanas basal (CHANG *et al.*, 1993) e induzida pela IL-1, TNF-alfa e interferon-gama (BALAZS *et al.*, 1998).

Um estudo clínico de BALAZS *et al.*, avaliou o uso *in vivo* da droga em 10 pacientes na fase ativa da OG, relatando melhora em 80% dos casos. A resposta positiva foi observada tanto no acometimento de partes moles, como na proptose e no envolvimento da musculatura extra-ocular, com redução no escore ocular total (BALAZS *et al.*, 1997). Por outro lado, MARCOCCI *et al.* (2011), avaliando pacientes com OG ativa, não observaram diferença na resposta em relação ao placebo, quanto a avaliação oftalmológica global, enquanto que, em casos com OG crônica, foi relatada melhora da proptose e da qualidade de vida (FINAMOR *et al.*, 2004). Assim, os resultados sobre o uso da pentoxifilina na OG ainda são controversos.

Ainda, STAMATO *et al.* (2006) relataram experiência positiva com a utilização de outra droga com ação anti-inflamatória, a colchicina. A medicação foi usada durante a fase inflamatória da OG, com resultados comparáveis aos da pulsoterapia.

Recentemente, BLOISE *et al.* (2011) conduziram um experimento no qual foi utilizado o diclofenaco sódico para o tratamento da OG, na tentativa de antagonizar o receptor PPAR-gama expresso nos adipócitos tecidos e nos fibroblastos orbitais de pacientes portadores de OG leve e moderada, obtendo resultados animadores.

Outra substância, o selênio, um mineral essencial com capacidade de redução na formação de superóxidos (DUNTAS, 2012), foi associado,

recentemente, a indução de melhora na atividade inflamatória, na progressão da doença e na qualidade de vida de pacientes com OG (MARCOCCI *et al.*, 2011).

Considerando-se as peculiaridades etiopatogênicas, diagnósticas e terapêuticas da OG, sabe-se que ainda há obstáculos em se realizar tanto o diagnóstico quanto o seguimento clínico do quadro. Isto se deve, pelo menos em parte, à dificuldade em se obter parâmetros que possam ser utilizados com facilidade e que sejam reprodutíveis durante o seguimento destes pacientes. Além disso, apesar dos esforços das sociedades de especialistas quanto a um consenso no tratamento da OG, o mesmo continua apresentando diferentes abordagens nos diferentes centros (WEETMAN *et al.*, 1998; RAMOS, DIEHL *et al.*, 2008).

As opções terapêuticas para DG permanecem as mesmas há 50 anos e as manifestações clínicas associadas à DG, tais como a OG, permanecem de difícil abordagem terapêutica. Apesar das causas e mecanismos exatos da DG e da OG permanecerem enigmáticos, o progresso recente no entendimento da base molecular das alterações celulares e o papel de substâncias solúveis na imunidade e inflamação têm levantado a possibilidade de novas opções terapêuticas para a OG.

Frente à escassez de dados quanto aos efeitos da pentoxifilina, nicotinamida e alopurinol, drogas que interferem no mecanismo inflamatório,

sobre a OG, observamos a necessidade de avaliar a eficácia de tais terapias, bem como seus efeitos colaterais e compará-las com o padrão terapêutico vigente. Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho a avaliar e comparar os efeitos clínicos e laboratoriais da administração destes tratamentos.

2. Objetivos

Os objetivos deste estudo foram em pacientes com OG e por meio de métodos clínico-laboratoriais:

- avaliar e comparar os efeitos da terapia padrão (corticóide em pulsoterapia) com os das terapias não convencionais (associação de nicotinamida e alopurinol ou pentoxifilina por via oral).

Objetivos secundários:

- comparar os níveis de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) dos pacientes estudados com um grupo de pacientes saudáveis antes, durante e após o tratamento.

3. Pacientes e Métodos

Pacientes

Foram estudados pacientes com DG que procuraram o Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, apresentando OG moderada ou moderadamente grave, definida de acordo com a classificação "NO SPECS" (Tabela1; *WERNER*, 1977) e envolvimento de partes moles de acordo com os critérios clínicos do CAS (Tabela 2; *MOURITS et al.*,1989; *PRUMMEL et al*, 2003). A proposta inicial era a composição de grupos terapêuticos com 15 pacientes cada. Contudo, conforme se iniciou a seleção, observou-se uma dificuldade em se encontrar casos com OG clinicamente significativa. Foram assim selecionados, no período inicial do trabalho, 24 pacientes com OG clínica. Destes, 18 preenchiam os critérios de inclusão e exclusão. Estes foram informados sobre todo o estudo e somente adentraram ao mesmo após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; anexo I). Dos 18 pacientes submetidos à avaliação inicial, 3 desistiram do estudo antes do início da terapia. Assim, 15 pacientes efetivamente iniciaram o acompanhamento.

Delineamento

Foi realizado estudo prospectivo, controlado, aberto com amostras distribuídas por conveniência.

Para avaliar e comparar o efeito dos diferentes tratamentos (corticóide em pulsoterapia, associação de nicotinamida e alopurinol ou pentoxifilina por via oral) foram acompanhados pacientes com OG de grau moderado a moderadamente grave, por meio do CAS, da medida da proptose ocular com exoftalmômetro e TC de órbitas e da dosagem de interleucinas séricas, além de uso de fotografias digitais dos olhos com medidas de parâmetros métricos oculares que refletem a esfericidade do globo ocular e a proptose em relação à fenda palpebral e ao diâmetro da íris destes pacientes antes, durante e depois do tratamento medicamentoso.

Pacientes com DG foram avaliados antes (momento 0 - M0) e com um, três, seis, nove e doze meses de seguimento (momentos - M1, 3, 6, 9 e 12, respectivamente), após tratamento com um dos três esquemas terapêuticos. Para efeito do estudo, foram consideradas as avaliações realizadas nos momentos M0, M3, M6 e M12. Estas consistiram de exames clínicos e oftalmológicos, coleta de sangue para dosagens

hormonais, de anticorpos anti-tireóide e de citocinas inflamatórias e obtenção de imagens oculares por meio de fotografias digitais em M0, M6 e M12. Além disso, foram realizadas tomografias computadorizadas das órbitas também em M0, M6 e M12.

Os desfechos avaliados foram a atividade inflamatória (CAS, TNF- α , IL-6, edema músculos extra-oculares), a proptose ocular (exoftalmômetro, TC de órbitas, análise das fotografias digitais) e os efeitos adversos observados.

Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram:

1. Hipertireoidismo prévio ou atual, com captação difusa à cintilografia tireóidea e presença de anticorpos anti-receptor TSH no soro.

2. OG moderada ou moderadamente grave, definida como apresentando uma ou mais das seguintes categorias "NO SPECS": classe 2, grau c; classe 3, graus abc; classe 4, graus abc; classe 6, grau a (*WERNER, 1977*).

3. Sintomas de OG ativa, com envolvimento de partes moles, com CAS (Tabela 1) de 3 ou mais (*BARTALENA et al., 2008*), de acordo com o método modificado descrito por Mouritz et al. (1989), ou

proptose (leitura no exoftalmômetro de 20mm ou mais), ou a presença de diplopia.

4. OG com duração de pelo menos um ano.

Os critérios de exclusão foram:

1. Pacientes que receberam esteróides previamente.
2. História prévia de cirurgia palpebral ou de descompressão orbitária.
3. Gestantes.
4. Diabéticos.
5. Pacientes com contra-indicações para corticoterapia ou radioterapia externa.
6. Envolvimento corneano (ceratite, ulceração, opacificação, necrose).
7. Compressão do nervo óptico.
8. Defeitos de campo visual.
9. Diminuição da acuidade visual descrita pelo paciente e/ou defeito da visão para cores (quatro ou mais erros em 12), o qual poderia significar compressão do nervo óptico.

Tabela 1. Sistema de classificação de atividade (CAS) da Oftalmopatia de Graves.

Sinal	Intensidade
Dor	a) Sensação dolorosa de opressão, sobre ou atrás do globo ocular b) Dor à tentativa de movimentação ocular para cima, para baixo ou para os lados
Vermelhidão	c) Vermelhidão nas pálpebras d) Hiperemia conjuntival difusa
Edema	e) Quemose f) Inflamação carúncula g) Edema palpebral h) Aumento de proptose de 2 mm ou mais por período 1-3 meses
Prejuízo da função	i) Diminuição na acuidade visual de 1 ou mais linhas, no diagrama de Snellen (usando 1 pinhole), durante período 1-3 meses j) Diminuição dos movimentos oculares em qualquer direção, igual ou maior do que 5°, durante período 1-3 meses.

Adaptado de Mouritz et al, British Journal of Ophthalmology, 1989, 73:639-644.

Os critérios para interrupção do tratamento foram:

1. Surgimento de alguma das situações descritas como critérios de exclusão.
2. Manutenção ou piora do quadro oftalmológico, definida como ausência de mudança na classe ou grau, ou por falência do tratamento se um aumento na classe ou grau ocorresse. Se tanto um aumento como uma diminuição ocorresse, a mudança na classe NOSPECS mais elevada determinaria a abordagem (*MOURITS et al., 1997*).

Devido ao número de casos reduzido e ao receio de diminuição do grupo amostral, optou-se por encaminhar aleatoriamente os pacientes para os tratamentos por meio de amostragem por conveniência, respeitando-se eventuais restrições dos mesmos. Assim, cinco pacientes foram tratados com pentoxifilina (grupo 1 - G1), cinco com a associação nicotinamida / alopurinol (grupo 2 - G2) e cinco com corticóide em pulsoterapia (grupo 3 - G3), num total de 10 olhos em cada grupo (número total de olhos de 30).

Esquemas terapêuticos

Após a alocação dos pacientes entre os três grupos, iniciaram-se os tratamentos propostos para cada grupo como se segue:

Grupo 1 : Os pacientes receberam a medicação Pentoxifilina via oral, na dose inicial de 1800 mg/dia por quatro semanas, seguidas de 1200 mg/dia por oito semanas, em um total de 12 semanas de tratamento (*BALAZS et al., 1998*). A pentoxifilina utilizada (Trental® 400 mg) foi gentilmente cedida pelos laboratórios Sanofi-Aventis do Brasil.

Grupo 2: Os pacientes receberam uma associação de nicotinamida, 300 mg/dia, e alopurinol, 300 mg/dia por via oral (VO), por um período de 12 semanas (*BOUZAS et al., 2000*). Esta associação foi obtida através de manipulação por farmácia magistral das referidas substâncias pela inexistência comercial desta apresentação.

Grupo 3: Pacientes submetidos à pulsoterapia com corticóide foram administradas doses de 1g de metilprednisolona (USP) diluídas em 250 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, infundidas durante uma hora, num total de 9 doses (pulsos), em seis semanas (Fenzi e cols). Estes 9 pulsos foram distribuídos da seguinte maneira: na primeira semana foram administradas três doses, (segunda, quarta e sexta-feira); na segunda semana, duas doses (segunda e sexta-feira); da terceira à sexta semanas,

foram administradas uma dose por semana, sempre às segundas-feiras. Todos os pacientes receberam, na semana antecedente ao início dos pulsos, profilaxia para estrogiloidíase com albendazol (400mg ao dia por 3 dias seguidos) para evitar-se hiperinfestação parasitária.

Um médico clínico e um oftalmologista avaliaram os pacientes em cada visita utilizando fichas de atendimento padronizadas (anexos II, III e IV) e realizando cuidadoso exame geral e oftalmológico, fazendo as adequações medicamentosas e a solicitação de exames adicionais necessários para cada caso. Na visita de 3 meses, os pacientes foram avaliados quanto à necessidade de tratamento adicional sendo que, em nenhum deles, este foi necessário. Este seria ministrado se o processo da doença fosse persistente ou progressivo, com proptose aumentada ou inalterada, desenvolvimento de diplopia, ou diplopia persistentetanto na posição primária (olhar fixo no horizonte) ou que perturbasse as atividades de vida diárias dos pacientes, ou marcado envolvimento de partes moles apesar da terapia de base. Se terapia adicional fosse necessária, os pacientes do grupo pulsoterapia poderiam ser encaminhados para radioterapia ou cirurgia e os pacientes dos demais grupos para terapia padrão com metilprednisolona em pulsoterapia.

Métodos

Um clínico e um oftalmologista avaliaram periodicamente os pacientes realizando cuidadoso exame físico geral e oftalmológico, realizando as correções de tratamento indicadas para cada caso. No exame oftalmológico foram realizados testes de acuidade visual, visão de cores (teste de Ishihara), campo visual, fundoscopia sob midríase, medida da proptose, medida da abertura da fenda palpebral, teste da motilidade ocular extrínseca (diplopia), reflexos pupilares incluindo o pupilar aferente, avaliação biomicroscópica corneana e pressão intra-ocular (PIO). Um teste de Hess foi feito na visita mais próxima e a perimetria de Goldman foi realizada quando indicado. Estas avaliações tiveram por objetivo manter o tratamento adequado e tentar preservar o bem estar dos pacientes.

Além destes, outro médico clínico e outro oftalmologista, que não tinham conhecimento sobre o tratamento ou andamento do caso (estavam "mascarados"), examinaram cada paciente em cada visita, com o objetivo de levantar os dados para o estudo. Estas avaliações ocorreram antes e durante o tratamento (M0, M1, M3, M6, M9 e M12), sendo coletados dados demográficos, de anamnese, e anotados o escore clínico e o exame oftalmológico. Clínicos e oftalmologistas usaram os mesmos métodos de avaliação de atividade para partes moles. O grau de proptose foi medido por

meio de exoftalmômetro de Hertel (Figura 5; Marco OphthalmicCo, EUA), em milímetros (mm). Os movimentos oculares, as reações pupilares, a pressão intraocular (PIO; com o paciente olhando para o horizonte) e exame de fundo de olho (FO) foram realizados. A medida da fenda palpebral foi realizada com auxílio de régua milimetrada (em mm).



<http://www.meduni-graz.at>

Figura 4. Exoftalmometro de Hertel - régua provida de espelhos diópticos utilizada na medida da proptose tendo como referências a borda óssea lateral da órbita e o ápice do globo ocular.

O envolvimento de partes moles foi quantificado pelo método modificado de Mouritzet al. (1989) (Tabela 2). Seis das 10 categorias originais foram avaliadas: dor retro-bulbar, eritema palpebral, edema palpebral, hiperemia conjuntival, quemose e edema de carúncula. Um ponto foi dado para cada parâmetro, com um escore de seis pontos representando o escore máximo de atividade. A presença de diplopia, proptose, acuidade

visual, e PIO (normal < 21 mmHg) foram relatados separadamente. A diplopia foi graduada como leve quando ocorreu somente na *gaze extrema*, e severa quando também ocorreu na posição primária. Ela foi considerada moderada quando, apesar de não ocorrer na posição primária, incomodasse o paciente no seu dia-a-dia.

Tabela 2. Classificação NO SPECS de alterações oculares na Oftalmopatia de Graves.

Classe	Grau	Sintomas e Sinais Oculares
1) Note-se que, para além da classificação por tipo de envolvimento, existe também uma classificação de acordo com a gravidade.		
0-6	0,a,b,	N - Sem sinais ou sintomas.
1	c	O - Apenas limitado aos sinais. Retração pálpebra superior e olhar fixo (com ou sem lid-lag e proptose).
2		S- Envolvimento dos tecidos moles (sintomas de lacrimejamento excessivo, sensação de areia nos olhos, desconforto retrobulbar e fotofobia, mas não diplopia); Sinais objetivos como se segue:
	0	Ausente
	a	Mínimo (edema da conjuntiva e pálpebras, hiperemia conjuntival, muitas vezes com extrusão de gordura orbital, glândulas lacrimais palpáveis, ou musculatura extra-ocular edemaciada e palpável sob as pálpebras inferiores)
	b	Moderado (achados acima mais quemose, lagofalmo, edema palpebral)
	c	Grave
3		P- Proptose associada. Classes de 2 a 6 apenas (especificar se há desigualdades de 3 mm ou mais entre os olhos, ou se ocorreu progressão de 3 mm ou mais durante observação)

Classe	Grau	Sintomas e Sinais Oculares
	0	Ausente (20 mm ou menos)
	a	Mínima (21-23 mm)
	b	Moderado (24-27 mm)
	c	Marcante (28 mm ou mais)
4		E- Envolvimento de musculatura extra-ocular (usualmente com diplopia)
	0	Ausente
	a	Mínimo (limitação de movimentação ocular, evidente aos extremos de olhar, em uma ou mais direções)
	b	Moderado (evidente restrição de movimento sem fixação de posição)
	c	Grave (posição fixa do globo ou globos oculares)
5		C- Envolvimento corneano (principalmente devido à lagofalmo)
	0	Ausente
	a	Mínimo (ponteados de córnea)
	b	Moderado (ulceração)
	c	Grave (turvação, necrose, perfuração)
6		S- Perda visual (secundário ao envolvimento do nervo óptico)
	0	Ausente
	a	Mínimo (palidez ou isquemia de disco óptico, defeito de campo visual; visão 20/20 a 20/60)
	b	Moderado (palidez ou isquemia de disco óptico, defeito de campo visual, 20/70 to 20/200)
	c	Grave (cegueira, ou seja, a incapacidade de perceber a luz, visão inferior a 20/200)

Adaptado de Werner et al., J Clin Endocrinol Metab 1977; 44(1): 203-4.

Amostras sanguíneas foram coletadas em cada visita para dosagem das concentrações séricas de tiroxina livre (T4-L; normal = 0,80-1,90 ng/dL) e hormônio tireoestimulante (TSH; normal = 0,40-4,00 mIU/mL), com o objetivo de adequação do tratamento direcionado à DG. Além disso, foram dosados, nos momentos M0, M3 e M12, os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO; normal: < 35,0 UI/mL), pelo método de quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA, EUA) e TRAb, por radioimunensaio (CIS BioInternational, França; normal: $\leq$ 1,0 U/L; indeterminado: 1,1 - 1,5 U/L; positivo: > 1,5 U/L) e, nos momentos M0, M6 e M12, as interleucinas IL-6 (média normal = $178,75 \pm 46,11$ pg/mL; n = 20) e TNF- α (média normal = $118,05 \pm 25,23$ pg/mL; n = 20), por sistema de ensaios comerciais de enzima ligada imunoabsorvente (Quantikine Human Kits, R&D® Systems, Minneapolis, MN, EUA). Para comparação com as concentrações observadas nos pacientes, estas citocinas foram dosadas também em 20 indivíduos saudáveis à época da avaliação inicial, sem doença inflamatória ou tireopatia.

Tomografia computadorizada (Figura 5) das órbitas (TC; SyTec 3000, Shimcotzu SCT 7000 TS) foi realizada em M0, M6 e M12. Um radiologista, que não foi informado sobre o *status* clínico-laboratorial ou a medicação de cada paciente antes, avaliou as imagens coronais obtidas durante e depois dos diferentes tratamentos. Para a avaliação da proptose, foram avaliadas as imagens axiais utilizando-se cortes de 3 mm, padronizados para essa

avaliação. NUGENT et al. (1990) haviam sugerido a medida da distância perpendicular (em mm) entre a linha inter-zigomática e a margem posterior do globo ocular. Contudo, este critério só seria válido em graus de proptose intensos, onde o globo ocular está tão deslocado anteriormente que esta distância é positiva. Quando a proptose não é tão intensa, esta pode gerar valores negativos. Assim, no presente estudo, foi utilizada a mesma medida em relação à margem anterior do globo. Os cortes tomográficos das órbitas foram captados utilizando uma câmera digital de 6.0 megapixels (*Sony Cyber-shot*® DSC S600) sendo posteriormente transferidas e processadas utilizando-se um programa de análise de imagens (ImageJ®) para quantificação da espessura do ventre dos músculos oculares reto medial e lateral, e do grau de proptose e do ângulo formado entre o globo ocular e a lente do cristalino, permitindo dessa forma uma avaliação indireta da inflamação (pelo edema muscular causado pela presença de glicosaminoglicanos) e da proptose. Para essas avaliações padronizou-se a obtenção da imagem correspondente ao corte tomográfico que exibisse a maior medida do ventre dos músculos extra-oculares; em relação ao ângulo da proptose, utilizamos as imagens onde era possível relacionar o cristalino e a borda temporal da órbita respectiva. O *software* utilizado é capaz de mensurar o número de unidades de *pixels* (aglutinação de *Picture* e *Element*, ou seja, elemento de imagem, sendo *Pix* a abreviatura em inglês

para *Picture*) que é o menor ponto que forma uma imagem digital, utilizando uma medida conhecida como variável da normalidade.

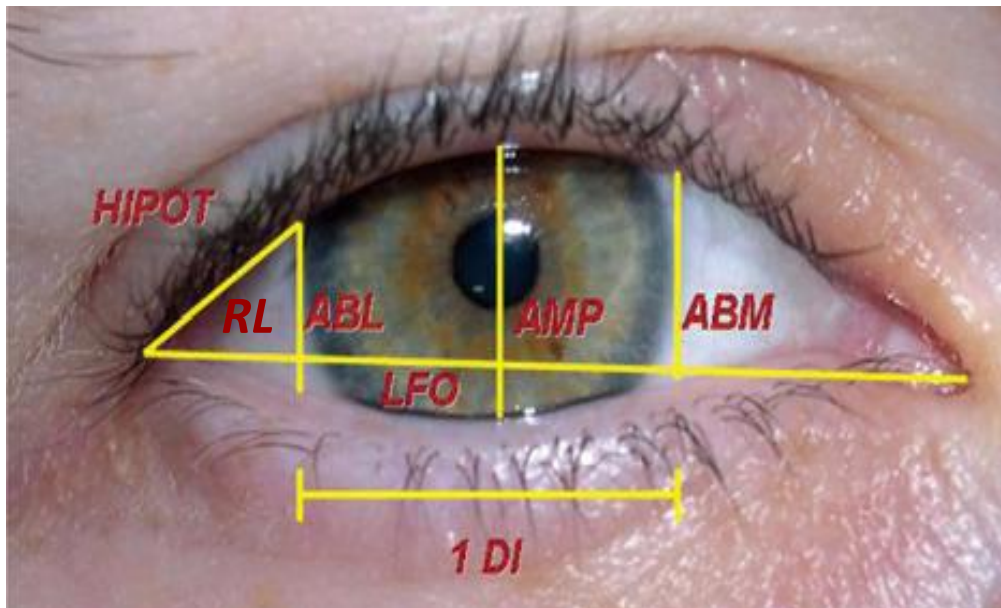


Figura 5. TC órbitas, corte sagital, evidenciando os músculos orbitais e a presença de proptose. Abaixo se observa a utilização do software ImageJ® nas medidas de proptose e ângulo da proptose (em branco).

Fotografias dos olhos foram feitas antes, durante e após o tratamento, utilizando uma câmera digital de 6.0 *megapixels* (*Sony Cyber-shot*® DSC S600).

Essas imagens também foram analisadas pelo *software* ImageJ®, utilizando medidas de parâmetros definidos previamente (MIOT *et al.*, 2008, 2009), tendo como referência o diâmetro da íris de cada paciente, permitindo a análise de variações interpessoais para avaliação de proptose e alterações da conformação geométrica dos olhos por meio de medidas específicas que refletem a esfericidade do globo ocular em relação a fenda palpebral e ao diâmetro da íris (Figura 6.1).

Essas fotografias também foram utilizadas para auto-avaliação pessoal subjetiva da evolução da OG (Figura 6.2). Os pacientes classificaram sua melhora como ausente, pequena, moderada ou importante.



MIOT, HA; FERNANDES, LPS et al. Clinics 2009;64(9):885-9

Figura 6.1. Fotografia digital mostrando os parâmetros métricos oculares avaliados:

DI-Maior diâmetro horizontal da íris;

AMP-Maior abertura ocular vertical no centro da íris;

ABL-Altura da abertura ocular tangenciando a íris no lado externo;

ABM-Altura da abertura ocular no lado interno;

LFO-Largura da fenda palpebral;

HIPOT- Distância entre o ângulo externo superior;

RL-Distância da borda da íris para o limite lateral da fenda palpebral.



Figura 6.2. Fotografia digital para avaliação pessoal subjetiva do paciente. Previamente (A) e após tratamento (B) com nicotinamida/alopurinol.

Análises realizadas

Os três grupos de pacientes foram estudados, no M0, quanto aos seguintes parâmetros clínico-evolutivos: idade (em anos), gênero (feminino ou masculino), raça (branca ou não-branca), presença de tabagismo (sim ou não), tempo de DG (em meses), dose prévia de iodo radioativo (sim ou não), uso de droga anti-tireodiana (sim ou não), uso de betabloqueador (sim ou não), uso de levotiroxina (sim ou não). Foram ainda avaliadas a presença de efeitos adversos da medicação para OG (sim ou não), no M3, e a

impressão pessoal sobre a melhora da OG (ausente/pequena ou moderada/importante), no M12.

Os grupos foram comparados, nos momentos M0, M3, M6 e M12, quanto aos parâmetros clínico-oftalmológicos abertura da fenda palpebral, presença de diplopia, PIO e acuidade visual e quanto às concentrações séricas de T4-L e TSH; em M0, M3 e M12 quanto as concentrações de anti-TPO e TRAb; e em M0, M6 e M12, quanto aos parâmetros clínico-oftalmológicos CAS e medida da proptose (exoftalmômetro), concentrações de IL-6 e TNF- α , proptose observada na TC de órbitas, bem como das medidas obtidas através das análises das fotografias digitais dos olhos dos pacientes e das TC de órbitas.

Foi considerado o número de pacientes, em cada grupo, ao se analisar as seguintes variáveis: idade, gênero, raça, presença de tabagismo, tempo de DG, dose prévia de iodo radioativo, uso de droga anti-tireodiana, uso de betabloqueador, uso de levotiroxina, presença de efeitos colaterais da medicação para OG, impressão pessoal sobre a melhora da OG, presença de diplopia, concentrações séricas de T4-L, TSH, anti-TPO, TRAb, IL-6 e TNF- α .

Foi considerado o número de olhos, em cada grupo, ao se analisar as seguintes variáveis: CAS, medida da proptose, abertura da fenda palpebral,

PIO, acuidade visual e proptose observada na TC de órbitas, além das medidas obtidas por meio do uso das fotografias digitais dos olhos dos pacientes das TC de órbitas analisadas pelo software *ImageJ*[®].

Análise estatística

Foram analisadas de forma descritiva as seguintes variáveis qualitativas, devido ao pequeno número de pacientes em cada categoria: gênero, raça, presença de tabagismo, dose prévia de iodo radioativo, uso de droga anti-tireoidiana, uso de betabloqueador, uso de levotiroxina, presença de efeitos colaterais da medicação para OG e impressão pessoal sobre a melhora da OG.

A análise estatística foi realizada utilizando-se a técnica de análise de variância (ANOVA), para o esquema de dois fatores (momentos e grupos) complementados com o teste de Bonferroni. Quando houve comparações apenas entre dois grupos, foi utilizado o teste "t" de Student.

Para a comparação das variáveis quantitativas entre os três grupos de tratamento, em cada momento estudado, foi utilizada a técnica da análise de variância paramétrica para o modelo com um fator, quando foram analisados a média $\pm$ desvio-padrão, e a técnica da análise de variância não-

paramétrica - Teste de Kruskal-Wallis - quando foram estudados a mediana e valores mínimos e máximos (ZAR, 1999). Para as comparações entre os grupos, fixado o momento, e entre os diferentes momentos do tratamento, dentro de um mesmo grupo, das variáveis quantitativas, foi utilizada a técnica da análise de variância não-paramétrica para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes - Teste de Tukey (ZAR, 1999). Foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados significativos das comparações entre grupos, fixado o grupo e letras maiúsculas nas comparações das categorias. Para interpretação das letras, deve-se proceder da seguinte maneira:

1. Duas medidas seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula não diferem quanto aos respectivos grupos, no mesmo momento de avaliação.
2. Duas medidas seguidas de pelo menos uma mesma letra maiúscula não diferem quanto aos outros momentos, no mesmo grupo de tratamento.

Para a comparação entre os grupos, das variáveis qualitativas, foi utilizado o teste de Goodman para contrastes entre populações multinomiais (GOODMAN, 1964). Na análise das fotografias e TC utilizando-se o *software* de análise de imagens utilizamos, para a comparação entre os

grupos, foi utilizada análise de co-variância (ANCOVA). As variáveis foram analisadas quanto a sua distribuição por meio do teste de normalidade de Shapiro Wilk. Quando a variável mostrou-se aderente à distribuição normal de probabilidade, utilizou-se o procedimento paramétrico; caso a variável tivesse ausência de aderência, optou-se pelo procedimento não-paramétrico. Todas as conclusões no presente estudo foram realizadas considerando-se significância de 5% ($p < 0,05$).

Aspectos Éticos

O presente projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp (anexo V). Os pacientes avaliados foram esclarecidos sobre todo o protocolo e somente adentraram ao estudo após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4. Resultados

I) Características iniciais e evolutivas dos pacientes avaliados

As características clínicas dos pacientes estudados podem ser observadas na tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG) estudados.

Características clínicas	n
Número inicial de pacientes	15
Cor brancaN (%)	13 (86,6)
MulheresN (%)	11 (73,3)
Idade (anos)*	37,63 ± 9,97
TabagistasN (%)	2 (13,3)
Cintilografia com hipercaptação difusaN (%)	15 (100,0)
Uso de metimazolN (%)	9 (60,3)
Uso de levotiroxinaN (%)	4 (26,6)
Terapia prévia com ¹³¹ Iodo N (%)	7 (46,6)

*média ± desvio-padrão.

Comparando-se os três grupos de pacientes, não observamos diferenças significativas quanto à idade e ao tempo de hipertireoidismo

referido. Os demais parâmetros clínicos não foram comparados devido ao número amostral limitado (Tabela 4).

Tabela 4. Características clínico-evolutivas dos pacientes com OG, de acordo com o grupo (tipo de tratamento).

Características		Grupos		
		1	2	3
		(Pentoxifilina)	(Nicotinamida/alopurinol)	(Pulsoterapia)
Número de pacientes		5	5	5
Idade (anos) ^{ab}		34,00 (23,00-65,00)	34,00 (32,00-41,00)	43,00 (32,00-49,00)
Tempo de doença de Graves (meses) ^{ab}		39,00 (9,00-144,00)	54,00 (7,00-100,00)	31,00 (13,00-79,00)
Gênero (%) ^c	Feminino	80,0	50,0	80,0
Raça (%) ^c	Branca	100,0	83,3	60,0
Tabagismo (%) ^c		40,0	33,3	60,0
Dose prévia de iodo radioativo (%) ^c		60,0	33,3	80,0
Uso de droga anti-tireodiana (%) ^c		40,0	16,7	20,0
Uso de betabloqueador (%) ^c		0,0	33,3	40,0
Uso de levotiroxina (%) ^c		80,0	16,7	60,0

a: dados expressos como mediana, valores mínimo e máximo das variáveis; b: não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$; teste de Tukey); c: os grupos não foram comparados entre si, devido ao pequeno número de indivíduos em cada classe de resposta, em cada grupo.

Os grupos também não diferiram quanto às concentrações séricas de T₄-L, TSH ou TRAb, nos momentos estudados, exceção feita aos valores de TPOAb, com valores mais elevados no grupo 1 (tabela 5).

Tabela 5. Concentrações hormonais e de auto-anticorpos (expressos como valores medianos, mínimos e máximos) dosados nos pacientes com oftalmopatia de Graves, de acordo com o grupo (tipo de tratamento), nos diferentes momentos de avaliação.

Dados Laboratoriais	Momentos*	G1**	G2	G3	p***
T4L (ng/dL) ^a	M0	1,45 (0,57-5,76)	1,45 (1,18-3,54)	1,47 (1,10-2,69)	p > 0,05
	M3	1,43 (0,81-3,23)	1,67 (1,27-5,80)	1,16 (0,42-1,74)	p > 0,05
	M6	1,44 (0,98-1,61)	1,75 (1,26-5,01)	1,49 (0,78-1,77)	p > 0,05
	M12	1,31 (0,48-1,73)	1,22 (0,94-1,58)	1,45 (0,79-1,88)	p > 0,05
	M0	1,23 (0,04-2,01)	0,84 (0,01-3,86)	0,69 (0,01-9,21)	p > 0,05
	M3	0,86 (0,00-1,86)	0,73 (0,00-2,73)	2,10 (0,80-33,80)	p > 0,05
TSH (mIU/mL) ^a	M6	0,53 (0,00-1,62)	1,60 (0,00-3,30)	2,96 (0,18-21,20)	p > 0,05
	M12	1,51 (1,06-32,70)	3,07 (0,34-19,10)	2,18 (0,96-29,00)	p > 0,05
	M0	1000,00 (10,00-1000,00)	17,90 (10,00-1000,00)	153,00 (19,60-1000,00)	p < 0,05
	M3	1000,00 (10,00-1000,00)	14,65 (10,00-1000,00)	59,20 (13,90-1000,00)	p < 0,05
	M12	190,00 (10,00-1000,00)	10,00 (10,00-1000,00)	81,70 (16,20-1000,00)	p < 0,05
	M0	2,56 (1,00-25,26)	1,00 (1,00-1,52)	1,26 (1,00-7,34)	p > 0,05
Anti-TPO (UI/mL) ^a	M3	1,00 (1,00-14,34)	1,00 (1,00-2,82)	1,00 (1,00-6,49)	p > 0,05
	M12	1,00 (1,00-5,10)	1,00 (1,00-3,84)	1,00 (1,00-1,00)	p > 0,05
TRAb (U/L) ^a	M3	1,00 (1,00-14,34)	1,00 (1,00-2,82)	1,00 (1,00-6,49)	p > 0,05
	M12	1,00 (1,00-5,10)	1,00 (1,00-3,84)	1,00 (1,00-1,00)	p > 0,05

* M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses; **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). Valor p**= teste de diferença de proporção entre grupos para cada domínio.

II) Avaliação clínica oftalmológica inicial e evolutiva dos pacientes avaliados

A PIO foi maior nos grupos 1 e 2 do que no 3, apenas aos seis meses, sem outras diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, em qualquer dos momentos estudados, ou entre os momentos, em qualquer grupo (tabela 6).

Também não houve diferença significativa em qualquer dos momentos estudados quanto à acuidade visual e à abertura da fenda palpebral. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos (tabela 6).

Tabela 6. Parâmetros clínico-oftalmológicos observados nos pacientes com oftalmopatia de Graves, de acordo com o grupo (tipo de tratamento) e o momento da avaliação*.

Parâmetro clínico-oftalmológico	Grupo**	Momento da avaliação (meses)*			
		M0	M3	M6	M12
Acuidade visual	G1	0,90 (0,20-1,00) ^{aA}	0,95 (0,70-1,00) ^{aA}	0,85 (0,50-1,00) ^{aA}	0,70 (0,70-1,00) ^{aA}
	G2	1,00 (0,20-1,00) ^{aA}	1,00 (0,50-1,00) ^{aA}	1,00 (0,20-1,00) ^{aA}	0,95 (0,30-1,00) ^{aA}
	G3	1,00 (0,70-1,00) ^{aA}	1,00 (0,70-1,00) ^{aA}	0,95 (0,70-1,00) ^{aA}	0,90 (0,70-1,00) ^{aA}
PIO ^a (mmHg)	G1	14,00 (10,00-22,00) ^{aA}	11,50 (10,00-17,00) ^{aA}	12,00 (10,00-19,00) ^{bA}	15,00 (8,00-19,00) ^{aA}
	G2	12,50 (8,00-15,00) ^{aA}	13,00 (1,00-17,00) ^{aA}	12,00 (10,00-14,00) ^{bA}	12,00 (10,00-15,00) ^{aA}
	G3	14,00 (10,00-20,00) ^{aA}	13,00 (2,00-15,00) ^{aA}	10,00 (0,00-15,00) ^{aA}	14,50 (12,00-20,00) ^{aA}
Abertura da FP ^a (mm)	G1	11,00 (9,00-13,00) ^{aA}	12,00 (10,00-13,00) ^{aA}	11,50 (10,00-13,00) ^{aA}	12,00 (10,00-13,00) ^{aA}
	G2	12,00 (8,00-15,00) ^{aA}	12,50 (10,00-13,00) ^{aA}	12,50 (11,00-13,00) ^{aA}	11,00 (10,00-12,00) ^{aA}
	G3	11,00 (10,00-13,00) ^{aA}	11,50 (10,00-15,00) ^{aA}	12,00 (10,00-12,00) ^{aA}	12,00 (12,00-12,00) ^{aA}

*M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). a: PIO=pressão intra-ocular.b:FP=fenda palpebral. Valores expressos como valores medianos, mínimos e máximos. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; teste de Tukey).

Antes do tratamento, dois pacientes do G2 e um do G3 apresentavam queixas de diplopia. Considerando-se o número de olhos, o G2 apresentou um percentual estatisticamente maior de pacientes com diplopia do que o grupo 1 (tabela 7). Nenhum paciente relatou presença de diplopia nos demais momentos do seguimento.

Tabela 7. Distribuição percentual dos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), com diplopia ausente ou presente, no momento inicial do estudo (momento 0 - M0). *

Grupo**	Diplopia M0*	
	Ausente (%)	Presente (%)
G1	100,0 ^b	0,0 ^a
G2	66,7 ^a	33,3 ^b
G3	80,0 ^{ab}	20,0 ^{ab}

*M0: momento 0 (antes do tratamento). **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento (b > a; p < 0,05; Bonferroni).

Quanto ao CAS, foi observada diminuição significativa aos seis meses, no grupo 1 e aos 12 meses, no grupo 2. Os três grupos não diferiram entre si, em nenhum dos momentos estudados (Figura 7, Anexo VI).

Os grupos não diferiram significativamente entre si, quanto à medida da proptose ocular por meio do exoftalmômetro, em nenhum dos momentos estudados. Esta também não variou de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos (Figura 8, Anexo VII).

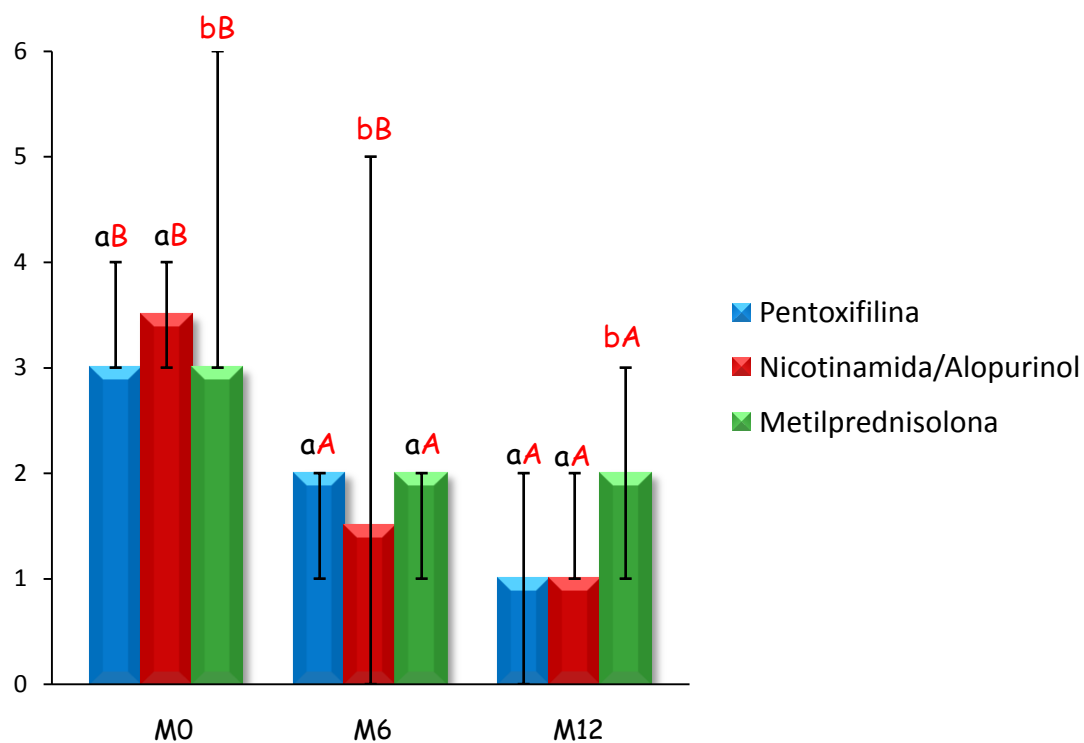


Figura 7. Avaliação do CAS (expresso como média e desvio-padrão) em pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o tipo de tratamento nos diferentes momentos de avaliação [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; $p < 0,05$; Tukey).

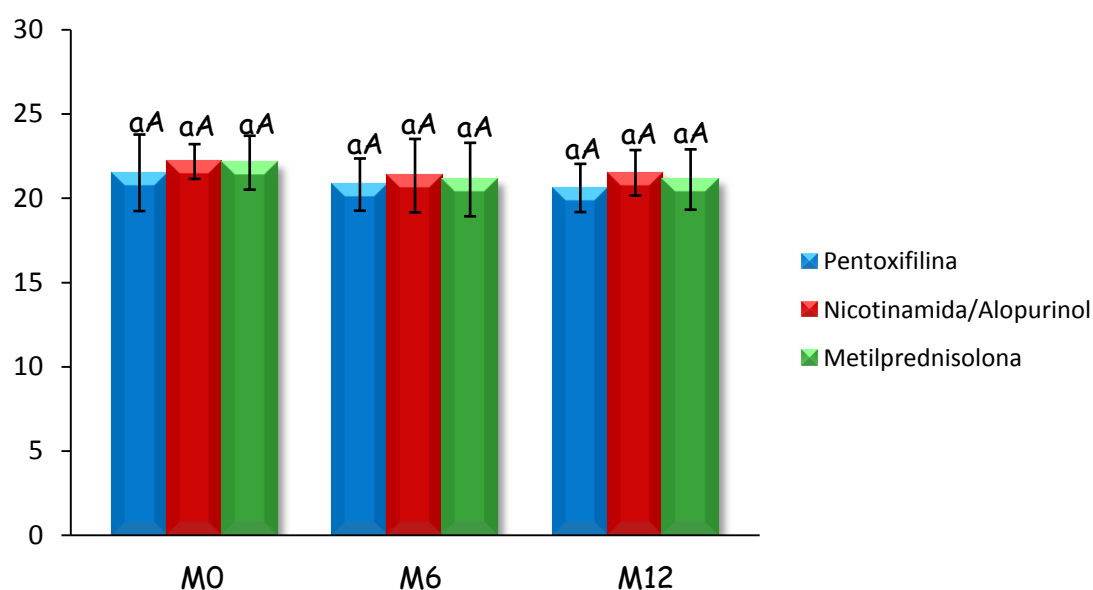


Figura 8. Avaliação da proptose medida pela exoftalmômetro com valores em milímetros (mm) (expressos como média e desvio-padrão) nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo nos diferentes momentos de avaliação [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos ($b > a$; $B > A$; $p < 0,05$; Tukey).

III) Avaliação inicial e evolutiva das citocinas inflamatórias nos pacientes avaliados

Ao avaliarmos as concentrações séricas de TNF- α , observamos concentrações significativamente maiores nos três grupos de pacientes antes e depois de 12 meses do tratamento, em relação aos indivíduos controles. Os grupos 1 e 3 apresentaram concentrações de TNF- α maiores do que o grupo 2, antes do tratamento. Houve uma redução significativa nas concentrações da citocina, comparando-se M0 e M12, nos três grupos. Neste momento, não ocorreram diferenças entre os mesmos (Figura 9, Anexo VIII).

As concentrações de IL-6 foram significativamente maiores nos três grupos experimentais, antes e depois de 12 meses do tratamento, em relação aos indivíduos controles. As concentrações de IL-6 não diferiram significativamente, entre os três grupos, em nenhum dos momentos estudados. Houve uma redução significativa nas concentrações de IL-6, comparando-se T0 e T12, nos três grupos (Figura 10, Anexo IX).

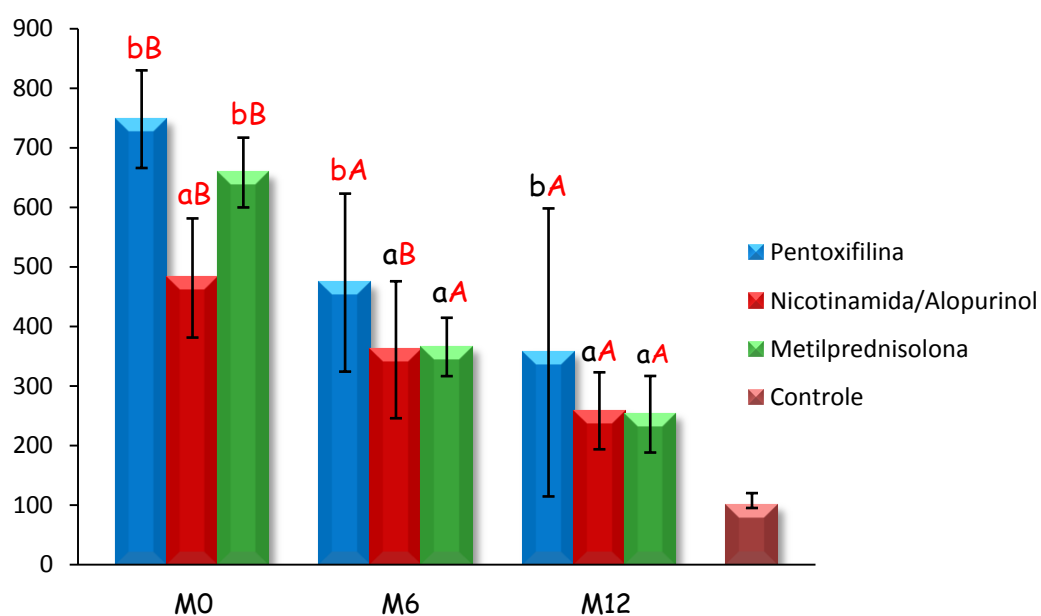


Figura 9. Concentrações de TNF- α , em pg/mL (expressos como média e desvio-padrão), dosadas nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo nos diferentes momentos de avaliação [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; $p < 0,05$; Tukey).

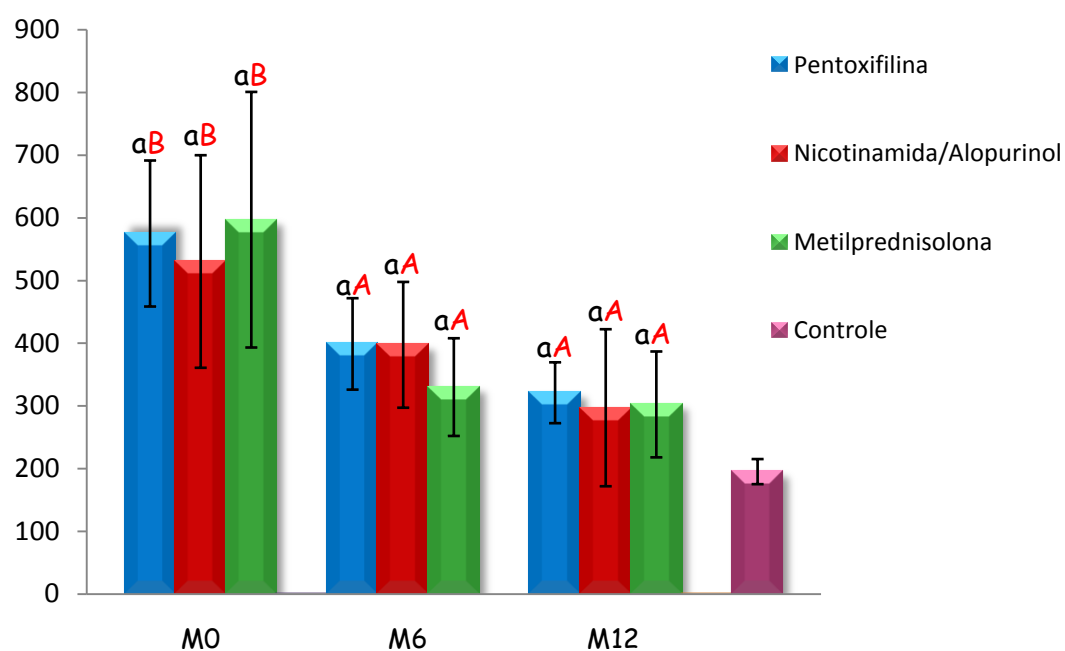


Figura 10. Concentrações de IL-6, em pg/mL (expressos como média e desvio-padrão), dosadas nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo nos diferentes momentos de avaliação [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; $p < 0,05$; Tukey).

IV) Avaliação radiológica inicial e evolutiva dos pacientes avaliados.

A medida da proptose realizada por meio da TC evidenciou que o G2 apresentava uma maior protusão ocular que o G1, antes do tratamento. Nos demais momentos, esta diferença não foi mais observada. O G1 apresentou um aumento da protusão aos seis meses, em relação à antes do tratamento. Os demais grupos não mostraram alterações significativas desta medida durante o seguimento (Figura 11, Anexo X).

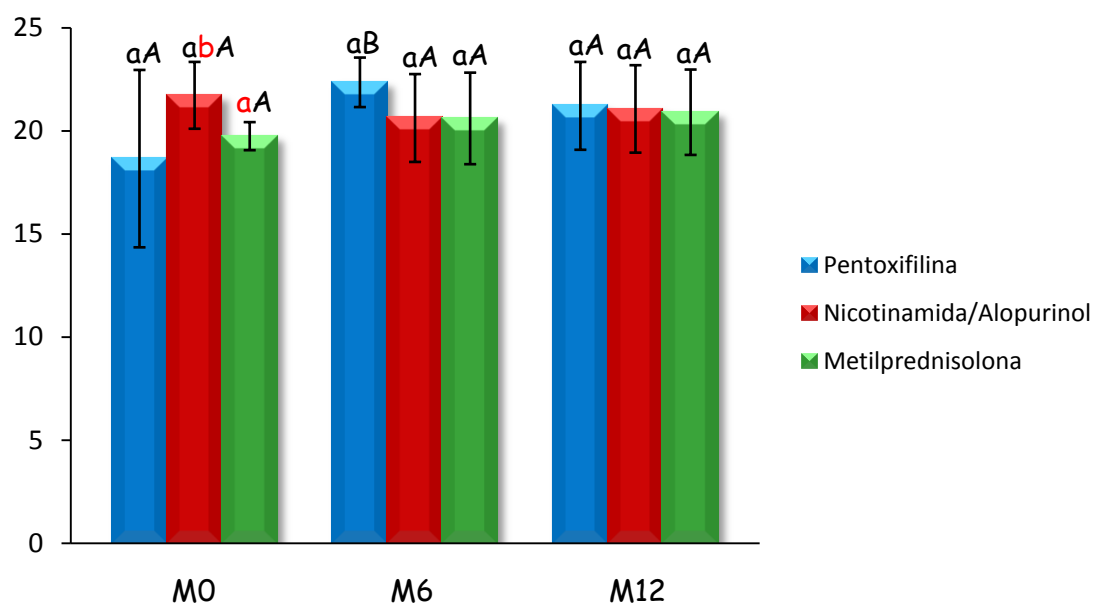


Figura 11. Avaliação da proptose medida pela TC com valores em milímetros (mm) (expressos como média e desvio-padrão) nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo nos diferentes momentos de avaliação [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b> a; B> A; $p < 0,05$; Tukey).

V) Avaliação da impressão pessoal e efeitos colaterais

Quanto à impressão pessoal sobre a evolução de sua oftalmopatia, 100,0% do G3, 80,0% do grupo 1 e 66,7% do grupo 2 referiram uma melhora moderada a importante do quadro após o tratamento (tabela 8).

No que diz respeito aos efeitos colaterais relatados com o uso das medicações para a OG, 80,0% do G1, 60,0% do G3 e 16,7% do G2 as referiram. Quantificando-se o número de efeitos colaterais observados, ocorreram 8 eventos no G1 (inapetência, empachamento, náuseas, epigastralgia, tonturas matinais e eritema facial), cinco no G3 (náuseas, epigastralgia, parestesias em membros e pico hipertensivo) e um no G2 (epigastralgia). Os quadros foram de leve intensidade, sem caráter repetitivo, respondendo bem a sintomáticos/anti-hipertensivos. Em nenhum dos casos foi necessária a interrupção do tratamento para a OG.

Tabela 8. Impressão pessoal do paciente com Oftalmopatia de Graves (OG) sobre a melhora do seu quadro oftalmológico, de acordo com o grupo (tipo de tratamento).

Impressão pessoal sobre a melhora da OG (%)^a	Grupo		
	1 (Pentoxifilina)	2 (Nicotinamida/alopurinol)	3 (Pulsoterapia)
Ausente/Pequena	20,0	33,4	0,0
Moderada/importante	80,0	66,7	100,0

^a Foi realizada análise estatística descritiva. Os grupos não foram comparados entre si, devido ao pequeno número de indivíduos em cada classe de resposta, em cada grupo.

VI) Avaliação inicial e evolutiva das características radiológicas utilizando-se análise de imagem

Quando avaliadas as variáveis utilizando-se o programa de análise de imagens ImageJ[®] não observamos diferenças significativas entre os grupos, quanto à medida do ângulo da proptose medida na TC de órbitas em nenhum dos momentos estudados. Esta, apesar de exibir discreta redução também não variou de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos (Figura 12, Anexo XI).

As medidas do músculo reto medial apresentavam-se maiores no G1 em relação aos grupos 2 e 3. Durante o tratamento pudemos observar redução significativa das medidas em todos os grupos, tendo sido esta mais

proeminente no G1 (Figura 13, Anexo XII). O mesmo padrão foi observado no momento inicial da análise do músculo reto lateral, com o G1 mostrando-se com volume maior em suas medidas. Durante o acompanhamento observamos um aumento no mesmo grupo, que se seguiu de redução no momento M12. Nesta avaliação, a resposta do grupo 3 (pentoxifilina) também foi mais significativa (Figura 14, Anexo XIII).

Quando avaliada a proptose ocular obtida por meio das medidas da TC pelo programa de análise de imagens (ImageJ[®]) observamos uma redução de valores mais evidentes do que aqueles observados pela medida radiológica convencional. Houve uma redução de valores nos grupos 2 (nicotinamida/alopurinol) e 3 (metilprednisolona) porém sem significância estatística. A redução mais importante foi observada no grupo da pentoxifilina ($p < 0,05$; Figura 15; Anexo XIV).

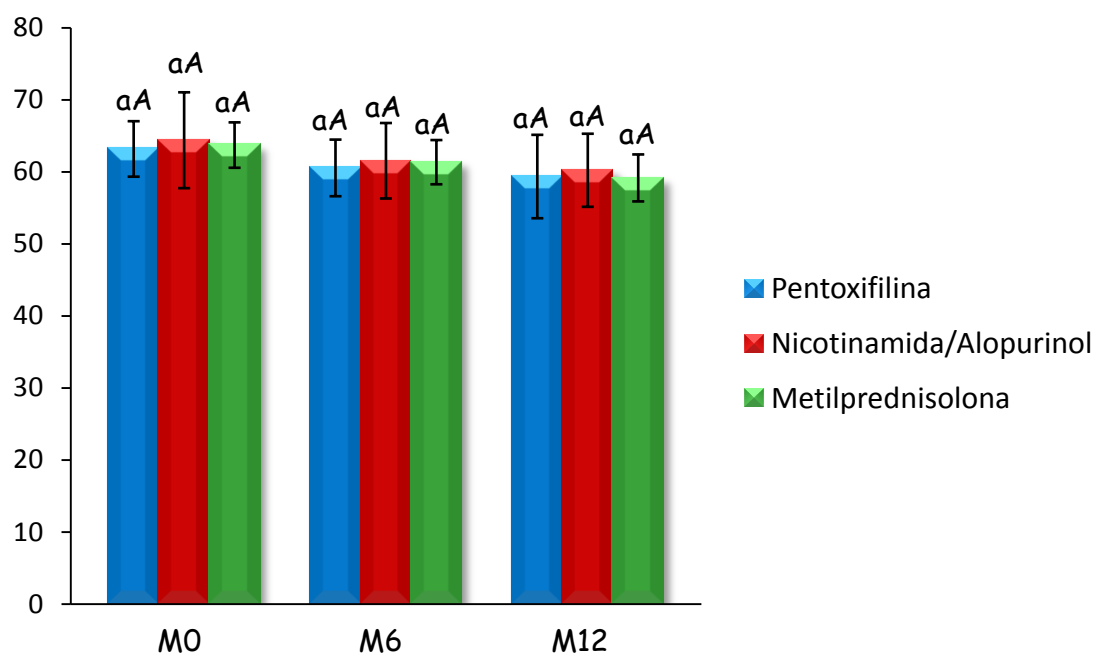


Figura 12. Medida do ângulo da Proptose na TC, utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel, expresso em mediana e desvio inter-quartilico [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; $p < 0,05$; Tukey).

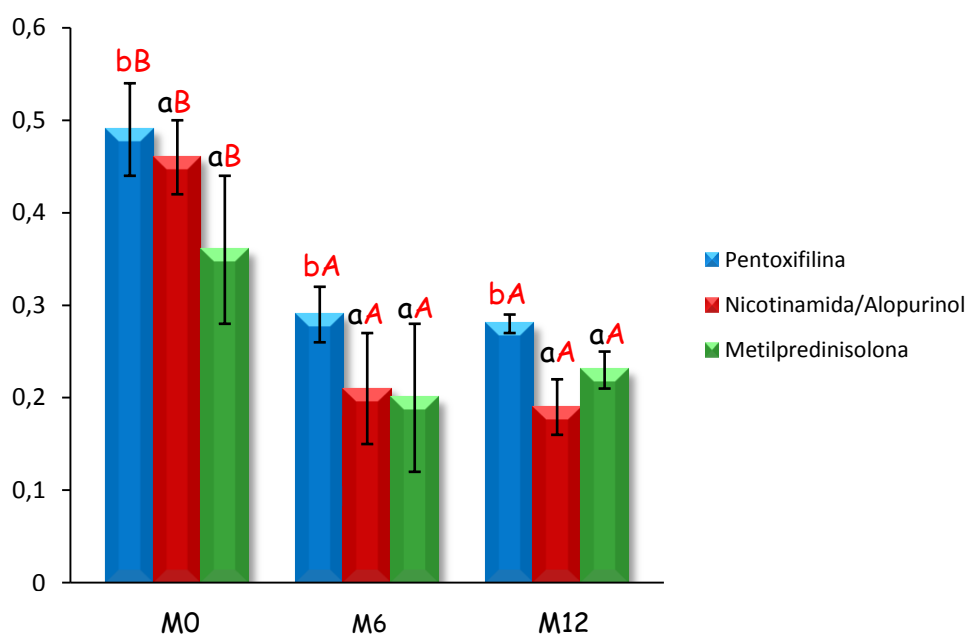


Figura 13. Medida do ventre do músculo Reto Medialna TC, utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel, expresso em mediana e desvio inter-quartílico [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; $p < 0,05$; Tukey).

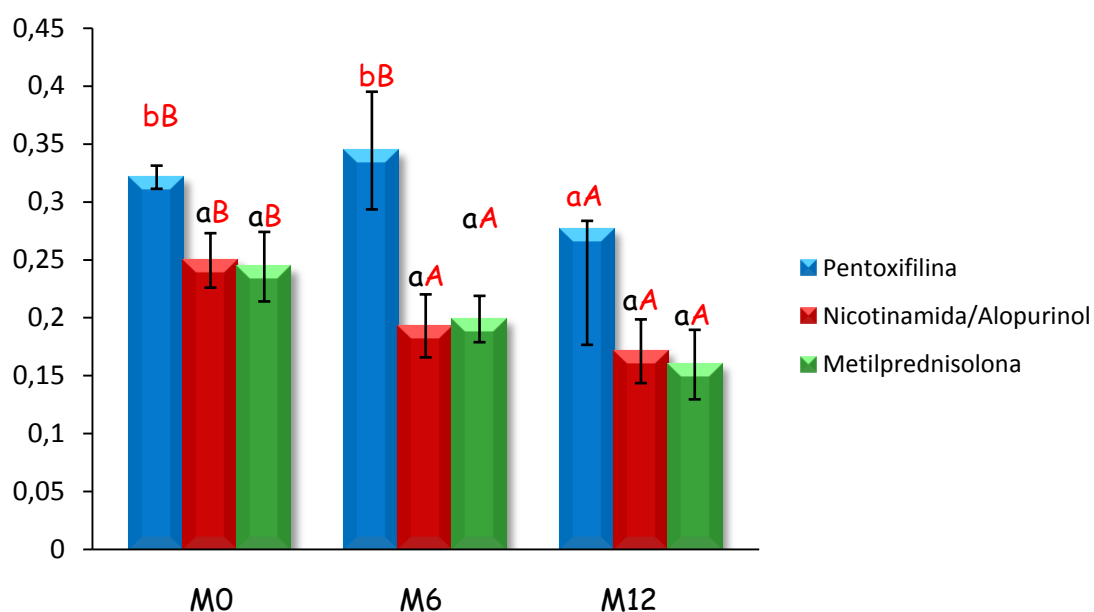


Figura 14. Medida do ventre do músculo Reto Lateral na TC, utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel, expresso em mediana e desvio inter-quartílico [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; $p < 0,05$; Tukey).

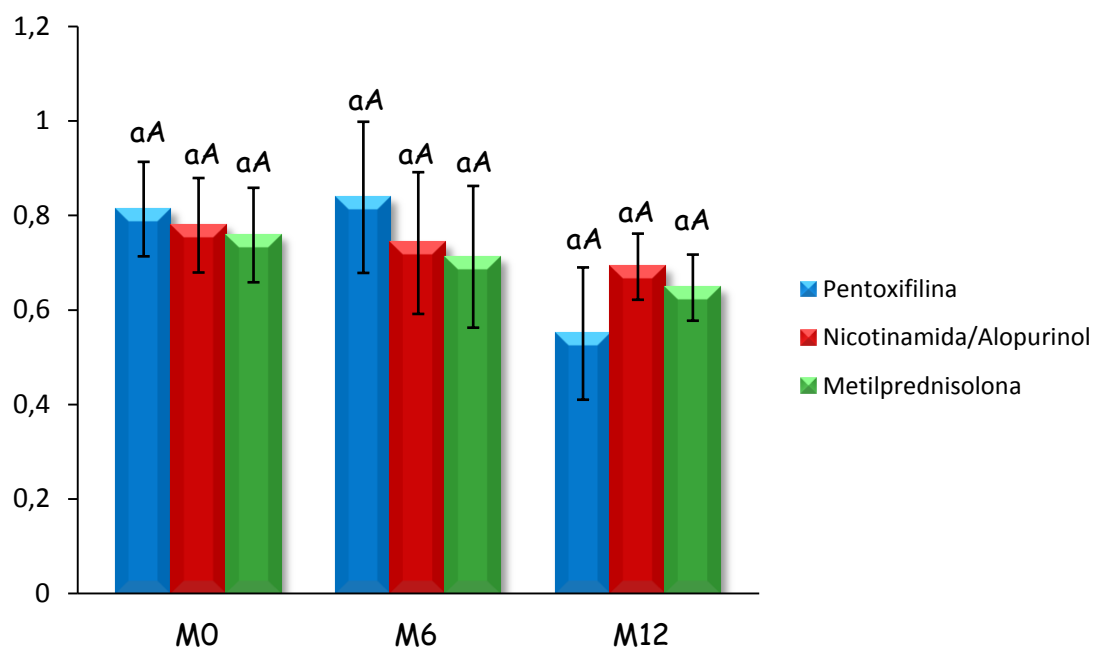


Figura 15. Medida da Proptose na TC, utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel, expresso em mediana e desvio inter-quartilico [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; p < 0,05; Tukey).

VII) Avaliação inicial e evolutiva das características oculares obtidas através de fotografia digital nos pacientes avaliados

Em relação à medida da maior abertura ocular vertical no centro da íris (MAR), observamos valores semelhantes entre os grupos no momento inicial, porém com redução discreta e não significativa de suas medidas no momento M6, redução essa que se manteve na avaliação do M12 (Figura 16; Anexo XV).

Os grupos também não diferiram significativamente entre si, quanto à altura da abertura ocular no lado interno (MH), em nenhum dos momentos estudados, também não variando de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos. (Figura 17; Anexo XVI).

As medidas da altura da abertura lateral, tangente à íris (LH) não diferiram significativamente entre si, em nenhum dos momentos estudados. Esta também não variou de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos, apesar de ter sido observada discreta redução no grupo da Nicotinamida/Alopurinol (Figura 18; Anexo XVII).

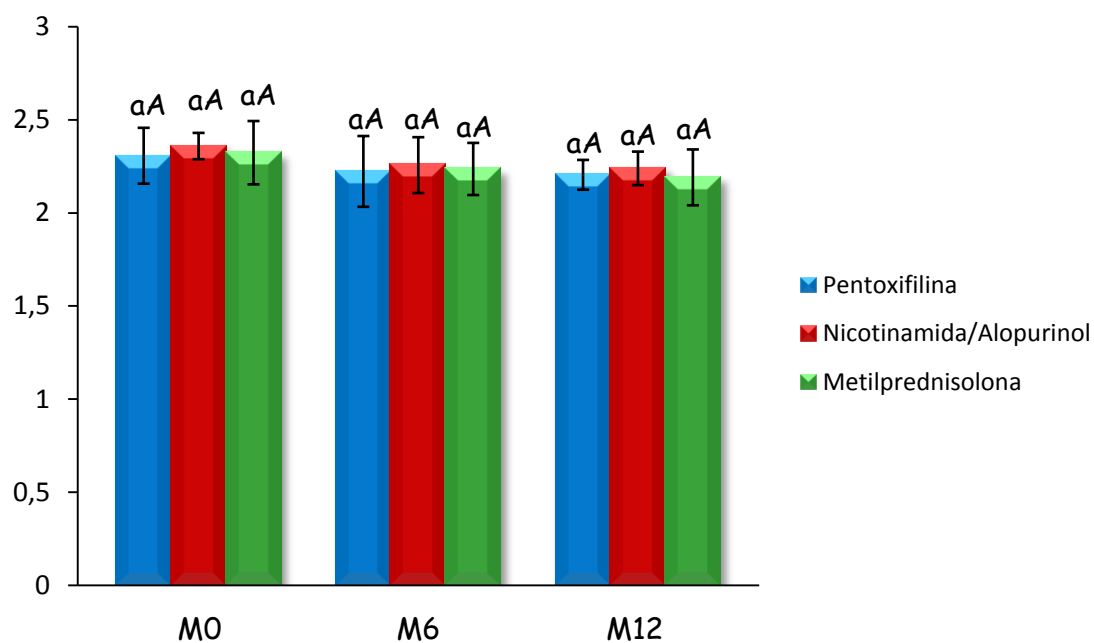


Figura 16. Medida da AMP utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel e valor de comparação a medida da íris; expresso em mediana e desvio inter-quartilico [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; p < 0,05; ANCOVA).

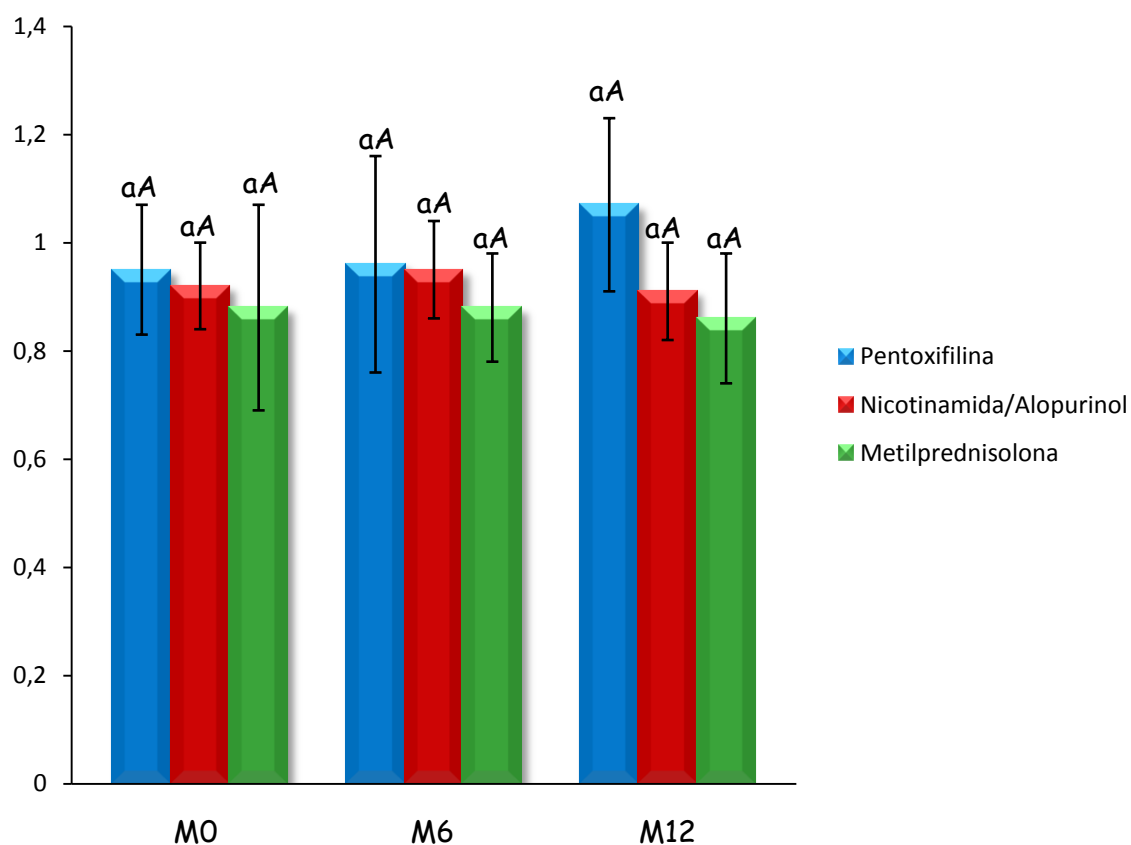


Figura 17. Medidas da ABM utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel e valor de comparação a medida da íris; expresso em mediana e desvio inter-quartilico [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b> a; B> A; p< 0,05; ANCOVA).

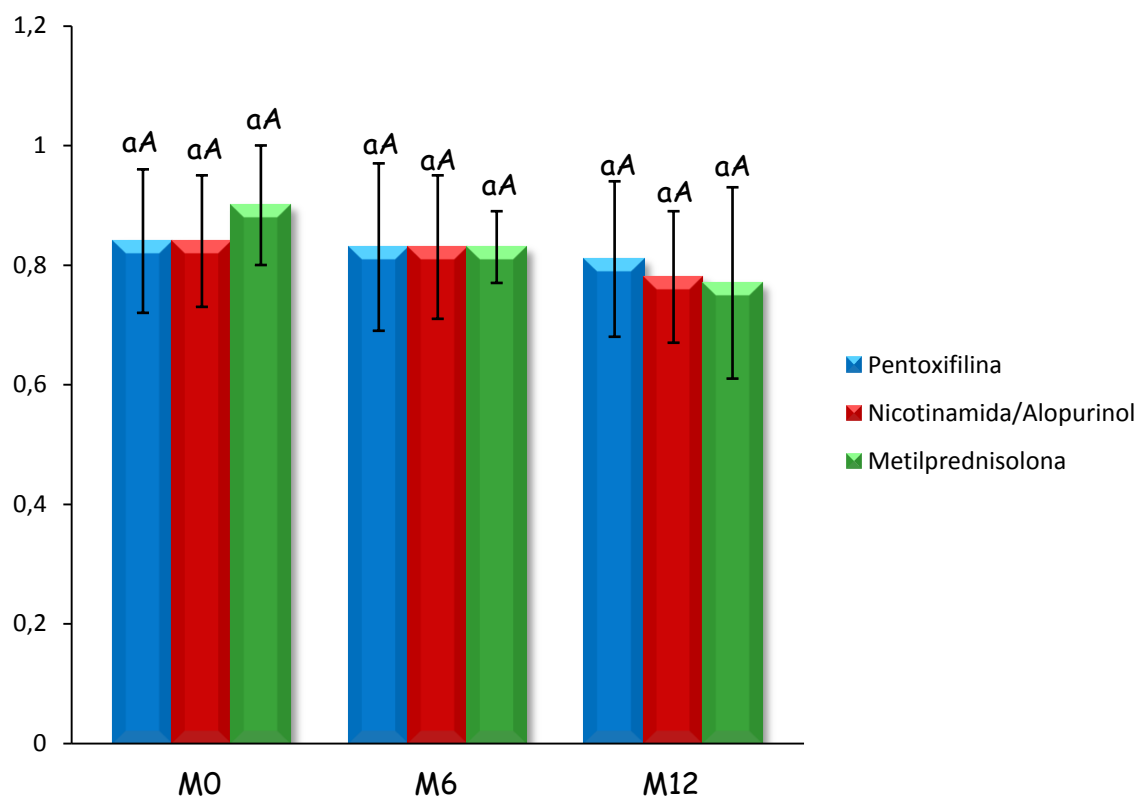


Figura 18. Medidas da ABL obtidas através das fotografias digitais dos olhos utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel e valor de comparação a medida da íris; expresso em mediana e desvio inter-quartilico. [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b> a; B> A; p< 0,05; ANCOVA).

O mesmo também pode ser observado em relação às medidas da distância da borda da íris para o limite lateral da fenda palpebral (RL), pois estas não diferiram significativamente entre si, em nenhum dos momentos estudados. Esta também não variou de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos, apesar de também ter sido observada discreta redução no grupo da Nicotinamida/Alopurinol (Figura 19; Anexo XVIII).

Os grupos não diferiram significativamente entre si, quanto à medida da distância do ponto mais alto da íris ao limite lateral da fenda palpebral (HIPOT), em nenhum dos momentos estudados. Esta também não variou de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos (Figura 20; Anexo XIX).

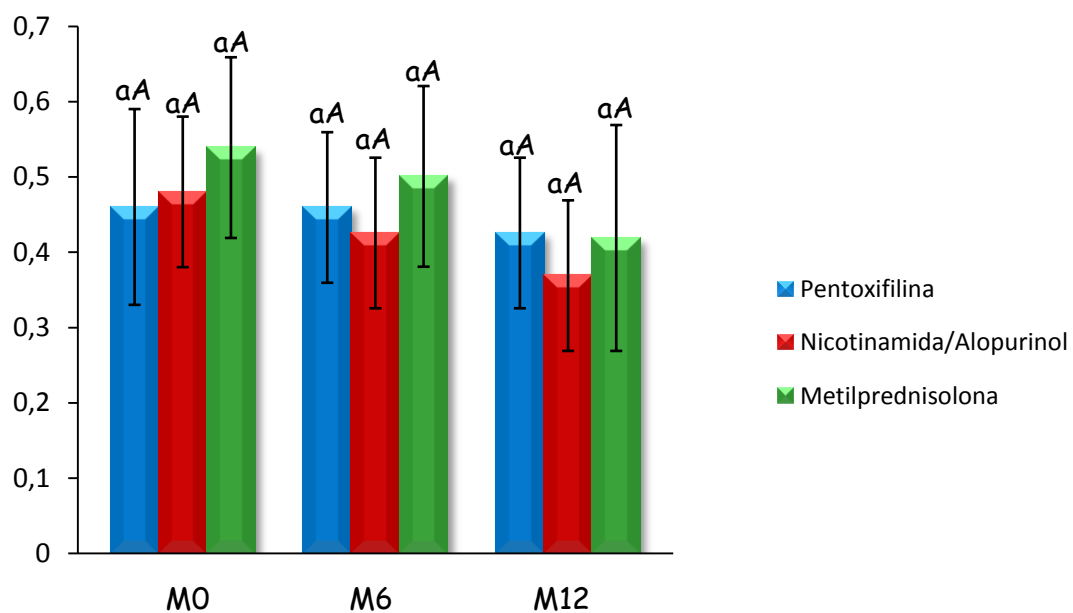


Figura 19. Medidas da RL obtidas através das fotografias digitais dos olhos utilizando o programa ImageJ[®] tendo como unidade de medida o pixel e valor de comparação a medida da íris; expresso em mediana e desvio inter-quartilico. [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; p < 0,05; ANCOVA).

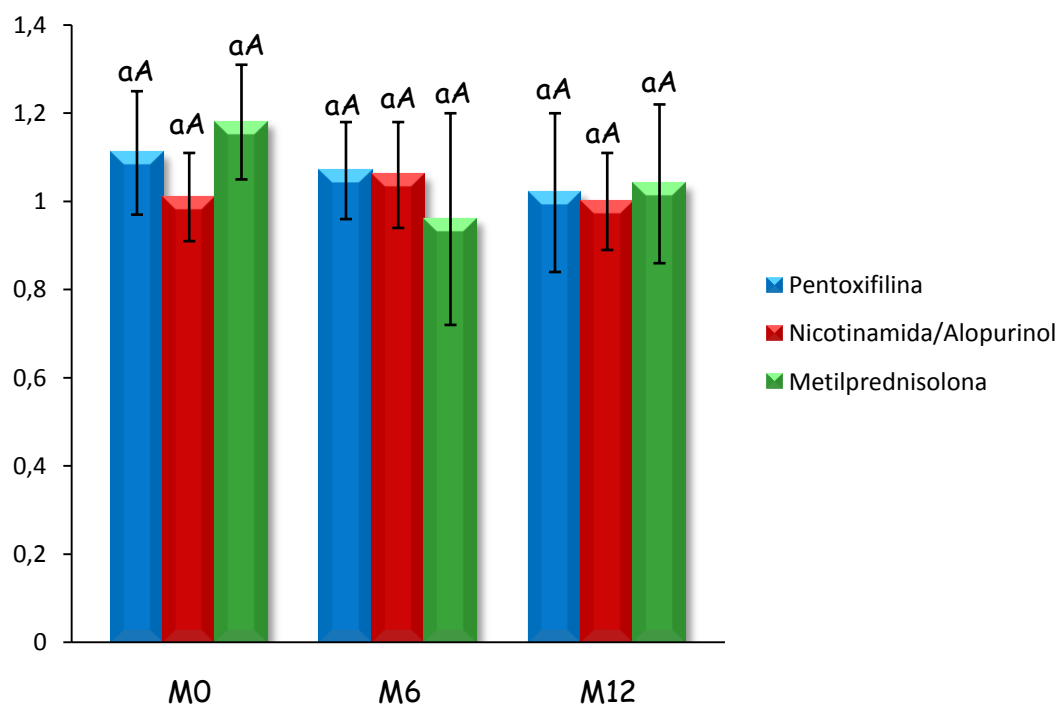


Figura 20. Medidas da HIPOT obtidas através das fotografias digitais dos olhos utilizando o programa ImageJ® tendo como unidade de medida o pixel e valor de comparação a medida da íris; expresso em mediana e desvio inter-quartilico. [M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses]. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento. As letras maiúsculas representam a comparação entre M0, M6 e M12, fixados os grupos (b > a; B > A; p < 0,05; ANCOVA).

5. Discussão

O envolvimento ocular pode representar o aspecto mais dramático da DG alterando de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes (*ESTCOURT et al., 2008*). A OG pode, nos casos mais graves, apresentar-se com proptose desfigurante, dor, hiperemia, edema palpebral, diplopia, estrabismo e mesmo cegueira (*STAMATO et al., 2006*).

A terapia antiinflamatória pode ser usada na fase ativa da OG, com resultados variáveis, sendo que o tratamento medicamentoso mais recomendado é o com glicocorticóides, particularmente em pulsoterapia (*BARTALENA et al., 2010*). Embora a utilização destes medicamentos implique em taxas consideráveis de resposta, normalmente são referidos significantes percentuais de efeitos colaterais, como hipertensão, alteração de transaminases hepáticas, disglícemias e exacerbação do quadro após a retirada da medicação, particularmente com o uso oral, além dos custos envolvidos principalmente no caso da pulsoterapia. Assim, novas modalidades terapêuticas vêm sendo estudadas, com o objetivo de atingir-se a melhor resposta com as menores taxas de efeitos colaterais (*STAMATO et al., 2006*).

Existem várias drogas que vêm sendo relatadas como de potencial benefício na OG. Dentre estas, podem ser citados medicamentos já

bastante conhecidos para outras indicações terapêuticas, tais como a pentoxifilina, a nicotinamida e o alopurinol (*HEUFELDER et al.*, 1992; *CHANG et al.*, 1993; *BALAZS et al.*, 1993; *HIROMATSU et al.*, 1998; *BARTALENA et al.*, 2003; *FINAMOR et al.*, 2004; *PINEDA et al.*, 2007). Estas substâncias reduziram a proliferação de fibroblastos superóxido - ou hidrogênio peróxido-induzida, a produção de glicosaminoglicanas (GAC) e a expressão de HLA-DR ou HSP-72 por fibroblastos orbitais de pacientes com OG, possivelmente por meio da remoção de radicais livres de oxigênio (*BARTALENA et al.*, 2003).

A quantificação do processo inflamatório e a resposta terapêutica da OG são de difícil avaliação e vários meios para este fim têm sido estudados. Quando o foco do tratamento é a atividade da doença, o CAS tem sido recomendado (*BARTALENA et al.*, 2008).

No presente estudo, objetivou-se avaliar o tratamento da OG ativa, ou na fase inflamatória, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, com o uso de dois esquemas terapêuticos, (associação de nicotinamida e alopurinol ou pentoxifilina por via oral) e compará-los com corticóide em pulsoterapia pelo seguimento dos pacientes realizado, principalmente, por meio do CAS, dosagens de citocinas inflamatórias (TNF alfa e IL-6), da TC de órbitas e da análise de fotografias digitais antes, durante e depois da terapia.

Os grupos estudados foram semelhantes em muitos aspectos: não diferiram significativamente quanto à idade, ao tempo de DG, aos níveis de T4-L, TSH, anti-TPO e TRAb. Porém, deve-se salientar que outros fatores, tais como raça, tabagismo e tratamento para a manutenção do *status* tireóideo, não puderam ser comparados. Este fato é de suma relevância na medida em que estes parâmetros podem influenciar na evolução da OG (BARTALENA *et al.*, 2008) e se constitui em limitação deste estudo.

Os pacientes tratados com pentoxifilina, por via oral, apresentaram uma significativa diminuição do CAS a partir de seis meses, a qual se manteve com 12 meses do início da terapia. O grupo que recebeu a associação alopurinol/nicotinamida mostrou diminuição significativa deste parâmetro, particularmente, aos 12 meses. Já os pacientes tratados com pulsoterapia apresentaram diminuição significativa do CAS apenas após seis meses do início do tratamento, não mantendo esta resposta aos 12 meses. Este achado sugere um efeito benéfico da pentoxifilina e da associação utilizada, na fase inflamatória da OG.

No caso da pentoxifilina, estes resultados estariam de acordo com os relatados por BALAZS *et al.* (1997) que, avaliando 10 pacientes com OG ativa, observaram melhora clínica do envolvimento de partes moles em 8 casos, após 12 semanas da vigência do tratamento com a droga. Porém, diferentemente do presente estudo, aqueles autores utilizaram uma via de

administração inicial parenteral. Além disso, encerraram a coleta de dados nesta fase, não referindo resultados objetivos de seguimento mais prolongado, em uso ou após a retirada da medicação. Neste estudo, observamos uma persistência da melhora do escore por tempo prolongado após a retirada do tratamento.

Uma possibilidade para os efeitos observados da pentoxifilina seria a ação da droga diminuindo a proliferação celular e a produção de GAG, como descrito em culturas de fibroblastos orbitais de pacientes com OG, quando tratadas com esta droga (CHANG *et al.*, 1993), além de sua capacidade inibitória sobre a expressão do HLA-DR (BURCH *et al.*, 1997).

Quanto aos resultados observados com o uso dos agentes antioxidantes nicotinamida/alopurinol, HIROMATSU *et al.*, em 1998, haviam relatado inibição, *in vitro*, da proliferação citocina-induzida (TNF- α ou interferon-gama) de fibroblastos orbitais de pacientes com OG, com a nicotinamida. Em 2000, BOUZAS *et al.* relataram o uso da associação alopurinol/nicotinamida no tratamento de pacientes com OG. Estes autores referiram melhora do CAS, pesquisado após três meses de terapia, em 82 % dos pacientes tratados contra 27 % dos que receberam placebo. Eles não avaliaram o CAS após a retirada da medicação. No presente estudo, a melhora significativamente mais importante foi observada aos 12 meses de seguimento e 9 meses após a retirada da droga.

Em relação à pulsoterapia com glicocorticóides, não se observou uma melhora significativa mantida do CAS no grupo tratado, apesar do bem estabelecido efeito benéfico destas drogas sobre a evolução da OG ativa (*MARCOCCI et al.*, 2001; *BARTALENA et al.*, 2008), mesmo com as altas doses empregadas. Os motivos para isto permanecem a ser esclarecidos.

Os três grupos apresentaram concentrações elevadas das citocinas avaliadas, antes do tratamento, com queda significativa e progressiva com o seguimento, sem, contudo atingir-se níveis semelhantes aos controles sem OG. Isto sugere uma atividade inflamatória presente durante todo o período de estudo, embora de padrão decrescente.

As concentrações médias elevadas de IL-6, antes do tratamento, encontram-se de acordo com o relatado por *LACKA et al.* (2007) mas contrastam com os níveis baixos desta citocina referidos por *LABANGUCEVA et al.* (2007). Os achados do presente estudo e dos primeiros autores seriam mais condizentes com o esperado considerando-se o provável processo inflamatório existente. Além disso, a IL-6 é relacionada à transformação adipocítica dos fibroblastos da órbita, e conseqüente aumento do conteúdo orbital, em pacientes com OG. Também é importante salientar que estas células, quando cultivadas, apresentam, elas mesmas, grande capacidade de expressar altos níveis da citocina e de seu receptor, os quais poderiam representar uma base importante para a resposta imune

localizada na órbita que ocorre na OG (*CHEN et al.* 2005). Os níveis de IL-6 não foram diferentes entre os grupos e os três tratamentos evoluíram com diminuição numérica estatisticamente significativa destes. Este achado contrasta com o relatado por LABAN-GUCEVA *et al.* (2007), que referiram um aumento da citocina após o tratamento com glicorticóides, nos casos com CAS mais elevado, e concentrações inalteradas nos com escore mais baixo. Por outro lado, está de acordo com o relatado por LACKA *et al.* (2007), que referiram uma diminuição nos níveis com duas semanas de pulsoterapia. Entretanto, estes últimos autores relataram que, depois de seis meses de observação, apenas os casos que evoluíram com diminuição importante do CAS, mantiveram-se com concentrações mais baixas de IL-6. Referiram também boa correlação entre a citocina e o escore, sugerindo-a como um marcador inflamatório na OG. Não foram encontradas publicações analisando a concentração de IL-6 em pacientes tratados com pentoxifilina ou associação alopurinol/nicotinamida.

Os níveis médios elevados de TNF- α , antes do tratamento, encontram-se de acordo com o relatado por BALAZS *et al.* (1997), mas também contrastam com os níveis baixos desta citocina referidos por LABAN-GUCEVA *et al.* (2007). A elevação parece mais plausível uma vez que já foi constatado aumento da expressão do gene do TNF- α (citocina derivada de macrófagos) no tecido adiposo orbital de casos com OG,

sugerindo a presença de ativação macrofágica e progressiva apresentação antigênica dentro da órbita destes pacientes (*KUMAR & BAHN, 2003*). Fatores como a intensidade da inflamação e a gravidade da OG podem ter provocado os resultados diferentes do esperado observados pelos penúltimos autores. Os grupos tratados com pentoxifilina e pulsoterapia apresentaram níveis maiores de TNF- α do que o grupo que recebeu associação alopurinol/nicotinamida, antes do tratamento. Este achado sugere que, embora o CAS fosse semelhante nos três grupos, a inflamação era mais intensa nos G1 e G3. Os níveis de TNF- α mantiveram-se mais elevados no G1 até o final do tratamento com pentoxifilina, quando comparados aos demais grupos.

Entretanto, ao compararmos os valores de TNF- α nos momentos M0 e M12 pudemos observar uma redução significativa nos níveis do mesmo, sugerindo resposta terapêutica positiva mesmo em níveis mais intensos de atividade inflamatória. *BALAZS et al.*, em 1997, também encontraram níveis significativamente descendentes de TNF- α em 8 de 10 pacientes com OG ativa, com quatro, 8 e 12 semanas da vigência do tratamento com pentoxifilina. Estes autores não avaliaram a citocina após a retirada da medicação, diferentemente do presente estudo. No G3, os níveis de TNF- α já não diferiam do G2, aos três meses de tratamento, indicando uma resposta terapêutica mais rápida. De fato, esta agilidade na resposta aos

glicocorticóides endovenosos é um consenso entre os autores (*BARTALENA et al.*, 2008). De qualquer forma, os três tratamentos evoluíram com diminuição significativa dos níveis da citocina, diferentemente do relatado por *LABAN-GUCEVA et al.* (2007), que utilizaram glicocorticóides.

Quanto a PIO, nenhum dos grupos apresentou valores medianos elevados em qualquer momento. Os grupos diferiram quanto a PIO apenas aos seis meses de seguimento, sem, contudo alcançar níveis patológicos e não mostrando outras diferenças significantes. Os G1 e G2 apresentavam maior PIO que o G3 neste momento. Diferentemente, *BOUZAS et al.* (2000) citaram uma diminuição na pressão ocular com três meses de terapia com a associação alopurinol/nicotinamida. Com os glicocorticóides, também foi relatada uma diminuição da PIO avaliada de dois a quatro meses após a pulsoterapia (*CRESPÍ et al.*, 2007). Porém, há que se ressaltar que, ao contrário do presente estudo, os pacientes estudados por estes últimos autores apresentavam níveis elevados de PIO antes da terapia. Não foram encontrados relatos relacionando PIO e pentoxifilina. A acuidade visual mediana dos grupos não esteve diminuída consideravelmente, variando de 0,85 a 1,00. Apenas o grupo 1, aos 12 meses apresentou acuidade visual mediana de 0,70, sendo que os três grupos não diferiram quanto à acuidade visual antes, durante ou após o tratamento, nem apresentaram evolução significativa deste parâmetro. De fato, a diminuição da acuidade visual não

se constitui em um dos aspectos mais marcantes da OG. JANKAUSKIENĖ & IMBRASIENĖ (2006), avaliando 27 pacientes com OG, encontraram acuidade visual média de 0.97 ± 0.28 . BOUZAS *et al.* (2000) haviam referido diminuição leve da acuidade visual em seis pacientes com OG, com melhora em cinco deles após o tratamento com a associação alopurinol/nicotinamida. Vale ressaltar que a diminuição da acuidade foi imputada a *ceratiteepiteliapuntata*.

Diplopia é causada por disfunção da musculatura ocular externa, tanto devido à infiltração linfocítica e edema da OG ativa como à fibrose muscular da doença inativa (JANKAUSKIENĖ & IMBRASIENĖ, 2006). Antes do tratamento, G2 e G3 apresentavam pacientes com queixas de diplopia, indicando um maior envolvimento da musculatura orbital, sendo que o G2 apresentou um percentual mais expressivo de casos, embora este fato deva ser analisado com cautela devido ao pequeno número amostral. Esta queixa desapareceu com o tratamento e, durante o seguimento, nenhum paciente relatou presença de diplopia, sugerindo uma boa resposta deste parâmetro à associação alopurinol / nicotinamida e à pulsoterapia. A pulsoterapia parece realmente efetiva no controle desta queixa. MARCOCCI *et al.* (2001) haviam relatado melhora ou desaparecimento da mesma em mais da metade de seus pacientes tratados. Já quanto a associação

alopurinol/nicotinamida, BOUZAS *et al.* (2000) referiram que, dos sete casos que a apresentavam, quatro não mais a referiam após o tratamento.

A proptose, medida por meio do exoftalmômetro, não foi diferente nos três grupos, em qualquer momento, não mostrando aumento ou diminuição com o seguimento. FINAMOR *et al.*, em 2004, avaliando pacientes com OG inativa, notaram uma diminuição significativa da proptose nos pacientes tratados com pentoxifilina em relação aos que receberam placebo. No presente estudo, como a OG encontrava-se ativa, levantamos a possibilidade de que fatores inflamatórios tenham influenciado na ausência de resposta, embora a inflamação tenha parecido regredir com o tratamento. Outra diferença entre os dois estudos foi o tempo de tratamento: FINAMOR *et al.* utilizaram a pentoxifilina por seis meses enquanto que, no presente estudo, a droga foi usada por apenas três meses. Talvez o uso por tempo mais prolongado favorecesse a melhora da proptose. BALAZS *et al.*, em 1997, utilizando a droga por três meses em pacientes com OG ativa, referiram que a resposta ao tratamento foi menos evidente na proptose e no envolvimento de musculatura extra-ocular do que na inflamação. Quanto ao uso da associação nicotinamida/alopurinol, realmente, BOUZAS *et al.*, em 2000, haviam referido que a proptose era o componente da OG que menos respondia ao tratamento. Sobre a pulsoterapia, o tratamento de escolha para a OG moderada a grave, era esperado observar-

se uma melhora da protusão ocular (*MARCOCCI et al.*, 2001). Porém, cabe lembrar que nenhum dos tratamentos citados tem ações descritas no que se refere à diferenciação de pré-adipócitos orbitais em adipócitos causada pelo estímulo dos receptores de PPAR- γ , embora tenha sido relatado que, em fibroblastos orbitais extraídos de paciente com OG, cultivados e submetidos *in vitro* a diferenciação adipocítica, os glicocorticóides parecem diminuir a expressão gênica deste receptor, de forma dose dependente. Já quando estas células não estão diferenciadas em adipócitos, doses menores elevam e doses maiores diminuem a expressão gênica do receptor, sugerindo influência da droga sobre processos celulares PPAR- γ -mediados (*CURY et al.*, 2012). Obviamente, também, o uso do exoftalmômetro está sujeito a falhas nas medidas e este pode ter sido um interferente.

Desta forma, quando foi utilizada a TC para mensuração da proptose, o G2 mostrou uma maior protusão ocular que o G3, apenas antes do tratamento. Com o seguimento, os grupos tratados com associação alopurinol/nicotinamida ou com pulsoterapia também não mostraram, a exemplo do que ocorreu com o exoftalmômetro, aumento ou diminuição da protusão ocular. Desta forma, a pulsoterapia não se mostrou efetiva na melhora deste parâmetro. Já o grupo tratado com pentoxifilina mostrou uma piora da proptose aos seis meses, três meses após a retirada da droga.

Novamente, talvez o resultado tivesse sido diferente se estes pacientes tivessem sido tratados por seis meses (*FINAMOR et al.*, 2004).

Os grupos também não diferiram quanto à medida da abertura da fenda palpebral antes, durante ou após o tratamento. Este achado era esperado uma vez que esta medida reflete de certa forma, a intensidade da proptose. Seus valores medianos ficaram entre 11 e 12 mm. *MARCOCCI et al.* (2001) haviam relatado uma diminuição significativa nesta medida nos pacientes tratados com pulsoterapia. Mas aquele estudo, além de apresentar valores médios iniciais maiores ($13,6 \pm 1,2\text{mm}$), mostrou uma significativa melhora da proptose, o que certamente influenciou na fenda palpebral.

Embora a proptose não tenha regredido, percentuais expressivos de pacientes dos grupos tratados com pulsoterapia, pentoxifilina e associação alopurinol/nicotinamida referiram experimentar uma melhora de moderada a importante da OG. Provavelmente, contribuiu para esta impressão pessoal o fato da melhora do quadro inflamatório. Porém, é importante ressaltar o caráter subjetivo desta avaliação e a necessidade, nestes casos, de parâmetros mais objetivos. Uma alternativa interessante é o questionário de qualidade de vida específico para pacientes com OG (*ESTCOURT et al.* 2008), o qual, infelizmente, não foi aqui utilizado.

Quando avaliada a proptose ocular obtida por meio das medidas da TC pelo programa de análise de imagens (ImageJ[®]) observamos uma redução de valores mais evidentes do que aqueles observados pela medida radiológica convencional, porém sem significância estatística em nenhum dos momentos ou dos grupos avaliados.

Na avaliação do ângulo da proptose, observamos um padrão de resposta semelhante ao observado nas outras avaliações referentes à proptose. Esta, apesar de exibir discreta redução também não variou de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos. Em relação às medidas obtidas pela análise das fotografias digitais, que refletem de maneira indireta a proptose ao avaliar parâmetros métricos oculares que se relacionam com a esfericidade da órbita e, portanto diretamente proporcionais às variações na proptose, também se mostraram similares aos resultados obtidos nas medidas da proptose convencional pela TC e pelo exoftalmômetro. Os grupos não diferiram significativamente entre si, quanto à medida da maior abertura ocular vertical no centro da íris (AMP), as medidas da altura da abertura lateral, tangente à íris (ABM), da altura da abertura lateral, tangente à íris (ABL) e as medidas da distância da borda da íris para o limite lateral da fenda palpebral (RL) e quanto às medidas da distância do ponto mais alto da íris ao limite lateral da fenda palpebral (HIP) em nenhum dos momentos estudados. Estas medidas

também não variaram de forma significativa entre os momentos, em nenhum dos grupos, apesar de ter sido observada discreta redução ao compararmos o momento inicial com os momentos de avaliação aos 6 e 12 meses.

A possível explicação para este achado é explicado novamente pela pouca resposta da diferenciação dos pré-adipócitos ao tratamento realizado. Levanta-se aqui também a possibilidade de que o uso por tempo mais prolongado também poderia exercer efeito positivo nestes parâmetros. Quanto às medidas dos músculos extra-oculares, tanto na avaliação do músculo reto lateral quanto na avaliação do músculo reto medial, os valores das espessuras dos ventres destes músculos foram maiores no G1 (pentoxifilina) quando comparados com os grupos 2 (nicotinamida/alopurinol) e 3 (metilprednisolona) na avaliação inicial. Durante o acompanhamento pudemos observar uma redução volumétrica e estatisticamente significativa em todos os grupos avaliados, tendo esta se iniciado na avaliação realizada aos 3 meses e se mantendo na avaliação aos 12 meses, refletindo uma ação rápida do efeito das drogas e uma manutenção dos mesmos, decorrente possivelmente da redução da atividade inflamatória e conseqüente redução da produção de GAC pelos fibroblastos, reduzindo assim o volume das fibras musculares. Mais uma vez, os achados podem ser comparados aos encontrados por BALAZS et al. (1997) em relação a melhora do envolvimento da musculatura extra-ocular com a

pentoxifilina. Não encontramos avaliações na literatura do envolvimento da musculatura ocular com o uso da associação nicotinamida/alopurinol.

Efeitos adversos com a medicação usada para tratamento da OG foram relatados principalmente nos grupos que receberam pentoxifilina e pulsoterapia, sendo que apenas um paciente do grupo tratado com alopurinol/nicotinamida os referiu. De fato, estes últimos parecem suscitar poucas queixas. BOUZAS *et al.*, em 2000, avaliando 11 pacientes tratados com esta associação, não relataram efeitos colaterais. Já os efeitos colaterais dos glicocorticóides são bem conhecidos. Estes são mais freqüentes com seu uso oral. MARCOCCI *et al.* (2001) relataram que 85,4% de seus pacientes tratados desta forma apresentaram efeitos colaterais, particularmente síndrome de Cushing. Com a pulsoterapia, embora mais raros, existem relatos de lesão aguda do fígado e mesmo risco de falência hepática, quando são usadas doses mais elevadas (BARTALENA *et al.*, 2008). MARCOCCI *et al.* (2001), usando doses acumuladas entre 9 e 12g, referiram efeitos colaterais em 56,1% de seus pacientes, percentagem próxima dos 60% do presente estudo. Provavelmente, estas porcentagens semelhantes se devem ao uso de altas doses em ambos os estudos. Doses acumuladas menores que 8g de metilprednisolona, em um curso de terapia, parecem realmente ser eficientes, seguras e são preferíveis para diminuição dos efeitos adversos (BARTALENA *et al.*, 2008). Quanto à

pentoxifilina, foi surpreendente o percentual de pacientes mais expressivo (80,0%) que o do grupo tratado com pulsoterapia, embora as queixas tenham sido de caráter extremamente inicial e fugaz. BALAZS *et al.*, em 1997, relataram que apenas dois de 10 pacientes apresentaram náuseas moderadas e persistentes, no início da terapia. No presente estudo, nenhum evento foi grave ou motivou interrupção do tratamento, sendo a epigastria uma queixa comum aos três esquemas.

Portanto, como pudemos observar nos resultados apresentados, a utilização de agentes antioxidantes como a pentoxifilina e a associação da nicotinamida/alopurinol ainda é uma possibilidade terapêutica, principalmente para os aspectos inflamatórios da OG, ao interromper a cascata inflamatória (redução da expressão de HLA-DR pela pentoxifilina) e diminuir a proliferação e diferenciação dos fibroblastos orbitais mediada por citocinas. Apesar das limitações evidenciadas no desenvolvimento do estudo, entre as quais se destacam o n reduzido, uma constante nos projetos que envolvem estudos clínicos sobre o tratamento da OG e a falta de grupo placebo (situação que esbarra em critérios éticos, já que o tratamento padronizado-pulsoterapia existe para os pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão), o presente estudo vem se somar aos realizados anteriormente como evidência para utilização destes fármacos no tratamento da OG, patologia ainda carente de opções terapêuticas. A

utilização destes fármacos pode se justificar pela baixa ocorrência de efeitos colaterais, seu baixo custo e sua fácil disponibilidade, além de sua possível utilização para aqueles pacientes que possuem contra-indicações formais ao tratamento padrão com glicocorticóides.

Cabe ainda destacar a utilização dos parâmetros fotográficos como mais uma opção de seguimento para esses pacientes, sendo uma tentativa de padronização dos aspectos subjetivos das alterações clínicas da OG,

O uso de novas tecnologias como ferramentas para a avaliação e uniformização de parâmetros anatômicos na OG e no acompanhamento dos mesmos durante a terapêutica deve ser estimulado. Novos estudos multicêntricos, randomizados, com grupo placebo, número maior de pacientes e tempo de tratamento mais prolongado são necessários para confirmar estes achados.

6. Conclusões

Concluindo, os pacientes tratados com pentoxifilina e associação alopurinol/nicotinamida apresentaram uma melhora clínica do aspecto inflamatório da OG. Os três grupos apresentaram diminuição significativa dos marcadores inflamatórios e redução de volume de musculatura extra-ocular. Desta forma, os dois primeiros esquemas terapêuticos parecem comparáveis à pulsoterapia, em pacientes com OG moderada ou moderadamente grave, com a vantagem do baixo custo, excelente tolerância e fácil acesso.

7. Resumo

A oftalmopatia de Graves (OG) se constitui em uma das manifestações clínicas mais marcantes da Doença de Graves. Mais freqüente em mulheres, pode atingir qualquer faixa etária e produzir alterações negativas na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Trata-se de doença auto-imune cuja fisiopatologia centra-se em atividade inflamatória desencadeada por diversos antígenos presentes nos tecidos extra-ocular, com infiltrado linfocitário importante, adipogênese e produção de glicosaminoglicanos levando ao aspecto típico de inflamação e proptose. Os casos mais leves podem ser tratados com medidas locais, enquanto que casos mais graves, frequentemente, recebem terapia com glicocorticoides, particularmente pulsoterapia com metilprednisolona. O objetivo deste estudo foi comparar o uso de dois esquemas terapêuticos (associação de nicotinamida/alopurinol ou pentoxifilina por via oral) com a terapia padrão (corticóide em pulsoterapia). Foram recrutados pacientes portadores de OG classificados como moderada ou moderadamente grave e em atividade (definidos pelo NO SPECS e CAS) , distribuídos em três grupos de tratamento, a saber : G1- Pentoxifilina , G2- Nicotinamida/Alopurinol e G3- Metiprednisolona em pulsoterapia, distribuídos por conveniência. Para investigar a resposta ao tratamento clínico instituído, foram usados o CAS, a medida da proptose ocular por meio de exoftalmômetro, a dosagem de interleucinas séricas(TNF- α e IL-6), registros fotográficos dos olhos dos pacientes avaliados e a TC de órbitas. Em relação aos dois últimos parâmetros utilizamos um *software* de análise de imagens (ImageJ®) para avaliação de medidas de parâmetros métricos oculares na fotografia digital que traduziriam proptose (AMP: maior abertura ocular vertical no centro da íris; ABL:altura da abertura ocular tangenciando a íris no lado externo; ABM:altura da abertura ocular no lado interno; HIPOT: distância entre o ângulo externo superior; RL: distância da borda da íris para o limite lateral

da fenda palpebral, da espessura dos ventres dos músculos reto medial e lateral dos olhos, ângulo do globo ocular e proptose na TC. Estas avaliações ocorreram antes e durante o tratamento (0, 6 e 12 meses). Foram avaliadas ainda a acuidade visual, avaliação da presença de diplopia, a medida da fenda palpebral e a pressão intra-ocular (PIO) durante avaliações realizadas antes do tratamento e aos 3, 6, 9 e 12 meses do seguimento. Os pacientes do G1 e G2 apresentaram uma significativa diminuição do CAS a partir de seis e 12 meses, respectivamente, do início da terapia. Os três grupos apresentaram níveis elevados de TNF- α e IL-6, antes do tratamento, com queda progressiva com o seguimento, sem, contudo atingir-se níveis semelhantes aos controles, porém observamos uma redução estatisticamente significativa em todos os grupos quando comparados os momentos 0 e 12 meses. G1 e G3 apresentaram níveis maiores de TNF- α do que G2, antes do tratamento. Os níveis de TNF- α mantiveram-se mais elevados no G1 até o final do tratamento. Os grupos não apresentaram alterações importantes da acuidade visual ou das medidas da abertura palpebral entre os grupos ou durante o seguimento. A Pressão intra-ocular (PIO) permaneceu estável e semelhante entre os grupos, exceto por uma pequena elevação no G2 aos 6 meses para retornar a valores semelhantes aos demais grupos de tratamento. Antes do tratamento, G2 e G3 apresentavam casos de diplopia. Esta queixa desapareceu com o tratamento. A proptose, medida por meio do exoftalmômetro, não foi diferente nos três grupos, em qualquer momento. Quando medida por meio da TC, o G2 mostrou uma maior protusão ocular que o G1, apenas antes do tratamento. Com o seguimento, G2 e G3 também não mostraram aumento ou diminuição da protusão. Na análise das fotografias digitais, ao avaliarmos as medidas de AMB, ABM, ABL, RL e HIP, não foram observadas alterações significativas durante o tratamento, porém a resposta foi semelhante entre os grupos. Em

relação à proptose e ao ângulo da proptose, avaliados pelo *software* também não observamos diferenças significativas entre os grupos e durante o tratamento. Afalta de redução também não foi observada na medida do ângulo da proptose. Quanto a espessura do ventre dos músculos oculares houve redução progressiva durante o tratamento, com respostas comparáveis entre os grupos 1, 2 e 3. Efeitos colaterais ocorreram principalmente nos G1 e G3. Concluiu-se que o tratamento com Pentoxifilina ou Nicotinamida/Alopurinol reduz os níveis de IL-6 e TNF- α , bem como a atividade inflamatória avaliada de forma direta pelo CAS e indiretamente pela redução da espessura do ventre dos músculos extra-oculares, com resultados semelhantes ao da terapia padrão com Metilprednisolona. Estudos randomizados, com maior número de pacientes, utilização de grupo e avaliação de outras citocinas são necessários para corroborar estes dados.

Descritores: Oftalmopatia de Graves, Oftalmopatia Associada à Tireóide, Tratamento Medicamentoso da Oftalmopatia de Graves.

8. Abstract

Graves' ophthalmopathy (GO) constitutes one of the most striking manifestations of Graves' disease. More common in women, occurs at any age group and produces negative changes in the quality of life of affected patients. It is an autoimmune disease whose pathophysiology focuses on various inflammatory activities triggered by antigens present in extraocular tissues with significant lymphocyte infiltration, production of glycosaminoglycans and adipogenesis leading to the typical appearance of inflammation and proptosis. The mild cases can be treated with local measures, while more serious cases often receive glucocorticoid therapy, particularly methylprednisolone pulse therapy. The aim of this study was to compare the use of two regimens (combination of nicotinamide / allopurinol or pentoxifylline orally) with standard therapy (intravenous steroid pulse therapy). We recruited patients with GO classified as moderate or moderately severe and active (defined by NO SPECS and CAS), divided into three treatment groups, namely: Pentoxifylline-G1, G2-Nicotinamide / Allopurinol and G3 Methylprednisolone in pulse, distributed for convenience. To investigate the response to clinical treatment, the CAS were used to measure the ocular proptosis through exophthalmometer, the dosage of serum interleukins (TNF- α and IL-6), photographic records of the eyes of patients evaluated CT orbits. Regarding the latter two parameters we use a software image analysis (ImageJ[®]) to evaluate measures of ophthalmometric

parameters in digital photography that translate proptosis (AMP: high vertical eye opening at the center of the iris; ABL: height of eye opening tangent to the iris on the outside; ABM: height of eye opening on the inner side; HIPOT: distance between the upper outer angle; RL: distance from the edge of the iris to the limit lateral palpebral), the thickness of the bellies of the medial and lateral rectus extraocular muscles, proptosis and the angle of proptosis in CT orbits. Such evaluations occurred before and during treatment (0, 6 and 12 months). Were also evaluated visual acuity, assessment of the presence of diplopia, measurement of intraocular pressure and palpebral - (IOP) during evaluations performed before treatment and at 3, 6, 9 and 12 months of follow-up. Patients in G1 and G2 showed a significant decrease in CAS from six and 12 months, respectively, from the initiation of therapy. All three groups showed elevated levels of TNF- α and IL-6 before treatment, with progressive with the following, without however reaching levels were similar to controls, but we observed a statistically significant reduction in all groups compared times 0 and 12 months. G1 and G3 showed higher levels of TNF- α than G2 before treatment. Levels of TNF- α remained higher in G1 until the end of treatment. no significant changes in visual acuity or measures of eyelid opening was observed or between groups and during follow-up. Intraocular Pressure (IOP) remained stable and similar between groups, except for a

small increase in G2 at 6 months to return to values similar to other treatment. Antes treatment groups, G2 and G3 were cases diplopia. Complaints disappeared with this treatment. Proptosis measured by exophthalmometer was not different in the three groups at any time. When measured by CT, G2 showed greater ocular protrusion than the G1, just before treatment. With tracking, G2 and G3 showed no increase or decrease in protrusion. Analyzing of digital photographs, to evaluate measures of AMB, AMB, ABL, RL and HIP, no significant changes were observed during treatment, but the response was similar between groups. Regarding the angle of proptosis evaluated by software there wasn't significant differences between groups and during treatment. Reduction was not observed in the angle measurement of proptosis. Regarding the thickness of the belly of the extra ocular muscles, they decreased progressively during treatment, with responses comparable between groups 1, 2 and 3. Side effects occurred primarily in G1 and G3. In conclusion, that treatment with pentoxifylline or Nicotinamide /Allopurinol reduce levels of IL-6 and TNF- α , as well as inflammatory activity evaluated by the CAS directly and indirectly by reducing the thickness of the belly of the extra-ocular muscles with similar results to standard therapy with methylprednisolone. Randomized studies, with a larger number of subjects,

placebo group and review of other cytokines are necessary to confirm these data.

Descriptors: Graves 'ophthalmopathy, Thyroid-Associated Ophthalmopathy, Drug Treatment of Graves' ophthalmopathy.

7. Referências

1. Ailhaud G, Grimaldi P, Négrel R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:207-33.
2. Ajjan RA, Weetman AP. New understanding of the role of cytokines in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(3):237-45.
3. Bahn RS, Gorman CA, Woloschak GE, David CS, Johnson PM, Johnson CM. Human retroocular fibroblasts in vitro: a model for the study of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:665-70.
4. Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy: is it an autoimmune disease? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:287-96.
5. Bahn RS. Mechanisms of Disease: Graves' opthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(08): 726-38.
6. Balazs C, Kiss E, Farid NR. Inhibitory effect of pentoxifylline on HLA-DR and glycosaminoglycan synthesis of retrobulbar fibroblasts induced by IL-1, TNF-alfa e interferon-gama. *Horm Metab Res* 1998; 30:496-99.
7. Balazs C, Kiss E, Vamos A, Molnar I, Farid NR. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1999-2002.
8. Banga PJ, Nielssen CH, Gilbert JA, El Fassi D, Hegedus L. Application of new therapies in Grave's disease and thyroid-associated ophthalmopathy: animal models and translation to human clinical trials. *Thyroid* 2008; 18(9): 973-80.
9. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *End Rev* 2000; 21(2):168-99.
10. Bartalena L, Tanda ML, Medea A, Marcocci C, Pinchera A. Novel approaches to the management of Graves' ophthalmopathy. *Hormones* 2002; 1(2):76-90.

11. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A. Oxidative stress and Graves' ophthalmopathy: in vitro studies and therapeutic implications. *Biofactors* 2003; 19(3-4):155-63.
12. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18(3):333-46.
13. Bartalena L. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 994-1001.
14. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92:477-588.
15. Bednarczuk T, Gopnath B, Ploski B, Walf JR. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: Searching for a needle in a haystack? *Clin Endocrinol*. 2007; 67(1):3-19.
16. Bellis A, Di Martino S, Fiordelisi F, Muccitelli VI, Sinisi AA, Abbate GF, Gargano D, Bellastella A, Bizzarro A. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1222-1233.
17. Bloise W, Mimura LY, Moura J, Nicolau W. Treatment of Mild to Moderate Graves' ophthalmopathy with Sodium Diclofenac: a pilot study. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (9): 695-95.
18. Bonofiglio D, Gabriele S, Áquila S, Catalano S, Gentile M, Middea E, Giordano F, Andò S. Estrogen Receptor α Binds to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Response Element and Negatively Interferes with Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Signaling in Breast Cancer Cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6139-6147.

19. Bouzas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(5):618-22.
20. Brun RP, Spiegelman BM. Obesity and the adipocyte. *J Endocrinol* 1997; 155:217-18.
21. Burch HB, Lahiri S, Bahn RS, Barnes S. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblasts proliferation in Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 1997; 65:311-16.
22. Bürgi H. Thyroid eye disease: A Historical Perspective. *Orbit* 2009; 28(4): 226-30.
23. Burman KD, Baker-Jr J.R. Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev* 1985; 6:183-232.
24. Chang CC, Chang TC, Kao SCS, Kuo YF, Chien LF. Pentoxifylline inhibits the proliferation and glycosaminoglycan synthesis of cultured fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial mixoedema. *Acta Endocrinol* 1993; 129:322-27.
25. Chen B, Tsui S, Smith TJ. IL-1 β induces IL-6 expression in human orbital fibroblasts: identification of an anatomic-site specific phenotypic attribute relevant to thyroid-associated ophthalmopathy. *J Immunol* 2005; 175:1310-19.
26. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-68.
27. Crespi J, Rodriguez F, Buil JA. Intraocular Pressure after treatment for thyroid-associated ophthalmopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 691-96.
28. Cury SS, Clara S, Oliveira MD, Sibio MTD, Jorge EN, Nogueira, CR, Mazeto G. Expressão gênica de diferentes receptores hormonais em fibroblastos orbitais, submetidos à diferenciação adipocítica, de pacientes com oftalmopatia de Graves. *Anais da Fesbe* 2012; 76.

29. Cuzzocrea S, Bruscoli S, Crisafulli C, Mazzon E, Agostini M, Muia` C, Espósito E, Virgilio RD, Meli R, Vegeto E, Maggi A, Riccardi C. Estrogen Receptor Antagonist Fulvestrant (ICI 182,780) Inhibits the Anti-Inflammatory Effect of Glucocorticoids. *Mol Pharmacol* 2007; 71:132-44.
30. Dabon-Almirante CLM, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:25-35.
31. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Graves' disease and the manifestations of thyrotoxicosis. In: Ruzicka A, Feldman G, editors. *The thyroid and its diseases*. 6th Ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 371-415.
32. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Graves' disease: diagnosis and treatment. In: Ruzicka A, Feldman G, editors. *The thyroid and its diseases*. 6th Ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 417-58.
33. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20(5):649-88.
34. Dickinson J, Perros P. Thyroid-associated orbitopathy: Who and when to treat. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38:373-88.
35. Doeffinger D. *Complete Guide to Ultimate Digital Photo Quality: Optimize Your Photos at Every Step*. 1th Ed. Lark Books, 2008. p. 22-23.
36. Douglas RS, Gupta S. The Pathophysiology of the Thyroid Eye Disease: Implication for Immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:383-90.
37. Duntas LH. The Evolving Role of Selenium in the Treatment of Graves' disease and Ophthalmopathy. *J Thyroid Res* 2012. 20:736-42.
38. Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 24: 117-19.

- 39.Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirschel H, Quadbeck B, Mann K, Steuhl KP, Esser J, Morgenthaler NG. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol* 2004; 61:612-18.
- 40.El Fassi D, Nielsen CH, Hasselback HC, Hegedus L. The rationale for B lymphocyte depletion en Graves' disease. Monoclonal anti- CD 20 as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol* 2006; 354: 623-32.
- 41.Estcourt S, Vaidya B, Quinn A, Shepherd M. The impact of thyroid disease upon patients' wellbeing: a qualitative analysis. *Clin Endocrinol* 2008; 68:635-39.
- 42.Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240:889-95.
- 43.Finamor FE, Martins JR, Nakanami D, Paiva ER, Manso PG, Furlanetto RP. Pentoxifylline (PTX)-an alternative treatment in Graves' ophthalmopathy (inactive phase): assessment by a disease specific quality of life questionnaire and by exophthalmometry in a prospective randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14(4):277-83.
- 44.Gianoukakis AG, Smith T. Recent insights into the pathogenesis and management of thyroid-associated ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:446-52.
- 45.Gillespie GF, Papageorgiou K, Fernando R. Increased Expression of TSH receptor by Fibroblasts in TAO leads to Chemokine Production. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:740-46.
- 46.Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Annals of Mathematical statistics* 1964; 35(2):716-25.
- 47.Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP,

- Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108(9):1523-1534.
- 48.Graves RJ. *Lond Med Surg J* 1835; 7(Pt 2): 516.
- 49.Gopinath M, Musselman R, Adams CL, Tani J, Beard N, Wall JR. Study of serum antibodies against three eye muscle antigens and the connective tissue antigen collagen XIII in patients with Graves' disease with and without ophthalmopathy: correlation with clinical features.*Thyroid*2006;16(10):967-74.
- 50.Greer MA. Daruma eyes: the sixth century founder of Zen Buddhism and Kung Fu had the earliest recorded Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002; 12(5):389-91.
- 51.Haczynski J, Tarkowski R, Jarzabek K, Slomczynska M, Wolczynski S, Magoffin DA, Jakowicki JA, Jakimiuk AJ. Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta. *Int J Mol Med*. 2002; 10(2):149-53.
- 52.Hay ID, Clinical presentations of Graves' ophthalmopathy. In: GormanCA, Campbell RJ, Dyer JA, eds *The eye and the orbit in thyroid disease*. New York: Raven Press, 1984:129.
- 53.Hegedüs L. Treatment of Graves' Hyperthyroidism: Evidence-Based and Emerging Modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 355-71
- 54.Hegedüs L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(3):265-71.
- 55.Heufelder AE, Bahn RS. Modulation of Graves' Orbital Fibroblast Proliferation by Cytokines and Glucocorticoid Receptor Agonists. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:120-27.

56. Heufelder AE, Wenzel BE, Bahn RS. Methimazole and Propylthiouracil Inhibit the Oxygen Free Radical-Induced Expression of a 72 Kilodalton Heat Shock Protein in Graves' Retroocular Fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 737-42.
57. Heufelder AE, Wenzel BE, Bahn RS. Glucocorticoids modulate the synthesis and expression of a 72 kDa heat shock protein in cultured Graves' retroocular fibroblasts. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993; 128(1):41-50.
58. Hiromatsu J, Bednarczuk T, Yang D, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y. Cytokine Profile in Eye Muscle Tissue and Orbital Fat Tissue from Patients with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1194-1199.
59. Hiromatsu J, Yang D, Miyake I, Koga M, Kameo J, Sato M, Inoue Y, Nonaka K. Nicotinamide decreases cytokine-induced activation of orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:121-24.
60. Hofbauer LC, Mühlberg T, König A, Heufelder G, Schworm HD, Heufelder AE. Soluble interleukin-1 receptor antagonist serum levels in smokers and nonsmokers with Graves' ophthalmopathy undergoing orbital radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7):2244-47.
61. Jankauskienė J, Imbrasienė D. Investigations of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movements in Graves' ophthalmopathy. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(11):900-3
62. Kahaly G, Forster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in the thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 08:429-32.
63. Kahaly G J. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145:107-18.

64. Kalish SH, Robenshtok E, Hasnreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I and Leibovici L. Treatment modalities for Grave's ophthalmopathy: Systematic review and metanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8):2708-16.
65. Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, Setälä K, Viikari J, Heufelder A, Välimäki M. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:316-21.
66. Kendall-Taylor P, Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid* 1998; 8: 427-28.
67. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Br Med J* 1988; 297:1574-78.
68. Krassas GE, Kahaly GJ. The role of octreoscan in thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:373-75.
69. Kumar S, Bahn RS. Relative Overexpression of Macrophage-Derived Cytokines in Orbital Adipose Tissue from Patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4246-50.
70. Laban-Guceva N, Antova M, Bogoev M. No changes in serum concentrations of interleukin 10 and interferon alfa before and after treatment of the thyroid eye disease. *Bosnian J Basic Med Sci* 2007; 7 (4): 358-62.
71. Lacka K, Szarzynska J, Lacki JK. Current view on the etiopathogenesis of thyroid ophthalmopathy. *Centr Eur J Immunol* 2004; 29(3):94-99.
72. Lacka K, Manuszevska E, Korczowska I, et al. The effect of methylprednisolone pulse treatment on cytokine network in Graves. *Curr Eye Res* 2007 Mar; 32(3):291-7.

- 73.Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *End Rev* 1993; 14(2):184-93.
- 74.Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ and Phipps RP. Immune mechanisms in Thyroid Eye Disease. *Thyroid* 2008; 18(9): 959-80.
- 75.Lowell BB. PPAR-gama: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell* 1999; 99:239-42.
- 76.Machado KFS, Garcia MM. Oftalmopatia tireóidea revisitada. *Radiol Bras* 2009; 42(4): 261-66.
- 77.Many MC, Costagliola S, Detrait M, Denef F, Vassart G, Ludgate MC. Development of an animal model of autoimmune thyroid eye disease. *J Immunol* 1999; 162:4966-74.
- 78.Marcocci C, Pinchera A, Marino M. A treatment strategy for Graves' orbitopathy. *Nature Clin Pract Endocrinol* 2007; 3(5) 430-36.
- 79.Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3562-67.
- 80.Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE et al. Selenium and the Course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; 364(20):1920-31.
- 81.McDougall IR. Doença de Graves:conceitos modernos. *Clin Med Am Norte* 1991; 1:81-98.
- 82.Mimura LY, Villares SMF, Monteiro MLR, Guazzelli IC, Bloise W. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene expression in orbital adipose / connective tissues is increased during the active stage of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13(9):845-50.

- 83.Miot HA, Pivotto DR, Jorge EN, Mazetto, GMFS. Avaliação de parâmetros métricos oculares pela fotografia digital da face: uso do diâmetro da íris como unidade de referência. *Arq Bras Oftal* 2008; 71:679-83.
- 84.Miot HA, Fernandes LPS, Mazetto GMFS et al. Comparative Evaluation of Oculometric Variables in Graves' ophthalmopathy. *Clinics* 2009; 69:885-89.
- 85.Morris JC. Clinical use of immunological assays of TSH receptor autoantibodies. In: Oppenheimer JH, editor. *Thyroid today*. Norwalk: GEM Communications Inc.; 1998.21(1), p. 1-7
- 86.Mouritz MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, Gaag RVD. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:639-44.
- 87.Mouritz MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47:9-14.
- 88.MySliwiec J, Kretowski A, Szelachowska M, Mikita A, Kinalska I. Serum pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with Graves' disease with ophthalmopathy during treatment with glucocorticoids. *Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku* 1999; 44:160-69.
- 89.MySliwiec J, Kretowski A, Szelachowska M, Topolska J, Mikita A, Kinalska I. Serum L-selectina and ICAM-1 in patients with Graves' ophthalmopathy during treatment with corticosteroids. *Immunol Letters* 2001; 39:123-26.
- 90.Naik MN, Tourane,KL, Sekhar GC, Honavar, SG. Interpretation of Computed Tomography Imaging of the Eye and Orbit. A systematic Approach. *Indian Journal of Ophtalmology* 2002; 50:339-53.

91. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, Graeb DA. Graves' orbitopathy: Correlation of CT and Clinical Finding. *Radiology* 1990; 177:675-82.
92. Olson DP, Sun B, Koenig RJ. Thyroid hormone response element architecture affects corepressor release from thyroid hormone receptor dimers. *J Biol Chem* 1998; 273:3375-80.
93. Paridaens D, van der Bosch WS, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy a pilot study. *Eye* 2005; 19: 1286-89.
94. Pasquali D, Bellastella A, Colantuoni V, Vassallo P, Bonavolonta G, Rossi V, Notaro A, Sinisi AA. All-*trans* Retinoic Acid- and N-(4-hydroxyphenyl)-Retinamide-Induced Growth Arrest and Apoptosis in Orbital Fibroblasts in Graves' Disease. *Metabolism* 2003; 52(11): 1387-92.
95. Prabhakar BS, Bahn RS, Smit TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *End Ver* 2003; 24: 802-35.
96. Pineda AMM, Tianco EAV, Tan JB, Casitahan FA, Beloso MB. Oral pentoxifylline and topical clobetasol propionate ointment in the treatment of pretibial myxoedema, with concomitant improvement of Graves' ophthalmopathy. *JEADV* 2007; 21:1413-50.
97. Prummel MF, Suttorp-Schulten MSA, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef I. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 556-61.
98. Prummel MF, Mouritz MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321:1353-9.

99. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148(5):491-5.
100. Ramos HE, Diehl LA, Camacho CP, Perros P, Graf H. Management of Graves' orbitopathy in Latin America: an international questionnaire study compared with Europe. *Clin Endocrinol* 2008; 69(6): 951-56.
101. Rastinejad F, Perlmann T, Evans RM, Sigler PB. Structural determinants of nuclear receptor assembly on DNA direct repeats. *Nature* 1995; 375.
102. Rees-Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Auto antibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9:106-21.
103. Rodien P. Rituximab in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:515-16.
104. Salvi M, Vannuchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C, Ritiglia R, Beck-Peccoz P. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti- CD 20 monoclonal antibody rituximab. An open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:33-40.
105. Salvi M, Girassole G. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81: 2976-9.
106. Sgarbi JA, Maciel R. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(1): 5-14.
107. Smink JJ, Koedam JÁ, Koster JG, van Buul-Offers SC. Dexamethasone-induced growth inhibition of porcine growth plate

- chondrocytes is accompanied by changes in levels of IGF axis components. *J Endocrinol* 2002; 174:343-52.
108. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest* 2010; 33:414-21.
 109. Sridama V, DeGroot L. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989; 87:70-80.
 110. Stamato FJC, Maciel RMB, Manso PG, Wolosker AMB, Paiva ER, Lopes AC, Furlanetto RP. Colchicine in the treatment of the inflammatory phase of the Graves' ophthalmopathy: a prospective and randomized trial with prednisone. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69(6):811-16.
 111. Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, Bryant SC, Archibald SJ, Bahn RS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4817-24.
 112. Stan MN, Bahn RS. Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010; 20 (7):777-83.
 113. Stemberger K, Kahaly GJ, Pitz S. Update on thyroid eye disease. *Compr Ophthalmol Update* 2006; 7 (6) 287-98.
 114. Stielbel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: Systematic Review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8):2708-16.
 115. Tan GH, Dutton CM, Bahn RS. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptor inhibit IL-1-induced glycosaminoglycan production in cultured human orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:449-52.

116. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' orbitopathy 2012; 97(11):3857-56.
117. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR /2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes & Dev* 1994; 8: 1224-34.
118. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-93.
119. Utech CI, Katibnia U, Winter PF, Wulle KG. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5:185-93.
120. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, Dutton CM, Heufelder AE, Jyonouchi SC, Bahn RS. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2557-62.
121. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of Adipogenesis, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR- γ), and Thyrotropin Receptor by PPAR- γ Agonist in Human Orbital Preadipocyte Fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2352-58.
122. Vannucchi G, Camp I, Salvi M. Rituximab Treatment in Patients with Active Graves' orbitopathy: Effects on Proinflammatory and Humoral Immune Reaction. *Clin Experiment Immunol* 2010; 161:436-43.
123. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jiménez-Linán M, Werman A, Pories WJ, Caro JF, Flier JS. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. *J Clin Invest* 1997; 99:2416-22.
124. Vlainich AR, Romaldini JH, Pedro AB, Farah CS, Sinisgalli Jr CA. Ultrasonography compared to magnetic resonance imaging in thyroid-

- associated Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras EndocrinolMetab* 2011; 55(3):184-88.
125. Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol* 2003; 58:280-87.
 126. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343(17):1236-48.
 127. Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe: results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49:21-28.
 128. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44(1):203-204.
 129. Wiersinga WM. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy - Current understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:501-03.
 130. Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: The Result of an Unfortunate Marriage between TSH Receptors and IGF-1 Receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2386-94.
 131. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002; 12 (10): 855-60.
 132. Zar, J. H. (1999). *Biostatistical analysis*, 4th ed. Prentice-Hall, New Jersey, 663p.
 133. Zarkovic M. The Role of Oxidative Stress on the Pathogenesis of Graves' disease. *Journal of Thyroid Research* 2012; vol. 2012, article ID 302537.

8. Anexos

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Terminologia obrigatória em atendimento à resolução 196/96 - CNS-MS)

Nome do paciente: _____ Idade: _____

Responsável legal (se for o caso): _____ Tipo: _____

RG-HC paciente: _____

Documento de identificação (no. RG):

-Paciente: _____

-Responsável legal (se for o caso): _____

Título do projeto: "ESTUDO CLÍNICO, ETIOPATOGÊNICO E MOLECULAR DA OFTALMOPATIA DE GRAVES"

Responsável pelo projeto: Profa. Dra. Gláucia M. F. S. Mazeto

Unidade do HC/FMB-Unesp: Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica.

Declaro que concordo em participar, como paciente, da pesquisa acima referida e que fui esclarecido, antes do início da mesma, sobre os seguintes pontos:

-Tenho uma doença de fundo imunológico que afeta, entre outros órgãos, meus olhos.

-Minha doença ocular será investigada, acompanhada e receberá tratamentos já reconhecidos como aplicáveis em casos como o meu.

-Contarei com o acompanhamento de endocrinologistas e oftalmologistas.

-Serei submetido a coletas de sangue periódicas para dosagens hormonais, de anticorpos e citocinas. As dosagens hormonais e de auto-anticorpos são importantes para meu seguimento clínico.

-Caso não obtenha melhora do meu quadro ocular, após o tratamento, ou piora durante o tratamento, serei encaminhado para outros tipos de terapêutica, deixando o presente estudo. Os outros tipos de tratamento podem ser a pulsoterapia (se eu ainda não a tiver recebido), radioterapia e/ou a cirurgia de descompressão orbitária ou ainda outros disponíveis na época. Contudo, excluindo-se a pulsoterapia, nenhuma destas outras terapêuticas faz parte do presente estudo e sua indicação só dependerá de uma necessidade e concordância minhas.

-Poderei deixar o presente estudo a qualquer momento e, se isto acontecer, poderei continuar meu acompanhamento médico no Serviço, sem prejuízo de meu seguimento.

-Meu nome será mantido em sigilo quando da divulgação dos resultados da pesquisa.

Botucatu, ____/____/____;

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Profa. Dra. Gláucia M. F. S. Mazeto

R. Dr. Luiz Ayres, 626, Botucatu

Fone: (14)6802-6213

E-mail: gmazeto@fmb.unesp.br

ANEXO II

No Ficha
(RG):

--

Oftalmopatia de Graves

Disciplinas de Endocrinologia e Oftalmologia – FMB–UNESP

(2008)

Ficha de Avaliação Clínica

CASO NOVO

Nome: _____ Data: ____/____/____

Raça: _____ Idade: _____

Tabagismo: [] Não [] Sim Quanto: _____ Há quanto tempo: _____

Observações:

Classificação da Oftalmopatia (NO SPECS): (CITAR OS ITENS APRESENTADOS)
(Werner, 1977; exemplo: Classe 4 (4b,30,2a):

Classificação da Atividade da Doença Ocular (CAS): (CITAR ITENS APRESENTADOS)
(Mouritz, 1989; 0 a 10 pontos)

Tratamento

Hipertireoidismo

Pregresso:

- Com drogas antitireóideas:

[] Não [] Sim / Qual: _____

Dose: _____

- Com ¹³¹I:

[] Não [] Sim / Dose: _____ - Data: _____

Atual:

- Com drogas antitireóideas:

[] Não [] Sim / Qual: _____ - Data retirada: _____

- Com betabloqueadores:

[] Não [] Sim / Qual: _____ - Dose: _____

Oftalmologia

Pregresso

- Prednisona VO:

[] Não [] Sim

Dose: _____

- Por quanto tempo usou: _____

- Há quanto tempo usou: _____

- Data de retirada: _____

- Pulsoterapia:

[] Não [] Sim

-Quantas: _____

-Em quanto tempo: _____

-Há quanto tempo usou: _____

- Data da última: _____

- Ciclofosfamida:

[] Não [] Sim

-Dose: _____

-Nº de pulsos já realizadas: _____

-Data da primeira: _____

- Data da última: _____

- RX:

[] Não [] Sim

-Nº de Sessões: _____

-Em quanto tempo: _____

- Data última Sessão: _____

• Cirurgia:

[] Não

[] Sim

- Qual: _____

Data: _____

Atual:

Entrará no grupo com o medicamento:

Exames solicitados:

Foto: _____sim

_____não

ANEXO III

No Ficha
(RG):

Oftalmopatia de Graves

Disciplinas de Endocrinologia e Oftalmologia – FMB–UNESP

(2008)

Ficha de Avaliação Clínica RETORNO

Nome: _____ Data: ____/____/____

Raça: _____ Idade: _____

Tabagismo: [] Não [] Sim Quanto: _____ Há quanto Tempo: _____

Observações:

Classificação da Oftalmopatia (NO SPECS): (CITAR OS ITENS APRESENTADOS)

(Werner, 1977; exemplo: Classe 4 (4b,30,2a):

Classificação da Atividade da Doença Ocular (CAS): (CITAR ITENS APRESENTADOS)

(Mouritz, 1989; 0 a 10 pontos)

Hiper, tratamento atual:

- Com drogas antitireóideas:

[] Não [] Sim / Qual: _____ Dose: _____
Data retirada: _____

- Com ¹³¹I: [] Não [] Sim / Dose: _____ - Data: _____

- Com betabloqueadores [] Não [] Sim / Qual: _____
Dose: _____ Data retirada: _____

Oftalmopatia, tratamento atual:

-Droga: _____ dose: _____ -data da introdução: _____

-Se pulso (especificar detalhes, datas, internações próximas e pregressas):

Efeitos colaterais relatados: _____
] _____

Exames

Solicitados: _____

Foto: _____sim _____não

ANEXO IV

No
(RG):

Ficha

--

Oftalmopatia de Graves

Disciplinas de Endocrinologia e Oftalmologia – FMB–UNESP

(2008)

Ficha de Avaliação Oftalmológica

Nome: _____ -Data: ____/____/____

Raça: _____ Idade: _____

Queixa Ocular: _____

Exame

S/C

C/C

AV:OD: _____

OE: _____

AO: _____

Exame Externo

Profusão Ocular (exoftalmômetro de

Luedde):OD: _____ OE: _____

Hiperemia: [] Não [] Sim: Difusa [] Localizada []: Lateral [] Medial []

Oftalmoplegia: [] Não [] Sim: Completa (OD-OE-AO) [] Incompl. (OD-OE-AO) []

Teste da motilidade ocular extrínseca (diplopia leve, moderada ou grave?):

Medida da abertura da fenda palpebral: _____

Reflexos pupilares (incluindo o aferente): _____

PIO

OD: _____ mmHg OE: _____ mmHg

Tratamento Prescrito, ser PIO elevada: _____

Biomicroscopia

Ceratite: [] Não [] Sim: Úlcera (OD-OE-AO) [] Puntata (OD-OE-AO) []:

Generalizada [] Área de Fenda []

FO

Papila: OD [] Normal [] Edema [] Hiperemia [] Atrofia

OE [] Normal [] Edema [] Hiperemia [] Atrofia

Classificação da Oftalmopatia

(Werner, 1977; exemplo: Classe 4 (4b, 30, 2a): _____

Classificação da Atividade da Doença Ocular

(Mouritz, 1989; 0 a 10 pontos): _____

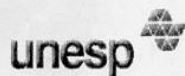
Teste de Ishihara (visão p/ cores): _____

Campo visual:

Teste de

Hess: _____

ANEXO V



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail Presidência: mjbvianna@uol.com.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 07 de abril de 2.003

OF.138/2003-CEP
MJBV/asc

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina Botucatu

Prezada Drª. Gláucia,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa intitulado **“Estudo clínico, etiopatogênico e molecular da oftalmopatia de graves”**, de sua autoria, com a participação da Profª Drª Célia Regina Nogueira, recebeu do relator parecer **favorável**, aprovado em reunião de 07/04/2003

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO VI

Escore de atividade clínica (CAS) observado nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo (tipo de tratamento) e o momento da avaliação*.

	Grupos	M0	M6	M12
	G1	3,00 (3,00-4,00) ^{aB}	2,00 (1,00-2,00) ^{aA}	1,00 (0,00-2,00) ^{aA}
CAS ^a	G2	3,50 (3,00-4,00) ^{aB}	1,50 (0,00-4,00) ^{bB}	1,00 (1,00-2,00) ^{aA}
	G3	3,00 (3,00-6,00) ^{bB}	2,00 (1,00-2,00) ^{aA}	2,00 (1,00-3,00) ^{bB}

*M0: momento 0 (antes do tratamento); M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses.

**G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). ^a CAS: sistema de classificação de atividade. Valores expressos como valores medianos, mínimos e máximos. As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05).

ANEXO VII

Medidas da proptose, com exoftalmômetro, em milímetros (mm), expressas como média e desvio-padrão, em pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo (tipo de tratamento) e o momento da avaliação*.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	21,50±2,27 ^{aA}	20,80±1,55 ^{aA}	20,60±1,43 ^{aA}
G2	22,17±1,03 ^{aA}	21,33±0,99 ^{aA}	21,50±1,35 ^{aA}
G3	22,10±1,60 ^{aA}	21,10±2,18 ^{aA}	21,10±1,79 ^{aA}

*M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; Bonferroni).

ANEXO VIII

Concentrações de TNF- α , em pg/mL (expressos como média e desvio-padrão), dosadas nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG) de acordo com o grupo.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	747,80 $\pm$ 81,97 ^{bB}	473,40 $\pm$ 149,43 ^{bA}	356,20 $\pm$ 241,77 ^{bA}
G2	481,17 $\pm$ 42,74 ^{aB}	360,67 $\pm$ 115,82 ^{aB}	365,40 $\pm$ 48,99 ^{aA}
G3	356,20 $\pm$ 241,77 ^{bB}	258,17 $\pm$ 64,63 ^{aA}	252,40 $\pm$ 64,27 ^{aA}

*M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; Bonferroni).

ANEXO IX

Concentrações de IL-6, em pg/mL (expressos como média e desvio-padrão), dosadas nos pacientes com oftalmopatia de Graves (OG), de acordo com o grupo.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	574,80±116,46 ^{aB}	417,20±48,57 ^{aA}	320,80±89,55 ^{aA}
G2	530,17±169,52 ^{aB}	402,50±125,23 ^{aA}	296,87±103,35 ^{aA}
G3	569,80±203,84 ^{aB}	378,20±84,44 ^{aA}	302,20±67,60 ^{aA}

*M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; Bonferroni).

ANEXO X

Medidas da proptose, em milímetros (mm), por análise da tomografia computadorizada, expressas como média e desvio-padrão, em pacientes com oftalmopatia de Graves, de acordo com o grupo (tipo de tratamento) e o momento da avaliação*.

Grupo**	Momento da avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	18,65±4,30 ^{aA}	22,35±1,20 ^{abA}	21,21±2,13 ^{aA}
G2	21,72±1,62 ^{aA}	20,62±2,13 ^{aA}	21,06±2,12 ^{aA}
G3	19,74±0,68 ^{aA}	20,60±2,22 ^{aA}	20,90±2,07 ^{aA}

*M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; Bonferroni).

ANEXO XI

Medidas do ângulo da proptose obtidas em relação à borda temporal da cavidade orbital e o cristalino, através de medidas das TC de orbitas utilizando o programa ImageJ®.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	63,17±3,85 ^{aA}	60,53±3,93 ^{aA}	59,34±5,79 ^{aA}
G2	64,37±6,68 ^{aA}	61,53±5,24 ^{Aa}	60,20±5,07 ^{aA}
G3	63,70±3,15 ^{aA}	61,33±3,07 ^{aA}	59,14±3,26 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico* M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; Tukey).

ANEXO XII

Medidas do ventre do músculo reto medial, através de medidas das TC de orbitas utilizando o programa ImageJ®.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	0,49±0,05 ^{aB}	0,29±0,03 ^{aA}	0,28±0,01 ^{bA}
G2	0,46±0,04 ^{aB}	0,21±0,06 ^{aA}	0,19±0,03 ^{aA}
G3	0,35±0,09 ^{aB}	0,20±0,08 ^{aA}	0,23±0,02 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; Tukey).

ANEXO XIII

Medidas do ventre do músculo reto lateral, através de medidas das TC de orbitas utilizando o programa ImageJ®.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	0,32±0,01 ^{bB}	0,34±0,16 ^{bB}	0,27±0,11 ^{aA}
G2	0,24±0,07 ^{aB}	0,19±0,08 ^{aA}	0,17±0,08 ^{aA}
G3	0,24±0,02 ^{aB}	0,19±0,01 ^{aA}	0,15±0,07 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; Tukey).

ANEXO XIV

Medidas da proptose ocular obtida através de medidas das TC de orbitas utilizando o programa ImageJ®.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	0,81±0,10 ^{aA}	0,83±0,16 ^{aA}	0,54±0,14 ^{aA}
G2	0,77±0,10 ^{aA}	0,74±0,15 ^{aA}	0,69±0,07 ^{aA}
G3	0,75±0,10 ^{aA}	0,71±0,15 ^{aA}	0,64±0,09 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartílico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; Tukey).

ANEXO XV

Medidas da medida da maior abertura ocular vertical no centro da íris (AMP) obtidas através de medidas das fotografias digitais utilizando o programa ImageJ®. Utilizou-se como valor de referência o diâmetro da íris de cada paciente.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	2,30±0,15 ^{aA}	2,22±0,19 ^{aA}	2,20±0,08 ^{aA}
G2	2,35±0,12 ^{aA}	2,25±0,15 ^{aA}	2,23±0,09 ^{aA}
G3	2,32±0,17 ^{aA}	2,23±0,14 ^{aA}	2,19±0,15 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b > a; B > A; p < 0,05; ANCOVA).

ANEXO XVI

Tabela 15. Medidas altura da abertura ocular no lado interno (ABM) obtidas através de medidas das fotografias digitais utilizando o programa ImageJ®. Utilizou-se como valor de referência o diâmetro da íris de cada paciente.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	0,95±0,12 ^{aA}	0,96±0,15 ^{aA}	1,07±0,09 ^{aA}
G2	0,92±0,08 ^{aA}	0,95±0,09 ^{aA}	0,91±0,16 ^{aA}
G3	0,88±0,19 ^{aA}	0,88±0,10 ^{aA}	0,86±0,12 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; ANCOVA).

ANEXO XVII

Tabela 16. Medidas da altura da abertura lateral, tangente à íris (ABL) obtida através de medidas das fotografias digitais utilizando o programa ImageJ®. Utilizou-se como valor de referência o diâmetro da íris de cada paciente.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	0,84±0,12 ^{aA}	0,83±0,14 ^{aA}	0,81±0,13 ^{aA}
G2	0,90±0,11 ^{aA}	0,83±0,12 ^{aA}	0,78±0,11 ^{aA}
G3	0,84±0,10 ^{aA}	0,83±0,06 ^{aA}	0,77±0,16 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; ANCOVA).

ANEXO XVIII

Tabela 17. Medidas da distância da borda da íris para o limite lateral da fenda palpebral (RL) obtidas através de medidas das fotografias digitais utilizando o programa ImageJ®. Utilizou-se como valor de referência o diâmetro da íris de cada paciente.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	0,46±0,13 ^{aA}	0,45±0,10 ^{aA}	0,42±0,10 ^{aA}
G2	0,48±0,10 ^{aA}	0,40±0,10 ^{aA}	0,36±0,10 ^{aA}
G3	0,53±0,12 ^{aA}	0,50±0,12 ^{aA}	0,41±0,15 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartílico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; ANCOVA).

ANEXO XIX

Medidas da distância do ponto mais alto da íris ao limite lateral da fenda palpebral (HIPOT) obtidas através de medidas das fotografias digitais utilizando o programa ImageJ®. Utilizou-se como valor de referência o diâmetro da íris de cada paciente.

Grupo**	Momento de avaliação*		
	M0	M6	M12
G1	1,11±0,14 ^{aA}	1,07±0,11 ^{aA}	1,02±0,18 ^{aA}
G2	1,01±0,10 ^{aA}	1,06±0,12 ^{aA}	1,00±0,11 ^{aA}
G3	1,18±0,13 ^{aA}	0,96±0,24 ^{aA}	1,04±0,18 ^{aA}

Análise das TC utilizando o programa ImageJ®. Os valores são expressos em mediana e desvio interquartilico. *M0: momento 0 (antes do tratamento); M3: momento 3 meses; M6: momento 6 meses; M12: momento 12 meses. **G1: grupo 1 (pentoxifilina); G2: grupo 2 (alopurinol/nicotinamida); G3: grupo 3 (pulsoterapia). As letras minúsculas representam a comparação entre os grupos de tratamento, fixado o momento, enquanto que as maiúsculas representam a comparação entre os momentos, fixado o grupo (b> a; B> A; p< 0,05; ANCOVA).