



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

Erika Mayumi Watanabe

**ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA MUSCULATURA OCULAR
EXTRÍNSECA E DA PROPTOSE POR TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA NA ORBITOPATIA DE GRAVES.**

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

Orientadora: Profa. Assoc. Eliane Chaves Jorge
Coorientadora: Profa. Titular Regina Helena Garcia Martins

**Botucatu
2021**

Erika Mayumi Watanabe

***ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA MUSCULATURA OCULAR
EXTRÍNSECA E DA PROPTOSE POR TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA NA ORBITOPATIA DE GRAVES.***

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

Orientadora: Prof^a. Assoc. Eliane Chaves Jorge
Coorientadora: Profa. Titular Regina Helena Garcia Martins

Botucatu
2021

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

Watanabe, Erika Mayumi.

Análise morfométrica da musculatura ocular extrínseca e da proptose por tomografia computadorizada na orbitopatia de Graves / Erika Mayumi Watanabe. - Botucatu, 2021

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

Orientador: Eliane Chaves Jorge

Coorientador: Regina Helena Garcia Martins

Capes: 40101177

1. Olhos - Doenças. 2. Oftalmopatia de Graves.
3. Doenças autoimunes. 4. Tomografia. 5. Exoftalmia.

Palavras-chave: Espessamento da musculatura extrínseca; Oftalmopatia de graves; Proptose; Tomografia computadorizada.

Dedicatória

Dedico esse trabalho....

*... aos meus pais, **Antônio Fumio Watanabe** e **Alice Ayako Maika Watanabe**, por serem uma inspiração para mim e por todo apoio desde o primeiro instante. Sem eles nada seria possível.*

*... ao meu irmão, **Edy Yukio Watanabe**, por estar presente em todos os momentos mais importantes da minha vida, por me acolher e me dar força sempre.*

*... ao meu esposo, **Bruno Vinícius Moreira**, que me amparou em todos os momentos difíceis e me apoiou com amor até que alcançasse este sonho.*

*... aos meus avós **Tokio** (in memoriam) e **Namiko, João** (in memoriam) e **Helena** (in memoriam); aos meus padrinhos **Kikuo** (in memoriam) e **Cidinha**; aos meus avós de coração **Meris** e **Célia**, pelo exemplo de vida e por toda sabedoria.*

Agradecimentos

À minha orientadora Professora **Dr^a. Eliane Chaves Jorge**, pelas correções e ensinamentos que me permitiram desenvolver profissionalmente, por todo engajamento, por estar sempre disposta a me ajudar e por tornar este trabalho possível. Muito obrigada!

À minha coorientadora **Dr^a. Regina Helena Garcia Martins**, por contribuir com a execução deste projeto.

À Professora **Dr^a. Glaucia Mazeto** pelo auxílio na área de Endocrinologia e **Ronan Cavazzana** pelo auxílio na área de Oftalmologia.

Aos docentes e ex-docentes da Disciplina de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, **Dr. André Petean Trindade**, pelo profissionalismo e por todo conselho, **Dr. Seizo Yamashita** por ter sugerido este estudo.

Ao Supervisor do Programa de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem, **Dr. Paulo Eduardo Hernandez Antunes**, pela paciência e por sempre ter disposição para me ajudar.

Aos médicos contratados e ex-contratados da Disciplina de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu por todo ensinamento, em especial à **Dr^a. Mariana Anteghini Castilho Figueiredo**, pelo carinho e por sempre acreditar em mim.

Aos meus colegas residentes da Disciplina de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela amizade, por tornarem os dias mais leves e pelo companheirismo nessa jornada. Agradeço especialmente aos colegas de residência **Ana Laura Potente**, **Carina Bigheti** e **Douglas Ribeiro** e à **Karen Costa**, por, continuamente, terem me motivado a desenvolver este trabalho.

Ao meu esposo, **Bruno**, pelo incentivo e auxílio nas horas extras para elaboração e formatação do trabalho.

À Todos, meu profundo e eterno agradecimento.

Epígrafe

***“O professor não ensina, mas arranja
modos de a própria criança descobrir.
Cria situações-problemas.”***

(Jean Piaget)

Resumo

RESUMO

WANATABE EM. Análise morfométrica da musculatura ocular extrínseca e da proptose por tomografia computadorizada na orbitopatia de Graves [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2021.

Introdução: A orbitopatia de Graves (OG) é uma doença autoimune capaz de causar alterações estéticas e visuais que podem comprometer a qualidade de vida dos portadores e levar à perda da visão. O diagnóstico e o tratamento precoces são imprescindíveis para evitar o efeito psicossocial negativo e complicações irreversíveis. O exame de tomografia computadorizada (TC) é uma ferramenta importante no diagnóstico e acompanhamento da OG e poucos estudos correlacionam achados tomográficos de espessamento muscular e proptose com fatores de risco, alterações laboratoriais e atividade da doença. **Objetivo:** conhecer a prevalência das alterações tomográficas da OG (espessamento de musculatura extrínseca e grau de proptose) nos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), e correlacioná-las entre si e com fatores de risco e variáveis clínicas/laboratoriais. **Material e Métodos:** Estudo transversal, com análise de dados de pacientes com orbitopatia de Graves acompanhados no HCFMB, no período de julho de 2012 a dezembro de 2020. Foram incluídos pacientes com pelo menos um exame tomográfico de órbitas no período estudado e quantificada a espessura da musculatura ocular extrínseca e o grau de proptose. Variáveis clínicas, laboratoriais, e fatores de risco foram correlacionados às alterações tomográficas e atividade e gravidade da OG. **Resultados:** Foram coletados dados de 67 pacientes com OG (134 órbitas), sendo 50 do sexo feminino (74,6%) e 17 do masculino (25,4%). A idade dos pacientes variou de 21 a 84 anos com média de $48 \pm 14,7$ anos. Quinze pacientes eram diabéticos (22,4%) e 13 (19,4%) tabagistas ativos. Pelo escore de atividade clínica (CAS), 61 pacientes (91%) se encontravam na fase inativa da OG. Pelo critério de gravidade EUGOGO, 52 pacientes (77,6%) tinham OG leve, 14 (20,9%), moderada a grave e somente um (1,5%), a doença muito grave. Pelos níveis de TSH e T4 livre, 40 pacientes se encontravam em estado de eutireoidismo (60,6%), 18 em hipertireoidismo (27,3%) e oito (12,1%), em hipotireoidismo. Houve correlação positiva entre CAS e níveis aumentados de TSH/T4 livre. A análise morfométrica das tomografias alteradas revelou maior espessamento do músculo reto inferior seguido pelo complexo muscular superior, reto medial e reto lateral, em ambos os olhos. Houve correlação positiva entre gravidade da OG e aumento de espessura muscular e entre grau de proptose e espessamento da musculatura extrínseca. **Conclusões:** a tomografia computadorizada de órbitas se mostrou efetiva na detecção do espessamento da musculatura ocular extrínseca e da proptose em pacientes com OG, alterações que se correlacionaram de forma significativa entre si. O espessamento muscular se relacionou à gravidade da OG, e tem potencial para ser um biomarcador de risco de perda visual.

Palavras Chaves: Oftalmopatia de Graves, tomografia computadorizada, espessamento da musculatura extrínseca, proptose.

Abstract

ABSTRACT

WANATABE EM. Morphometric analysis of extrinsic ocular musculature and proptosis by computed tomography in Graves' orbitopathy [dissertation]. Botucatu, SP: Botucatu Medical School, Paulista State University-UNESP; 2021.

Introduction: Graves' orbitopathy (GO) is an autoimmune disease capable of causing aesthetic and visual changes that can compromise patients' quality of life and lead to vision loss. Early diagnosis and treatment are essential to avoid the negative psychosocial effect and irreversible complications. The computed tomography (CT) exam is a crucial tool in diagnosing and monitoring GO. Few studies correlate tomographic findings of muscle thickening and proptosis with risk factors, laboratory changes, and disease activity. **Objective:** to know the prevalence of tomographic changes in GO (thickening of extrinsic musculature and degree of proptosis) in patients treated at Clinical Hospital of Botucatu Medical School (HCFMB) and to correlate them with each other and with risk factors and variables clinical / laboratory. **Material and Methods:** Cross-sectional study, with data analysis of patients with Graves' orbitopathy, monitored at HCFMB from July 2012 to December 2020. Patients with at least one tomographic examination of orbits during the study period were included, and the thickness was quantified of the extrinsic ocular musculature and the degree of proptosis. Clinical and laboratory variables and risk factors were correlated with CT changes and activity and severity of GO. **Results:** Data were collected from 67 patients with GO (134 orbits), 50 of which were female (74.6%) and 17 were male (25.4%). The patients' age ranged from 21 to 84 years with a mean of 48 ± 14.7 years. Fifteen patients had diabetes (22.4%), and 13 (19.4%) were active smokers. According to the clinical activity score (CAS), 61 patients (91%) were in the inactive phase of GO. By the EUGOGO severity criterion, 52 patients (77.6%) had mild OG, 14 (20.9%), moderate to severe, and only one (1.5%), a severe disease. Due to TSH and free T4 levels, 40 patients were in a state of euthyroidism (60.6%), 18 in hyperthyroidism (27.3%), and eight (12.1%) in hypothyroidism. There was a positive correlation between CAS and increased free TSH/T4. The morphometric analysis of the altered tomographies revealed a more significant thickening of the inferior rectus muscle followed by the superior group, medial rectus, and lateral rectus in both eyes. There was a positive correlation between GO severity and increased muscle thickness and the degree of proptosis and thickening of the extrinsic musculature. **Conclusions:** the orbits computed tomography proved to effectively detect the thickening of the extrinsic ocular musculature and proptosis in patients with GO, changes that correlated significantly between themselves. Muscle thickening was related to the severity of GO and can be a biomarker of the risk of visual loss.

Keywords: Graves' ophthalmopathy, computed tomography, thickening of the extrinsic musculature, proptosis.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Escore de Atividade Clínica (CAS) da orbitopatia de Graves.	29
Figura 2- A) Paciente com doença inativa, sem inflamação, porém com retração palpebral grave.B) Doença ativa, com hiperemia e edema palpebral, injeção conjuntival e edema na carúncula.	29
Figura 3- Classificação EUGOGO da orbitopatia de Graves.	30
Figura 4- Vista anterior e lateral do olho direito, mostrando os músculos extraoculares e suas direções de ação.	32
Figura 5- Tomografia de órbita - corte coronal: (a) Reto medial, (c) complexo superior, (h) nervo óptico, (i) reto inferior, (j) reto lateral.	34
Figura 6- Tomografia de órbita em corte axial.	35
Figura 7- Posição do globo ocular no plano axial e linha interzigomática (LIZ)·	36
Figura 8- Tomografia computadorizada de órbitas em plano sagital: medida da espessura dos ventres musculares do complexo superior e do reto inferior.	42
Figura 9- Tomografia computadorizada de órbitas em plano axial: medida da espessura dos ventres musculares do reto medial e do reto lateral.....	43
Figura 10- Tomografia computadorizada de órbitas em plano axial: Linha interzigomática e grau de proptose.	44
Figura 11- Correlação entre grau de proptose e critérios de avaliação de atividade da OG nos olhos direitos. CAS: clinical activity score. EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy.	55
Figura 12 - Correlação entre grau de proptose e critérios de avaliação de atividade da OG nos olhos esquerdos.....	56
Figura 13 - Correlação entre grau de proptose e espessamento da musculatura ocular extrínseca nos olhos direitos.	56
Figura 14- Correlação entre grau de proptose e espessamento da musculatura ocular extrínseca nos olhos esquerdos.	57

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Medidas orbitárias normais na tomografia computadorizada.....	42
Tabela 2 - Classificação de proptose.....	43
Tabela 3 - Características demográficas e fatores de risco dos 67 pacientes estudados.....	47
Tabela 4 - Correlação entre sexo dos pacientes e critério de gravidade EUGOGO.	48
Tabela 5 - Correlação entre idade dos pacientes e critério de gravidade EUGOGO.	48
Tabela 6 - Correlação entre fatores de risco (diabetes melito e tabagismo) e escore de atividade clínica (CAS) nos 67 pacientes.	48
Tabela 7 - Correlação entre fatores de risco (diabetes melito e tabagismo) e critério de gravidade (EUGOGO), em 67 pacientes.	49
Tabela 8 - Correlação entre níveis de TSH e T4 livre e escore de atividade clínica (CAS) / critério de gravidade (EUGOGO), nos 67 pacientes.....	49
Tabela 9 - Indicações dos 90 exames tomográficos de órbitas realizados nos 67 pacientes estudados.	50
Tabela 10 - Valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares dos 67 pacientes (134 órbitas) com OG.....	51
Tabela 11 - Comparação entre os valores médios de espessura dos músculos extrínsecos oculares, considerando os 67 exames tomográficos (134 órbitas) nos quais suas medidas foram consideradas normais (NL) ou alteradas (A).	52
Tabela 12 - Correlação entre valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares e escore de atividade (CAS) em 90 exames tomográficos (180 órbitas). ...	53
Tabela 13 - Correlação entre valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares e critério de gravidade EUGOGO em 90 exames tomográficos (180 órbitas).	54
Tabela 14 - Frequência de proptose nos 67 pacientes estudados.....	54

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS E SIGLAS

Anti-Tg	– Anti-tireoglobulina
Anti-TPO	– Anti-peroxidase tireoidea
Anti-TRAb	– Anticorpo anti-receptor de TSH
CAS	– <i>Clinical Activity Score</i>
CS	– Complexo superior
DG	– Doença de Graves
DM	– Diabetes melito
DP	– Desvio padrão
EP	– Erro padrão
<i>et al.</i>	– e colaboradores
EUGOGO	– <i>European Group on Graves' orbitopathy</i>
FMB	– Faculdade de Medicina de Botucatu
HCFMB	– Hospital das Clínicas de Botucatu
HLA	– <i>Human leukocyte antigens</i>
FOV	– Field of view
HU	– Unidades de <i>Hounsfield</i>
LIZ	– Linha interzigomática
mm	– Milímetro
Max	– Máximo
Min	– Mínimo
MPR	– Reconstrução multiplanar
N	– Número de paciente
NL	– Normal
OD	– Olho direito
OE	– Olho esquerdo
OG	– Orbitopatia de Graves
p-valor	– Probabilidade de significância
RL	– Reto lateral
RM	– Reto medial
RI	– Reto inferior
SUS	– Sistema Único de Saúde
T4	– Tiroxina

T4L	– Fração livre da tiroxina
T3	– Triiodotironina
TC	– Tomografia computadorizada
TPO	– Peroxidase tiroideia
TRH	– Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	– Hormônio estimulante da tireoide
UNESP	– Universidade Estadual Paulista
±	– Mais ou menos
<	– Menor que
-	– Menos
%	– Porcentagem

Sumário

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. DOENÇA DE GRAVES	
1.1.1 Patogenia	
1.1.2 Diagnóstico	
1.2 ORBITOPATIA DE GRAVES	
1.2.1 Patogenia e Manifestações clínicas	
1.2.2 Classificação de Atividade, Gravidade e Tratamento	
1.3 EXAMES DE IMAGEM NA ORBITOPATIA DE GRAVES	
1.3.1 Anatomia da Órbita	
1.3.2 Tomografia Computadorizada	
1.3.2.1 Espessamento da Musculatura Ocular Extrínseca	
1.3.2.2 Posição do Globo Ocular	
1.4 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO	
2. OBJETIVOS.....	38
3.MATERIAL E MÉTODOS.....	40
3.1. TIPOS DE ESTUDO	
3.2. LOCAL DO ESTUDO	
3.3. ANÁLISE ÉTICA	
3.4. POPULAÇÃO DE ESTUDO	
3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	
3.6. AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABOTATORIAL	
3.7. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	
3.8. DESFECHOS AVALIADOS	
3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA	
4. RESULTADOS.....	47
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	
4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	
4.3 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	
5. DISCUSSÃO.....	59
6. CONCLUSÕES.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DE GRAVES

A Doença de Graves (DG) é uma disfunção autoimune, órgão específica, caracterizada pela presença de hipertireoidismo, bócio, orbitopatia e, ocasionalmente, mixedema pré-tibial. É uma das doenças endócrinas mais comuns, sendo responsável por 60-80% dos casos de hipertireoidismo. A prevalência é variável, cerca de 0,4-1% da população, sendo cinco a dez vezes mais frequente no sexo feminino. O pico de incidência da doença ocorre na faixa etária de 40 a 60 anos, porém, pode se manifestar em qualquer idade. Estas características sugerem que fatores relacionados à idade ou a fatores hormonais, podem aumentar a suscetibilidade à doença^{1,2}.

1.1.1 Patogenia

O principal alvo do processo autoimune da DG é a glândula tireoide, responsável por produzir os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). O controle tireoidiano é feito pela hipófise por meio do hormônio estimulante da tireoide (TSH)¹. Linfócitos T são ativados pela reação com os antígenos tireoidianos, tireoglobulina (TG), peroxidase tiroideia (TPO) e receptor de tireotropina (TRH), o que leva ao aumento da secreção de anticorpos pelas células B (anti-Tg, anti-TPO, e anti-TRAb)³. O anticorpo anti-receptor da tireotropina (anti-TRAb) encontra-se presente em até 95% dos casos de DG, sendo o principal anticorpo responsável pelo desenvolvimento de hipertireoidismo, pelo estímulo à síntese e secreção de hormônios tireoidianos^{4,5}.

Alguns portadores de DG possuem tanto anticorpos estimulantes quanto anticorpos bloqueadores da secreção de hormônios tireoidianos, podendo ocorrer o desenvolvimento de hipotireoidismo, a depender do balanço entre estes anticorpos. A progressão de hipertireoidismo de Graves para tireoidite autoimune crônica à hipotireoidismo é bem descrita, bem como, o inverso: pacientes que inicialmente manifestam hipotireoidismo seguido de hipertireoidismo de Graves, mais tardiamente⁶.

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Graves se baseia na história e no quadro clínico

do paciente. Na suspeita de tireotoxicose, determina-se os níveis séricos de TSH e hormônios tireoidianos, em especial da fração livre da tiroxina (T4L). A maioria dos pacientes com tireotoxicose apresenta TSH baixo ou indetectável. Níveis elevados de T4L e/ou de Triiodotironina (T3) confirmam o diagnóstico de tireotoxicose, embora em estágios precoces, os níveis de T4L possam ser normais^{7,8}. Em pacientes com hipertireoidismo e bócio difuso, a presença de sinais de orbitopatia é suficiente para confirmar o diagnóstico de Doença de Graves⁷.

1.2 ORBITOPATIA DE GRAVES

O primeiro registro sobre a associação de bócio e exoftalmia, segundo Ljunggren⁹, foi feito pelo médico persa Sayyid Ismail Al-Jurjani há cerca de oitocentos anos, no maior dicionário médico da época, o *Thesaurus of the Shah of Khwarazm*.

Muitos séculos depois, em 1786, Caleb Hillier Parry realizou a descrição clássica da orbitopatia associada a transtornos tireoideanos publicada *posmortem*, em 1825¹⁰. Outros pesquisadores também descreveram e publicaram observações a respeito da orbitopatia associada ao hipertireodismo: os italianos Giuseppe Flajani em 1802, e Antonio Giuseppe Testa em 1810; e 25 anos depois, o médico irlandês Robert James Graves¹¹. Em 1840, a tríade bócio, exoftalmia e taquicardia foi descrita pelo alemão Karl Adolph von Basedow¹².

A orbitopatia de Graves (OG), também conhecida como oftalmopatia de Graves, é a manifestação extratireoidiana de maior relevância da DG e a causa mais comum de doença orbitária na fase adulta, sendo responsável por 15 a 28% dos casos de proptose unilateral e por 80% dos casos bilaterais^{13,14}.

Evidências clínicas de OG ocorrem em 30 a 45% dos pacientes com DG, quando os sinais palpebrais são incluídos. Quando a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são utilizadas para detectar o comprometimento ocular, cerca de 70% dos pacientes com doença de Graves apresentam algum grau de OG^{15,16}.

A orbitopatia tireoidiana apresenta como principais fatores de risco a suscetibilidade genética e fatores ambientais, como estresse e tabagismo¹⁷. Estudos mostraram que indivíduos com antígenos HLA (*Human leukocyte antigens*) B8 e DR3 apresentam risco elevado de desenvolver OG, enquanto o HLA-DR4 (B35 + DR4 +) agiria como fator protetor do envolvimento orbitário^{18,19}.

O tabagismo é um dos fatores ambientais mais estudados. Há uma relação

direta entre o hábito de fumar e a progressão da orbitopatia^{20,21}. No entanto, os mecanismos biológicos responsáveis pelos efeitos do tabagismo na tireoide permanecem desconhecidos, em função do grande número de componentes no tabaco, mais de 4000, incluindo alcalóides (como nicotina e anatabina), gases (como monóxido de carbono) e carcinógenos como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aldeídos, radicais livres e solventes²².

Pelas evidências atuais o tabagismo aumenta em duas vezes o risco de DG e em cerca de três vezes, o risco de orbitopatia. O efeito é dependente da dose, desaparece alguns anos após a interrupção do tabagismo e é mais pronunciado em mulheres. Postula-se que o efeito está relacionado à estimulação de respostas Th2^{21,22}. Ademais, o fumo está associado a maior taxa de recorrência de DG, maior risco de OG após iodoterapia e falha no tratamento com esteróides ou irradiação retrobulbar²².

Outros fatores associados com a forma mais agressiva e duradoura da OG e resistência ao tratamento são o diabetes melito, idade avançada e sexo masculino²³.

A OG pode se manifestar antes do hipertireoidismo em 20%, simultaneamente em 40% e após o aparecimento do hipertireoidismo em 40% dos casos⁷.

1.2.1 Patogenia, Manifestações Clínicas

O tecido conjuntivo orbitário, que envolve os músculos oculares extrínsecos e que organiza a gordura orbitária está relacionado à expressão do receptor de TSH pelos adipócitos e fibroblastos. Evidências demonstram que os fibroblastos orbitários, especialmente na DG, são singulares com respeito a respostas às citocinas inflamatórias, o que ajuda a explicar porquê fibroblastos extra-orbitários não são envolvidos nesta reação cruzada imune²³. As diferentes manifestações clínicas da orbitopatia podem ser explicadas pela heterogeneidade fenotípica e pela dinâmica diferenciação dessas células na órbita²⁴.

A atividade inflamatória é a responsável pela maioria das manifestações clínicas da doença orbitária. Com a infiltração celular pleomórfica e aumento na secreção de glicosaminoglicanos, há retenção hídrica por absorção osmótica, aumento de volume dos músculos oculares extrínsecos (em até oito vezes o tamanho normal), o que pode causar compressão do nervo óptico²⁴ e expansão do tecido adiposo e conjuntivo da órbita.

O quadro clínico da OG é variável e inclui proptose, alterações palpebrais (retração, ptose, edema, hiperemia ou bolsas adiposas), modificações da superfície ocular (hiperemia conjuntival, quemose, edema da carúncula, ceratopatia de exposição), estrabismo restritivo com diplopia associada e neuropatia óptica (por compressão direta, transtorno do retorno venoso, estiramento ou hipertensão ocular). Dependendo da gravidade da doença, pode haver comprometimento estético e visual permanentes e portanto, o diagnóstico e o tratamento precoces são imprescindíveis para evitar um efeito psicossocial negativo e complicações irreversíveis²⁵.

1.2.2 Classificação de Atividade, Gravidade e Tratamento

A OG é classificada quanto à atividade e gravidade da doença. A atividade é medida de acordo com o escore de atividade clínica, denominado CAS (*clinical activity score*). A classificação é baseada nos sinais inflamatórios. Um ponto é fornecido para cada critério. Uma pontuação maior que três em sete na primeira avaliação e maior que quatro em dez nas avaliações subsequentes são indicativos de atividade de doença (Figuras 1 e 2).

ESCORE DE ATIVIDADE CLÍNICA DA ORBITOPATIA DE GRAVES**PARA AVALIAÇÃO INICIAL, APENAS ESCORE 1-7**

- ☐ 1. DOR OU PRESSÃO RETROBULBAR NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS
- ☐ 2. DOR À MOVIMENTAÇÃO OCULAR NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS
- ☐ 3. RUBOR PALPEBRAL
- ☐ 4. RUBOR DA CONJUNTIVA
- ☐ 5. EDEMA PALPEBRAL
- ☐ 6. QUEMOSE
- ☐ 7. AUMENTO DAS CARÚNCULAS

PARA AVALIAÇÃO SUBSEQUENTE, INCLUIR 8-10

- ☐ 8. AUMENTO DA PROPTOSE > 2mm EM UM PERÍODO DE 1 A 3 MESES
- ☐ 9. DIMINUIÇÃO DA MOVIMENTAÇÃO OCULAR EM QUALQUER DIREÇÃO EM UM PERÍODO DE 3 MESES
- ☐ 10. DIMINUIÇÃO DA ACUIDADE VISUAL EM UM PERÍODO DE 3 MESES.

Figura 1- Escore de Atividade Clínica (CAS) da orbitopatia de Graves. Fonte: Adaptado de Barrio-Barrio et al., 2015²⁶.



Figura 2- A) Paciente com doença inativa, sem inflamação, porém com retração palpebral grave. B) Doença ativa, com hiperemia e edema palpebral, injeção conjuntival e edema na carúncula. Fonte: Maheshwari & Weis, 2012²⁵.

O critério da EUGOGO (*European Group on Graves' orbitopathy*) avalia a gravidade da OG classificando-a em leve, moderada a grave e muito grave (Figura 3). A OG leve não impacta a qualidade de vida dos pacientes. A moderada a grave, não apresenta risco à visão, porém causar impacto considerável na qualidade de vida, justificando a indicação de tratamento. Na forma muito grave da doença pode ocorrer dano ao nervo óptico em 4-8% dos pacientes e desenvolvimento de neuropatia óptica, a complicação mais temida da OG, pelo risco de cegueira^{27,28}.

Leve	Leve impacto na vida diária associado a um ou mais sinais: retração da pálpebra menor (<2 mm), comprometimento leve dos tecidos moles, exoftalmia (<3 mm) acima do normal para raça e gênero, diplopia intermitente ou não e exposição corneana responsiva a lubrificantes.
Moderada-grave	Moderado impacto na vida diária associado à dois ou mais sinais: pálpebra (≥2 mm), envolvimento moderado ou grave das partes moles ou exoftalmia (≥3 mm) acima do normal para raça e gênero, diplopia inconstante ou constante.
Muito grave	Neuropatia óptica e/ou exposição corneana grave com risco de perda de visão e necessidade de intervenção imediata.

Figura 3- Classificação EUGOGO da orbitopatia de Graves. Fonte: Adaptado de Barrio-Barrio et al., 2015²⁶.

Embora a fase ativa da OG seja autolimitada, o tratamento é indicado principalmente quando há risco de perda visual, que ocorre em cerca de 30% dos casos²⁹.

O tratamento da OG é complexo e envolve inicialmente o controle hormonal e manutenção do estado de eutireoidismo, que pode ser obtido com drogas antitireoideanas (escola européia) ou iodo radioativo (escola americana), e em casos excepcionais, na falha de outras terapias; com tratamento cirúrgico por tireodectomia³⁰.

Terapias locais e medidas de apoio visam melhorar os sintomas oculares e a qualidade de vida (compressas frias, colírios lubrificantes e osmoprotetores, lentes fotoprotetoras). A abstinência tabágica e o controle glicêmico nos diabéticos, também auxiliam no manejo da orbitopatia²⁹.

O uso de radioterapia atualmente é controverso e pode ser indicado na fase ativa da OG. O tratamento cirúrgico com descompressão orbitária é indicado em casos graves de neuropatia óptica compressiva e proptose associada à ceratopatia de

exposição não responsiva ao tratamento clínico. Outros tratamentos cirúrgicos visando correção de estrabismo e alterações palpebrais, são realizados na vigência de inatividade inflamatória³⁰.

O tratamento medicamentoso de escolha para a OG são os corticosteróides (oral ou endovenoso). Na falha destes, ou em casos de contraindicação por efeitos adversos do uso crônico, várias drogas têm sido testadas como segunda opção: imunossupressores, imunoglobulinas, terapia biológica e antioxidantes, com resultados promissores³¹⁻³⁵.

1.3 EXAMES DE IMAGEM NA ORBITOPATIA DE GRAVES

A avaliação de imagens da órbita pode auxiliar na elucidação diagnóstica em casos difíceis e na identificação de indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento das formas mais graves da OG.

1.3.1 Anatomia da Órbita

O conhecimento da estrutura da órbita é importante na compreensão das alterações da orbitopatia de Graves. A órbita é uma estrutura cônica com ápice apontado para a região posterior. É constituída por partes moles contidas numa cavidade óssea, que incluem o globo ocular, os músculos extrínsecos, o complexo bainha-nervo óptico, o aparelho lacrimal e as estruturas vasculares e nervosas³⁶.

A órbita é formada por sete ossos (frontal, etmoide, lacrimal, zigomático, esfenoide, maxilar e palatino). A cavidade se divide em dois espaços: extra e intraconal, que são separados pelo cone, formado pelos músculos extrínsecos. Os septos de tecido conjuntivo e gordura orbital ocupam esses espaços. A gordura preenche todos os espaços não ocupados e se estende a partir do nervo óptico, completando as paredes orbitárias³⁶.

A musculatura ocular extrínseca divide a gordura orbitária em extraconal e intraconal e é composta pelos músculos retos inferior, medial, lateral e superior, e oblíquos superior e inferior; responsáveis pela movimentação do globo ocular (Figura 4).

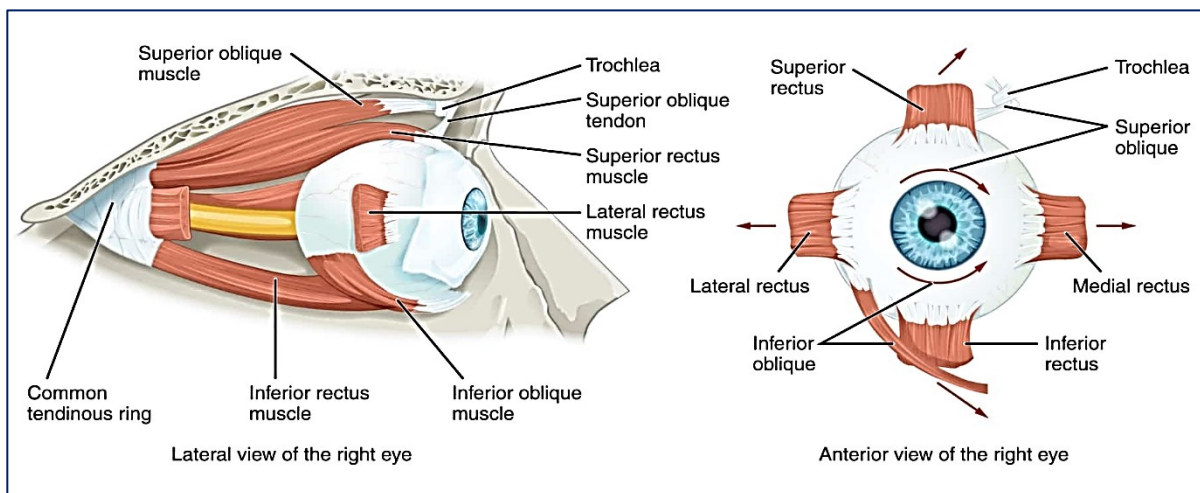


Figura 4- Vista anterior e lateral do olho direito, mostrando os músculos extraoculares e suas direções de ação. Fonte: Au.yousef³⁷

Na doença de Graves há envolvimento característico dos ventres musculares, bilateralmente em até 90% dos casos, na sua maioria simétrico, sendo os músculos mais envolvidos em ordem decrescente, o reto inferior, medial, superior e lateral³⁸.

1.3.2. Tomografia Computadorizada

Os principais exames de imagem utilizados para avaliação da OG são a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética, nos quais se avalia anatomia da cavidade orbitária: os ventres musculares sem acometimento das inserções tendíneas, hipertrofia e densificação da gordura retro bulbar, nervo óptico, ápice orbitário e posição do globo ocular³⁸.

A ultrassonografia ocular, apesar de prática e de baixo custo, não permite uma avaliação detalhada da musculatura extrínseca. A ressonância magnética é mais precisa na caracterização de tecidos e líquidos e, na identificação de atividade inflamatória, porém ainda não é um exame de fácil acesso no Sistema Único de Saúde (SUS)^{39,40}.

A tomografia computadorizada foi introduzida em 1970, e tem a vantagem de ser um exame acessível, rápido, e que possibilita avaliação precisa e tridimensional

das estruturas da órbita pela identificação das diferentes densidades dos tecidos⁴⁰. A TC auxilia no diagnóstico e controle terapêutico da OG pela detecção de espessamento muscular e aumento da gordura orbitária, e no planejamento cirúrgico em casos de neuropatia óptica, pela detecção da compressão apical do nervo óptico. Ademais, possui elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico diferencial de tumores da órbita⁴¹.

A imagem gerada pela TC é o resultado de raios-X colimados que atravessam o corpo humano e incidem sobre um detector. Os raios-X sofrem atenuação pelos tecidos que atravessam, a qual é diretamente proporcional à densidade do tecido. Assim, para a quantificação das estruturas, é necessário o conhecimento da quantidade inicial e do restante de raios-X. Os valores de atenuação são medidos em unidades de *Hounsfield* (HU), numa escala de - 1000 a + 1000 HU. Por convenção a densidade do ar é fixada em -1000 HU, a da água em zero HU, e a do osso em +1000 HU^{42,43}.

As imagens da TC são geradas em escala de cinza, sendo que tecidos com baixa atenuação ou densidade são pretos, por causa da maior quantidade de raios X que passa por eles. A alta resolução espacial é conseguida com cortes finos (≤ 1 mm)⁴³.

A análise tomográfica na OG se faz pela avaliação do espessamento da musculatura extrínseca e da posição do globo ocular.

1.3.2.1. Espessamento da Musculatura Ocular Extrínseca

A espessura dos músculos retos medial (RM), inferior (RI), lateral (RL) e do complexo superior (músculos elevador da pálpebra superior e músculo reto superior) e compressão do nervo óptico, são avaliadas por imagens tomográficas de órbitas nos planos axial, coronal e sagital, com ou sem uso de contraste. É necessário ressaltar, ainda, que nos estudos tomográficos computadorizados devemos ter cuidado com o uso de meio de contraste iodado, pois este pode induzir à tireotoxicose³⁹. Os diâmetros verticais do complexo superior (CS) e RI são medidos nos planos coronal (Figura 5) ou sagital e os diâmetros horizontais dos RL e RM são aferidos no plano axial (Figura 6).

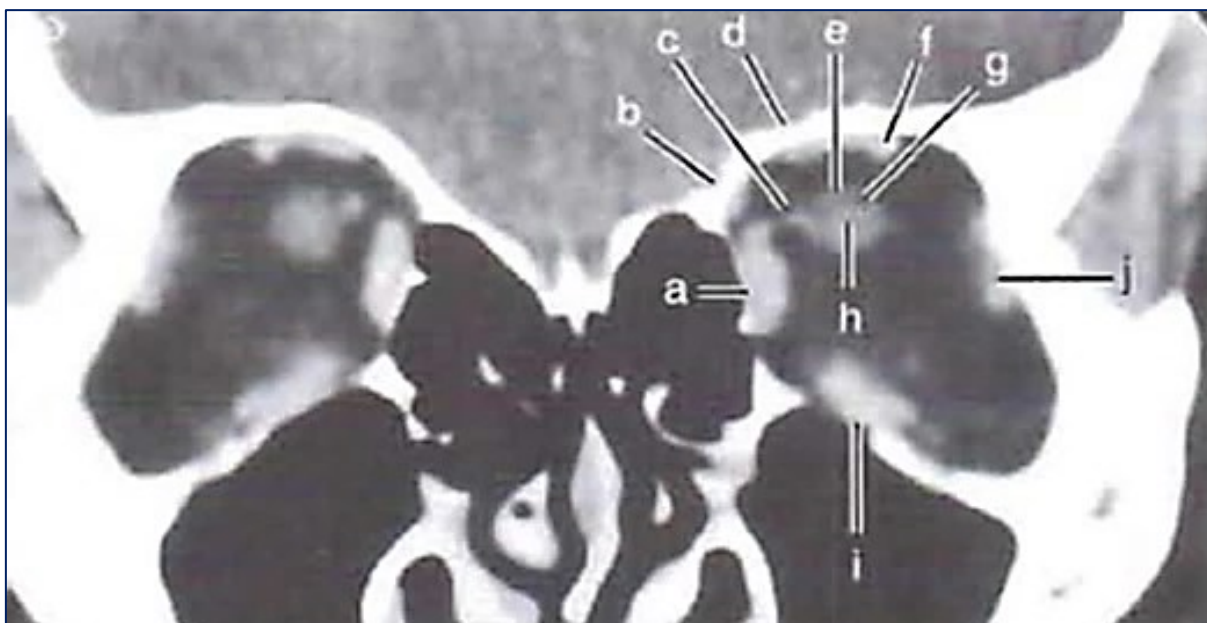


Figura 5- Tomografia de órbita - corte coronal: (a) Reto medial, (c) complexo superior, (h) nervo óptico, (i) reto inferior, (j) reto lateral. Fonte: Haaga Jr³⁶.

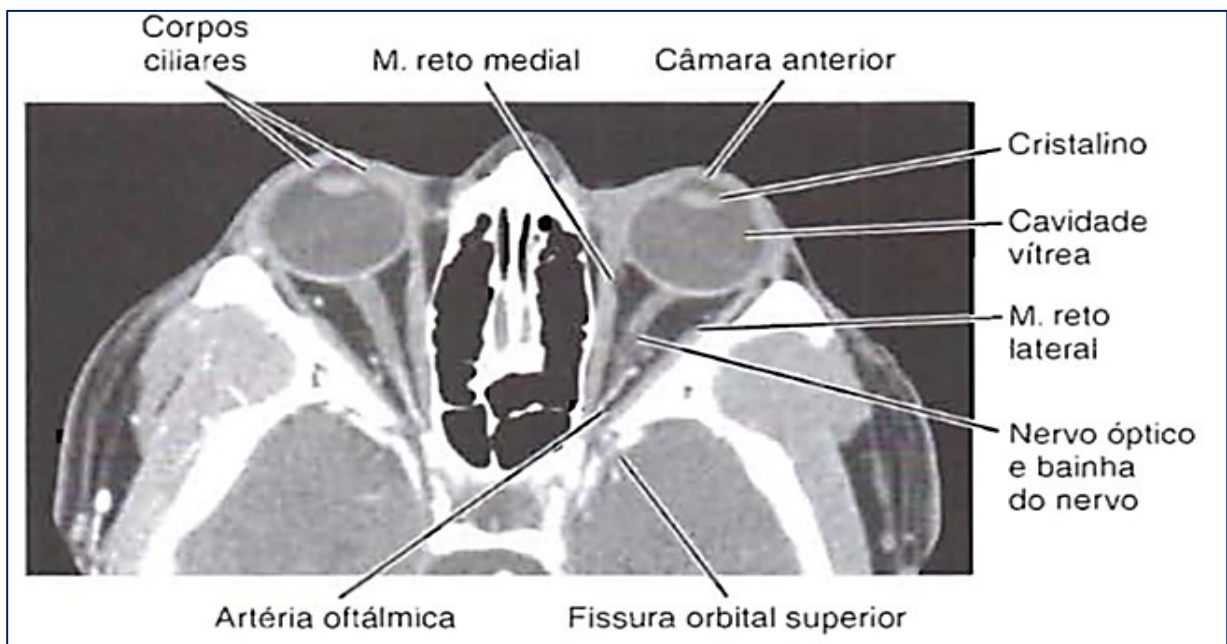


Figura 6-Tomografia de órbita em corte axial. Fonte: Haaga Jr³⁶.

1.3.2.2. Posição do Globo Ocular

Para determinar a posição do globo ocular, é traçada uma linha ligando os processos zigomáticos na porção mediana do globo, como referência (linha interzigomática - LIZ).

A posição do olho é calculada por meio da medida da distância entre a LIZ e o diâmetro ântero-posterior do globo em sua porção mediana, no plano axial (Figura 7).

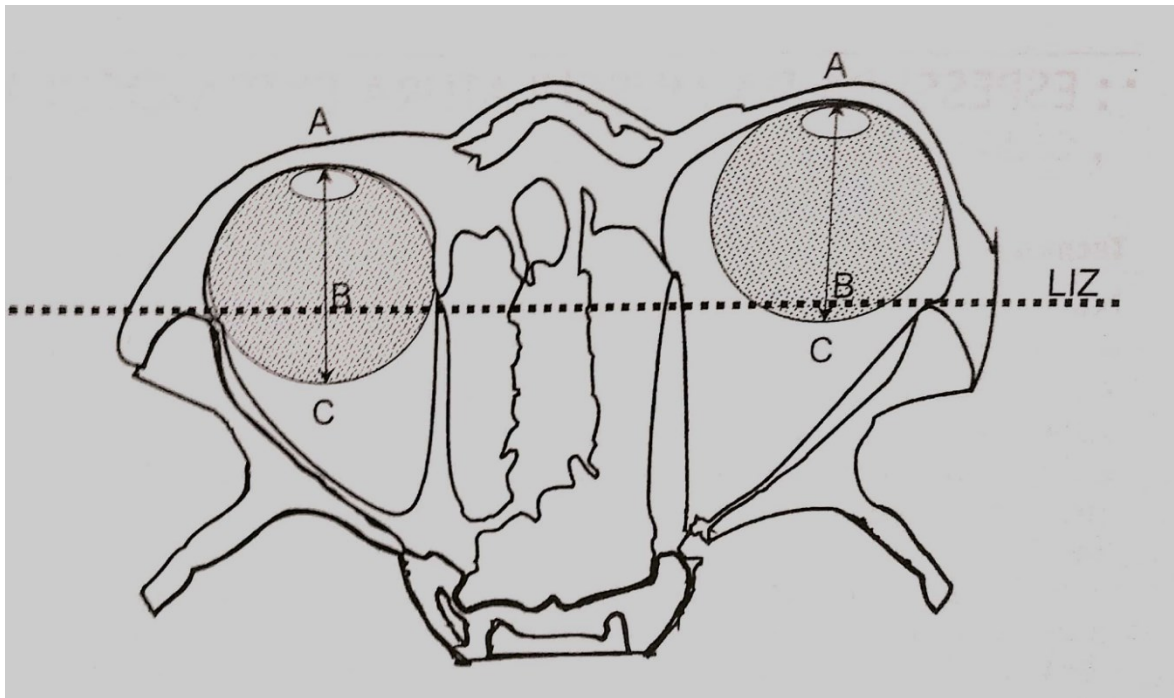


Figura 7-Posição do globo ocular no plano axial e linha interzigomática (LIZ). Fonte: Keats e Siström⁴⁴.

1.4 JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

Apesar da importância da TC na prática clínica, poucos estudos correlacionam a avaliação tomográfica da orbitopatia de Graves com dados clínicos, laboratoriais e de atividade da doença^{45,46}. O conhecimento de como estes dados se correlacionam pode contribuir para o melhor manejo clínico e terapêutico dos pacientes, e determinar a importância da TC como instrumento diagnóstico e de acompanhamento da OG.

Objetivos

2. OBJETIVOS

Conhecer a prevalência das alterações tomográficas da orbitopatia de Graves (espessamento de musculatura extrínseca e grau de proptose) em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, e correlacionar os resultados com fatores de risco, atividade da doença e variáveis clínicas/laboratoriais.

Material e Métodos

3.MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPOS DE ESTUDO

Transversal.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi conduzido no Departamento de Especialidades Cirúrgicas e Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB – UNESP) e no Setor de Radiologia do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB).

3.3 ANÁLISE ÉTICA

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (Parecer número 3556843 - Anexo 1).

3.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes com diagnóstico de orbitopatia de Graves acompanhados no HCFMB no período de julho de 2012 a dezembro de 2020, com pelo menos um exame tomográfico de órbitas realizado.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos dados de pacientes com OG que não foram submetidos à exame tomográfico de órbitas no período estudado. Exames tomográficos realizados fora do Serviço de Radiologia do HCFMB e dados de exames laboratoriais fora do período estudado também foram excluídos.

3.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Para a caracterização da amostra estudada e avaliação clínica, foram coletadas as seguintes informações:

- Idade e sexo dos pacientes,
- fatores de risco associados à orbitopatia (tabagismo e diabetes melito),

- Atividade da doença, segundo critérios do CAS e EUGOGO,
- Níveis de TSH e T4 livre, considerando os estados de hiper, hipo ou eutireodismo na mesma época da realização da tomografia,
- Medicamentos utilizados para controle e tratamento da DG e da orbitopatia de Graves (drogas antitireoidianas, betabloqueadores, hormônio tireoidiano pós iodoterapia e corticosteroides oral ou venoso),

3.7 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

A avaliação radiológica foi realizada nas tomografias computadorizadas pela análise morfométrica da musculatura ocular extrínseca e do grau de proptose de ambas as órbitas. Todas as tomografias de um mesmo paciente foram analisadas por um mesmo observador de forma cega.

As imagens das órbitas foram obtidas de dois tomógrafos multidetectores Activision 16 canais (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) e OPTIMA 64 canais (GE Healthcare, Arlington Heights, USA), com reconstrução multiplanar utilizando o protocolo de exame para órbita com campo de visão (FOV) dedicado, com espessura dos cortes de 1- 0,5 mm e intervalo de 0,6-0,5 mm para avaliação das órbitas, com kV e mA modulado.

O processamento foi feito em monitores de alta resolução com três megapixel e realizado reconstrução multiplanar (MPR) das imagens. Para as medições, o janelamento e a ampliação foram ajustados para melhor visualização das estruturas individuais (músculos, globo, nervo e gordura), em todos os pacientes. O software utilizado para as medições em milímetros foi o PACS AURORA-Arya 2020.1.1 version.

Para as medidas de espessura dos músculos extrínsecos, utilizou-se a normativa de Ozgen & Ariyurek, adaptada por Machado e Garcia³⁹, (Tabela1).

Tabela 1- Medidas orbitárias normais na tomografia computadorizada.

Medidas	Média (mm)	Intervalo normal (mm)
Reto medial	4,2	3,1-5,0
Reto lateral	3,3	1,7-4,4
Complexo superior	4,6	3,2-5,6
Reto inferior	4,8	3,0-6,1
Posição do globo ocular	9,4	5,9-12,8
Complexo da bainha do nervo óptico	4,4	3,2-5,6
Linha interzigomática (b)	99	91-108

(b) distância perpendicular entre a linha interzigomática e a margem posterior do globo. mm=milímetros.

Os músculos retos medial e lateral foram medidos no plano axial, e os músculos retos superior e o inferior foram medidos no plano coronal. O diâmetro de cada músculo foi medido em seu máximo. Os músculos reto superior e elevador da pálpebra foram medidos em conjunto, pelo fato de não serem facilmente distinguidos um do outro, formando, assim, o complexo muscular superior (Figuras 8 e 9).



Figura 8-Tomografia computadorizada de órbitas em plano sagital: medida da espessura dos ventres musculares do complexo superior e do reto inferior. Fonte: própria.

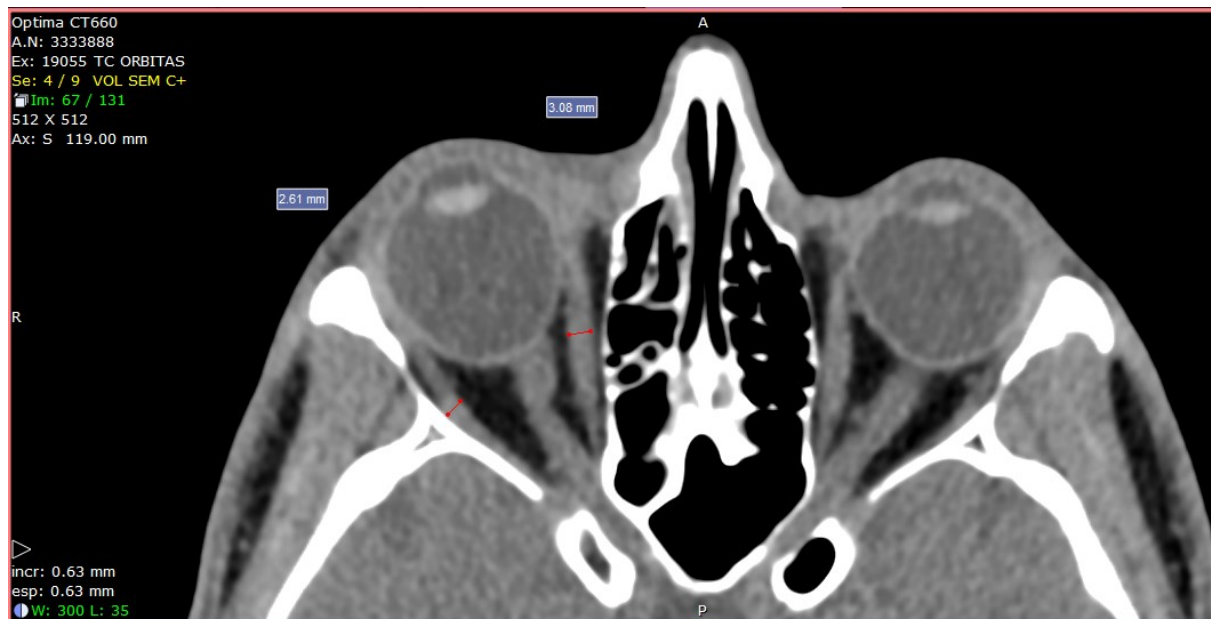


Figura 9-Tomografia computadorizada de órbitas em plano axial: medida da espessura dos ventres musculares do reto medial e do reto lateral. Fonte: própria.

A posição do globo ocular foi medida por meio da distância entre a linha interzigomática e a margem posterior do globo em sua porção mediana no plano axial.

A proptose foi classificada em graus, conforme preconizado por Morax & Hamedani⁴⁸, (Tabela 2 e Figura 10).

Tabela 2 - Classificação de proptose.

Classificação da proptose	
Grau 1	Mais de dois terços do diâmetro ântero-posterior do globo ocular se projeta à frente da linha interzigomática (LIZ).
Grau 2	O polo posterior do globo margeia a LIZ.
Grau 3	Todo o globo ocular se projeta à frente da LIZ.



Figura 10-Tomografia computadorizada de órbitas em plano axial: Linha interzigomática e grau de proptose. Fonte própria.

3.7 DESFECHOS AVALIADOS

Os desfechos avaliados neste estudo foram:

1. Atividade/gravidade da OG aferida pelo CAS e EUGOGO,
2. Alteração da espessura da musculatura ocular extrínseca,
2. Alteração da posição do globo ocular – Proptose,
3. Correlação entre níveis de TSH e T4 livre e alterações tomográficas,
4. Correlação entre fatores de risco (tabagismo e diabetes) e alterações tomográficas.

Foram avaliadas as correlações possíveis entre as variáveis estudadas.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi feita uma análise descritiva com o cálculo de frequência e porcentagem para variáveis categorizadas (demográficas e clínicas) e média e desvio padrão para variáveis quantitativas (idade e espessuras).

As variáveis de espessura foram categorizadas de acordo com o padrão de normalidade. Associações dessas novas variáveis foram feitas com as demais variáveis clínicas e demográficas utilizando o teste qui-quadrado. Foram ainda feitas associações com a gravidade e atividade da doença utilizando o mesmo teste qui-quadrado. Todas as análises foram feitas considerando os pacientes e os números de

exames.

Para os padrões de normalidade considerando para as variáveis de espessura, foram obtidas médias e desvios padrões para se obter um padrão para os pacientes avaliados.

Em todas as análises fixou-se o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas pelo programa SAS for Windows, v.9.4.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram estudados dados de 67 pacientes (134 órbitas) com OG, que preencheram os critérios de inclusão, sendo 50 do sexo feminino (74,6%) e 17 do masculino (25,4%). A idade dos pacientes variou de 21 a 84 anos com média de $48 \pm 14,7$ anos. Todos os pacientes eram vinculados ao HCFMB, sendo 25 da Oftalmologia, sete da Endocrinologia e 35 das duas especialidades.

A porcentagem de pacientes que apresentavam os fatores de risco estudados foi pequena. Quinze pacientes apresentavam diabetes melito (22,4%) e 13 (19,4%) eram tabagistas ativos no momento da realização do exame tomográfico (Tabela 3).

Tabela 3 - Características demográficas e fatores de risco dos 67 pacientes estudados.

Características	67 pacientes (134 órbitas)
Idade (média + DP)	$48 \pm 14,7$ anos
Sexo (masculino/feminino)	17 (25,4%) / 50 (74,6%)
Diabetes melito	15 (22,4%)
Tabagismo ativo	13 (19,4%)

DP: desvio padrão.

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA LABORATORIAL

4.2.1. Atividade (CAS) e Gravidade (EUGOGO) da OG

Todos os pacientes, cujos dados clínicos foram coletados neste estudo, tinham diagnóstico de orbitopatia de Graves, em diferentes fases da doença. Pela classificação de atividade (CAS), 61 pacientes (91%) se encontravam na fase inativa da doença no momento do exame tomográfico. Pelo critério de gravidade EUGOGO, 52 pacientes (77,6%) foram classificados com OG leve, 14 (20,9%)

com OG moderada a grave e somente um paciente (1,5%) com a doença muito grave.

As análises de correlação entre sexo e idade e o critério de gravidade EUGOGO, não mostraram diferenças estatisticamente significativas (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Correlação entre sexo dos pacientes e critério de gravidade EUGOGO.

Sexo	EUGOGO				Total	p-valor
	Leve	%	Moderado-Grave	%		
Feminino	40	76,9	10	66,7	50	0,4213
Masculino	12	23,1	5	33,3	17	
Total	52		15			

Tabela 5 - Correlação entre idade dos pacientes e critério de gravidade EUGOGO.

EUGOGO	Idade N	Média	DP	EP	Mínimo	Máximo	p-valor
Leve	52	47,0	14,7	2,0	21,0	83,8	0,5527
Moderado-Grave	15	49,6	14,9	3,9	21,1	73,9	

N: número de pacientes. DP: desvio padrão. EP: erro padrão.

As análises de correlação entre os fatores de risco e o escore de atividade clínica (CAS) e o critério de gravidade EUGOGO, não mostraram diferenças estatisticamente significativas (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Correlação entre fatores de risco (diabetes melito e tabagismo) e escore de atividade clínica (CAS) nos 67 pacientes.

Variáveis	CAS			p-valor
	Ativo AO	Inativo	Total	
DM tipo 2	1 (20%)	14 (23,0%)	15	0,7246
Tabagismo ativo	0 (0%)	13 (21,3)	13	0,2978

DM: diabetes melito; CAS: *clinical activity score*.

Tabela 7 - Correlação entre fatores de risco (diabetes melito e tabagismo) e critério de gravidade (EUGOGO), em 67 pacientes.

Variáveis	EUGOGO			
	Leve	Moderado-Grave	Total	p-valor
DM tipo 2	12 (23,1)	3 (20%)	15	0,8012
Tabagismo ativo	11 (21,2)	2 (13,3%)	13	0,4998

DM: diabetes melito; EUGOGO: *European Group on Graves' Orbitopathy*.

4.2.2. Dosagens de TSH e T4 livre

As dosagens de TSH e T4 livre revelaram que 40 pacientes se encontravam em estado de eutireoidismo (60,6%), 18 apresentaram níveis compatíveis com hipertireoidismo (27,3%) e oito (12,1%) estavam em estado de hipotireoidismo.

Vinte e nove pacientes (43,3%) estavam em uso de hormônio tireoidiano, 25 (37,3%) usavam drogas antitireoideanas e 13 (19,4%) não usavam medicação para OG no momento da realização do exame tomográfico.

As análises de correlação entre os níveis alterados de TSH/T4L e o escore de atividade clínica (CAS), mostraram diferença estatisticamente significativa, (Tabela 8). Não houve correlação positiva com o critério de gravidade EUGOGO.

Tabela 8 - Correlação entre níveis de TSH e T4 livre e escore de atividade clínica (CAS) / critério de gravidade (EUGOGO), nos 67 pacientes.

Variáveis	CAS			
	Ativo AO	Inativo	Total	p-valor
n 67				
TSH/T4L alterado	5 (100,0%)	13 (21,3%)	18	0,0052*
	EUGOGO			
	Leve	Moderado-Grave	Total	p-valor
TSH/T4L alterado	14 (26,9%)	4 (26,7%)	18	0,742

TSH: hormônio estimulante da tireoide; T4L: fração livre da tiroxina; EUGOGO: *European Group on Graves' Orbitopathy*; CAS: *clinical activity score*. * P<0,05.

4.3 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Dos 67 pacientes estudados, 50 fizeram somente uma tomografia de órbita no período estudado. Dezesete pacientes realizaram mais de uma tomografia, sendo que 12 fizeram dois exames, cinco (três) e um paciente, (cinco) tomografias, totalizando 90 exames. Sete pacientes fizeram a TC com contraste (um por controle de descompressão orbitária e seis para confirmação diagnóstica) e 83 sem o uso do contraste.

As indicações dos 90 exames tomográficos analisados estão representadas na Tabela 9. As principais alterações no exame ocular que justificaram a realização das tomografias foram: proptose, restrição de mobilidade extrínseca, retração de pálpebra superior e hiperemia conjuntival.

Tabela 9 - Indicações dos 90 exames tomográficos de órbitas realizados nos 67 pacientes estudados.

Indicações	Número de exames
Primeira TC	53
TC de controle	19
Indicação de descompressão orbitária	5
Avaliação de descompressão orbitária prévia	5
Avaliação de atividade da OG	2
Avaliação de gravidade da OG	4
Sem justificativa	1
Pedido duplicado	1

TC: tomografia computadorizada; OG: orbitopatia de Graves.

4.3.1 Avaliação Morfométrica da Musculatura Ocular Extrínseca

Os dados referentes às medidas gerais de espessura dos músculos oculares extrínsecos reto medial, reto lateral, reto inferior e complexo superior (reto superior e elevador da pálpebra), estão representados na Tabela 10.

As maiores médias foram do reto inferior em ambos os olhos (5,79 mm em OD e 5,51 mm em OE). O músculo reto lateral foi o que apresentou maior frequência de alteração em ambos os olhos (79,1% em OD e 76,1% em OE).

Tabela 10 - Valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares dos 67 pacientes (134 órbitas) com OG.

Músculos	Média	Média	DP	Min	Max	Mediana	Frequência	
	Referência*						Normal	Alterado
RM OD	4,2 mm	5,08	1,26	3,2	9,7	4,9	40 (59,7%)	27 (40,3%)
RL OD	3,3 mm	5,12	1,28	2,2	9,7	5,1	14 (20,9%)	53 (79,1%)
RI OD	4,8 mm	5,79	1,76	2,8	13,0	5,4	44 (65,7%)	23 (34,3%)
CS OD	4,6 mm	4,69	1,41	2,3	8,7	4,6	52 (77,6%)	15 (22,4%)
RM OE	4,2 mm	4,86	1,22	2,1	9,6	4,8	40 (59,7%)	27 (40,3%)
RL OE	3,3 mm	4,94	1,17	2,4	8,4	4,7	16 (23,9%)	51 (76,1%)
RI OE	4,8 mm	5,51	1,88	2,3	12,8	5,0	46 (68,6%)	21 (31,4%)
CS OE	4,6 mm	4,59	1,34	2,3	7,7	4,4	51 (76,1%)	16 (23,9%)

RM: reto medial; RL: reto lateral; RI: reto inferior; CS: complexo superior; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Max: máximo. *Referência: Ozgen & Ariyurek⁴⁷, adaptada por Machado e Garcia³⁹.

A Tabela 11 mostra os valores médios das espessuras dos músculos extrínsecos dos 67 exames tomográficos normais e alterados. Nos exames com alterações descritas nos laudos, o reto inferior apresentou as maiores médias, seguido pelo CS, RM e RL, em ambos os olhos.

Nos exames normais, a sequência encontrada foi diferente: RI, RM, CS e RL. Os valores médios de espessura muscular considerados normais na população estudada foram: RM (4,3 mm OD e 4,1 mm OE), RL (3,5 mm OD e 3,6 mm OE), RI (4,8 OD mm e 4,6 mm OE), CS (4,1 mm OD e 4,0 mm OE).

Os valores do RM e RI ficaram próximos aos da referência internacional (4,2 e 4,8 mm). Já os valores do reto lateral, na amostra estudada, foram maiores que os 3,3 mm da referência, e os do CS ficaram aquém dos 4,6 mm⁴⁷.

Tabela 11- Comparação entre os valores médios de espessura dos músculos extrínsecos oculares, considerando os 67 exames tomográficos (134 órbitas) nos quais suas medidas foram consideradas normais (NL) ou alteradas (A).

Músculos OD		Número de exames	Média	DP	Min	Max	Mediana	IC 95%
RM	A	27	6,19	1,23	4,60	9,70	5,80	5,7-6,67
	NL	40	4,34	0,52	3,20	5,10	4,40	4,17-4,51
RL	A	53	5,54	1,06	4,00	9,70	5,30	5,25-5,83
	NL	14	3,52	0,62	2,20	4,40	3,60	3,16-3,88
RI	A	23	7,58	1,80	5,50	13,00	7,20	6,8-8,36
	NL	44	4,85	0,70	2,80	5,80	4,95	4,64-5,06
CS	A	15	6,75	0,97	5,60	8,70	6,30	6,22-7,29
	NL	52	4,10	0,85	2,30	5,60	4,30	3,86-4,33
Músculos OE								
RM	A	27	5,96	1,04	5,00	9,60	5,60	5,54-6,37
	NL	40	4,13	0,66	2,10	5,30	4,25	3,92-4,34
RL	A	51	5,35	0,99	4,20	8,40	5,00	5,07-5,63
	NL	16	3,63	0,57	2,40	4,40	3,70	3,33-3,94
RI	A	21	7,49	2,08	5,50	12,80	6,90	6,54-8,43
	NL	46	4,61	0,77	2,30	6,00	4,70	4,38-4,84
CS	A	16	6,48	0,63	5,60	7,70	6,40	6,14-6,81
	NL	51	4,00	0,88	2,30	6,00	4,10	3,76-4,25

RM: reto medial; RL: reto lateral; RI: reto inferior; CS: complexo superior; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Max: máximo; IC: intervalo de confiança.

Considerando todos os 90 exames (180 órbitas) realizados nos 67 pacientes, os valores de espessura das tomografias alteradas foram semelhantes à amostra que considerou um exame por paciente e seguiu a mesma sequência (RI, CS, RM e RL). Nos exames normais, o pequeno aumento amostral (13 exames – 26 órbitas) não alterou os valores encontrados para RM (4,3 mm OD e 4,1 mm OE), RI (4,8 mm OD e 4,6 mm OE) e CS (4,1 mm OD e 4mm OE). Os valores do RL foram minimamente maiores (3,6 mm OD e 3,7 mm OE).

As análises de correlação entre os valores de espessura da musculatura extrínseca, considerando-se os 90 exames tomográficos de órbitas avaliados e o

escore de atividade clínica (CAS), não mostraram diferenças significativas (Tabela 12).

Tabela 12- Correlação entre valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares e escore de atividade (CAS) em 90 exames tomográficos (180 órbitas).

CAS					
Músculos		Ativo AO	Inativo	Total	p-valor
RMOD	alterado	3 (42,9%)	34 (41%)	37	0,9221
	normal	4 (57,1%)	49 (59%)	53	
RLOD	alterado	7 (100%)	60 (72,3%)	67	0,1065
	normal	0 (0,0%)	23 (27,7%)	23	
RIOD	alterado	4 (57,1%)	30 (36%)	34	0,2711
	normal	3 (43%)	53 (64%)	56	
CSOD	alterado	1 (14,3%)	20(24%)	21	0,5556
	normal	6 (85,7%)	63 (76%)	69	
RMOE	alterado	3 (43%)	34 (41%)	37	0,9221
	normal	4 (57%)	49 (59%)	53	
RLOE	alterado	6 (85,7%)	56 (67,5%)	62	0,3167
	normal	1 (14,3%)	27 (32,5%)	28	
RIOE	alterado	2(28,6%)	28 (33,7%)	30	0,7808
	normal	5 (71,4%)	55 (66,3%)	60	
CSOE	alterado	2 (28,6%)	22(26,5%)	24	0,9055
	normal	5 (71,4%)	61 (73,5%)	66	

RM: reto medial; RL: reto lateral; RI: reto inferior; CS: complexo superior; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; CAS: *clinical activity score*.

Houve correlação positiva entre gravidade da OG pelo critério da EUGOGO, e aumento de espessura muscular do RM ($p=0,0111$), RI ($p=0,0109$), e CS ($p=0,0033$), em olho direito. Da mesma forma no olho esquerdo, somente o RL não mostrou correlação estatisticamente significativa: RM ($p=0,0111$), RI ($p=0,0062$) e CS ($p=0,0001$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Correlação entre valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares e critério de gravidade EUGOGO em 90 exames tomográficos (180 órbitas).

OD		EUGOGO			
Músculos		Leve	Moderado-Grave	Total	p-valor
RM OD	A	20 (32,3%)	17 (60,7%)	37	0,0111*
	N	42 (67,7%)	11 (39,3%)	53	
RL OD	A	45 (72,6%)	22 (78,6%)	67	0,5464
	N	17 (27,4%)	6 (21,4%)	23	
RI OD	A	18 (29%)	16 (57,1%)	34	0,0109*
	N	44 (71,0%)	12 (42,9%)	56	
CS OD	A	9 (14,5%)	12 (42,9%)	21	0,0033*
	N	53 (85,5%)	16 (57,1%)	69	
OE					
RM OE	A	20 (32,3%)	17 (60,7%)	37	0,0111*
	N	42 (67,7%)	11 (39,3%)	53	
RLOE	A	43 (69,4%)	19 (67,9%)	62	0,887
	N	19 (30,6%)	9 (32,1%)	28	
RI OE	A	15 (24,2%)	15 (53,6%)	30	0,0062*
	N	47 (75,8%)	13 (46,4%)	60	
CS OE	A	9 (14,5%)	15 (53,6%)	24	0,0001**
	N	53 (85,5%)	13 (46,4%)	66	

RM: reto medial; RL: reto lateral; RI: reto inferior; CS: complexo superior; OD: olho direito; OE: olho esquerdo; EUGOGO: *European Group on Graves' Orbitopathy*. *p<0,05, **p<0,001.

4.3.2. Avaliação da Posição do Globo ocular

Os dados referentes à alteração da posição do globo ocular (proptose), considerando-se 67 pacientes, são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 - Frequência de proptose nos 67 pacientes estudados.

	Graus*	Frequência	%
Proptose OD	0	11	16,4
	1	29	43,3
	2	20	29,9
	3	7	10,4
Proptose OE	0	9	13,4
	1	31	46,3
	2	18	26,9
	3	9	13,4

*Morax & Hamedani ⁴⁸.

Não houve correlação positiva entre fatores de risco e níveis hormonais com proptose. As análises de correlação entre proptose e critérios de avaliação de atividade e gravidade da orbitopatia de Graves (CAS e EUGOGO) também não mostraram diferenças estatisticamente significativas (Figuras 11 e 12).

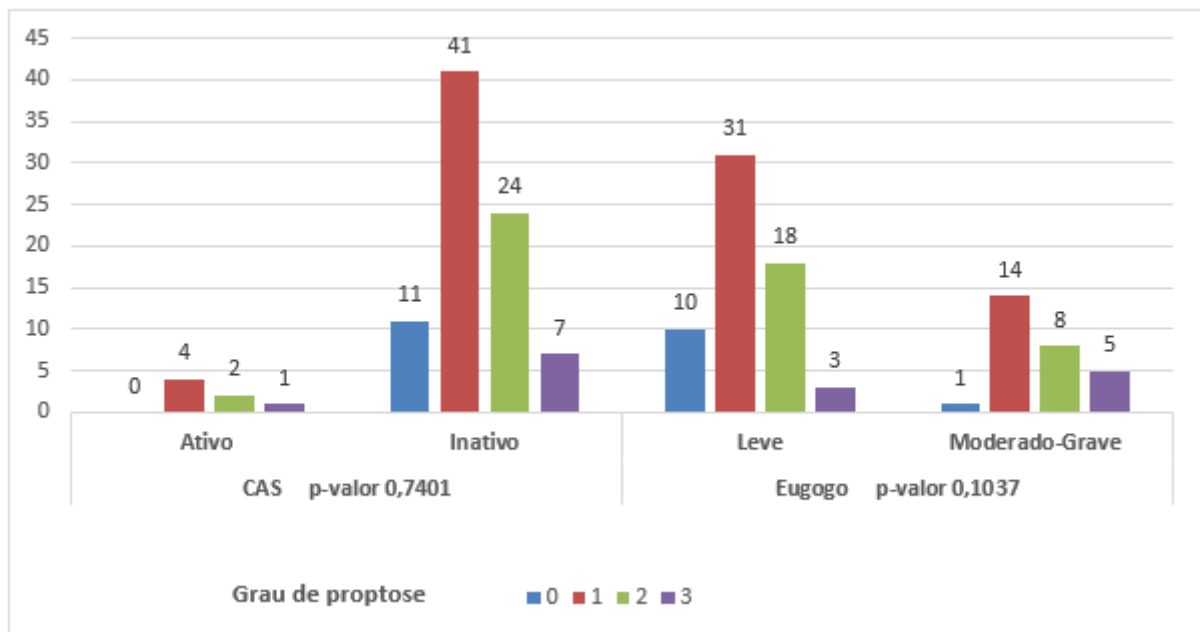


Figura 11-Correlação entre grau de proptose e critérios de avaliação de atividade da OG nos olhos direitos. CAS: clinical activity score. EUGOGO: *European Group on Graves' Orbitopathy*.

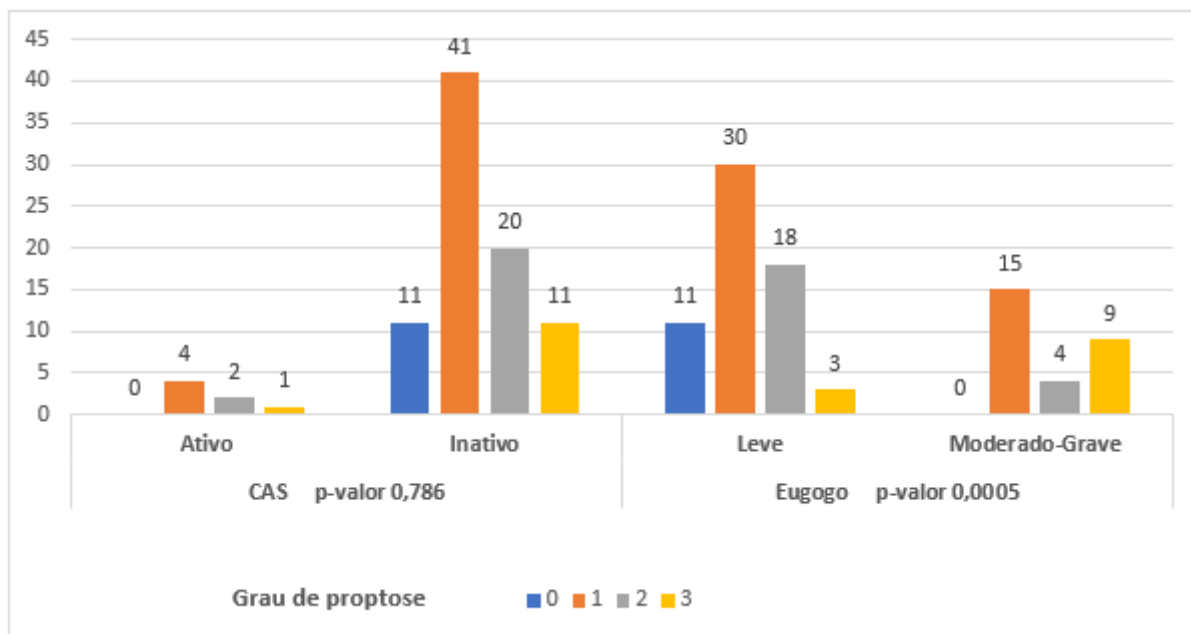


Figura 12 - Correlação entre grau de proptose e critérios de avaliação de atividade da OG nos olhos esquerdos. CAS: clinical activity score. EUGOGO: *European Group on Graves' Orbitopathy*. O valor de $p=0,0005$ no critério EUGOGO não foi considerado significativo por causa do valor zero no grupo de pacientes moderado-grave.

As análises de correlação entre proptose e espessamento da musculatura extrínseca estão representadas nas Figuras 13 e 14. Em ambos os olhos houve correlação positiva, com exceção do RM do olho esquerdo. Os valores de zero dificultam a estimativa de efeito da significância estatística do RI e CS.

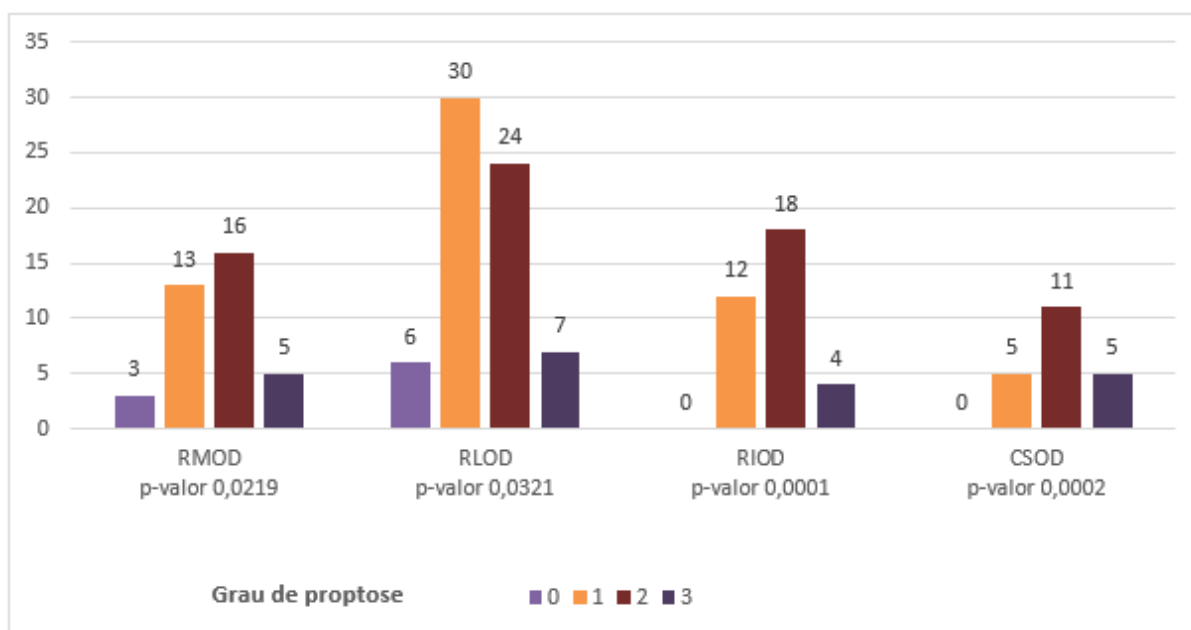


Figura 13 - Correlação entre grau de proptose e espessamento da musculatura ocular extrínseca nos olhos direitos.

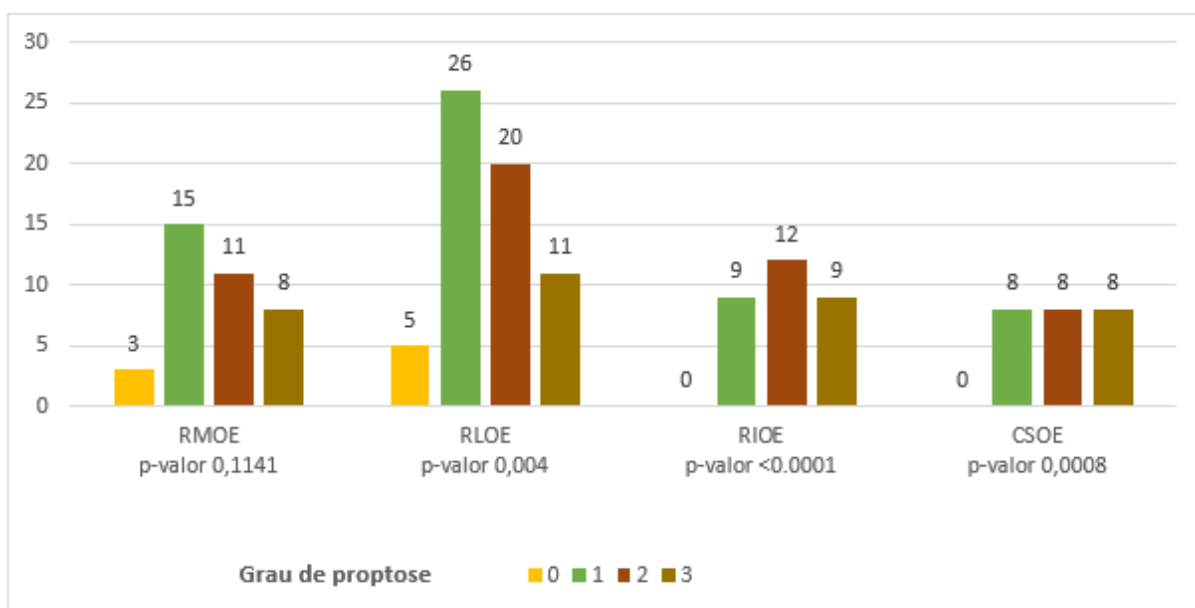


Figura 14- Correlação entre grau de proptose e espessamento da musculatura ocular extrínseca nos olhos esquerdos.

Discussão

5. DISCUSSÃO

Os exames de imagem possibilitam a detecção precoce da orbitopatia de Graves (OG), antes mesmo da manifestação dos sinais clínicos da doença e de mudanças significativas nos testes laboratoriais⁴⁹⁻⁵¹. A tomografia computadorizada é uma ferramenta importante no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com OG, sendo geralmente a modalidade de imagem escolhida, por permitir a avaliação, dentre os principais achados, do espessamento da musculatura ocular extrínseca, grau de proptose ocular, compressão extrínseca do nervo óptico e da parede orbitária⁴⁹.

Na literatura os primeiros estudos sobre as características da tomografia de órbita na OG foram os de Enzmann et al. e Trokel et al., publicados no início da década de oitenta^{51,52}. Depois deles, alguns estudos tentaram correlacionar achados tomográficos e dados clínicos de OG. Feldon et al. em 1985, avaliaram tomografias de pacientes com OG e estabeleceram uma relação quantitativa entre neuropatia óptica e espessamento da musculatura extraocular⁵².

Em outro estudo deste mesmo grupo de pesquisadores, em 1988, foi testada de forma separada, a correlação de medidas tomográficas dos músculos extraoculares e sinais clínicos da OG, com neuropatia óptica. Das medidas tomográficas, houve confirmação da correlação positiva entre espessamento e aumento do volume muscular com a neuropatia; e dos parâmetros clínicos, apenas a restrição de motilidade da musculatura extrínseca foi associada à compressão do nervo óptico⁵³.

O primeiro estudo abrangente comparando dados clínicos e medidas tomográficas de alta resolução, de pacientes com OG, com um grupo controle normal foi o de Nugent et al.⁴⁵, que reportou o apinhamento apical orbitário como o sinal tomográfico mais sensível de neuropatia óptica. No Brasil, Vaisman et al., avaliaram pela tomografia, o grau de comprometimento da musculatura extraocular e do nervo óptico de 21 pacientes com doença de Graves⁵⁵. Outro estudo correlacionou o espessamento do tendão muscular identificado pela tomografia, com achados clínicos dos pacientes com OG⁴⁵.

No presente estudo, a avaliação das características da população estudada ajuda a entender os resultados obtidos. A faixa etária acometida, com média de 48 anos e a predominância do sexo feminino (frequência de 2,94 mulheres para cada homem), são semelhantes à de outros estudos^{53,54,56,57}. No entanto, não houve associação entre sexo masculino e idade avançada, com casos moderados a graves, como reportado na literatura⁵⁸⁻⁶¹. A causa provável deste resultado foi o pequeno número de pacientes que apresentaram OG moderada a grave (20,9%) e muito grave (1,5%), no momento do exame tomográfico. Estes números são um pouco mais baixos que os encontrados na literatura^{58,62}, fato que pode ter relação com o tratamento precoce e abordagem multidisciplinar que os pacientes receberam no HCFMB.

Os resultados também não mostraram relação entre diabetes e tabagismo ativo com atividade e gravidade da OG, também em função da pequena porcentagem de pacientes que apresentavam estes fatores de risco no momento do exame tomográfico.

A análise de correlação entre níveis alterados de TSH/T4L e escore de atividade clínica (CAS) foi positiva, porém não houve associação com o critério de gravidade EUGOGO. Na nossa população, os exames laboratoriais foram boas ferramentas para detecção de atividade da OG.

A prevalência de alterações tomográficas em pelo menos um dos olhos, nos pacientes com OG estudados foi de 88,05% (proptose) e 80,59% (espessamento muscular), sendo que 61 (91%) estavam na fase inativa da doença e 40 pacientes (60,6%), se encontravam em estado de eutireoidismo, no momento do exame tomográfico. Não é incomum que pacientes com orbitopatia exibam eutireoidismo^{53,63}. A OG apresenta evolução independente da doença de Graves. O controle das funções tireoidianas e o estado eutiroideo não implicam em regressão ou estabilização do quadro ocular⁶⁴.

Nos oito anos abrangidos pelo estudo, todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de OG realizaram pelo menos um exame tomográfico. A maioria (fez somente um exame no início do tratamento (74,6%), sendo que somente um paciente fez cinco exames em quatro anos,

em função da necessidade de acompanhamento de pós-operatório de descompressão orbitária. Estes resultados mostram que o número de TCs realizadas não foi excessivo, protegendo os pacientes de superexposição à radiação e diminuindo os custos para o sistema de saúde. As principais alterações no exame ocular que justificaram a realização das tomografias foram: avaliação de atividade e gravidade de OG, controle da proptose, restrição de mobilidade extrínseca, retração de pálpebra superior, hiperemia conjuntival, e avaliação de descompressão orbitária.

Com relação à avaliação morfométrica da musculatura ocular extrínseca, nas tomografias de órbita consideradas normais, os valores da espessura dos músculos extrínsecos estavam dentro do intervalo esperado pela referência internacional, que foi estabelecida em 1988, na Turquia, por Ozgen e Ariyuek, em 200 órbitas de indivíduos normais⁴⁷. Não há uma tabela de referência com medidas que representem os valores normais da população brasileira. O músculo reto inferior apresentou a maior média de espessura nestas órbitas, como preconiza a referência padrão⁴⁷.

Nas tomografias que apresentaram medidas de espessura muscular alteradas, o reto inferior apresentou as maiores médias, seguido pelo complexo superior, reto medial e reto lateral. Esta sequência de espessamento difere da normalmente encontrada na literatura, que é RI, RM, RS, RL e oblíquos (facilmente lembrada pelo mnemônico "I'M SLOW")⁶⁵, porém concorda com resultados de estudos que compararam o aumento de espessura com o grau de proptose^{53, 66}.

Por estes estudos, a sequência reto inferior, medial, superior e lateral, ocorreria nos graus II e III de proptose, enquanto no grau I, o complexo superior seria acometido com mais frequência que o reto medial. Na população estudada, a avaliação da posição do globo ocular na órbita (proptose), mostrou maior frequência do grau I (43,3% na órbita direita e 46,3% na esquerda).

Os resultados obtidos neste estudo também demonstraram correlação positiva entre gravidade da OG e aumento de espessura muscular, com exceção do RL. Como o aumento de espessura do RL se dá tardiamente no desenvolvimento da OG, tal resultado se deve provavelmente por causa do

número pequeno de pacientes com OG grave ou muito grave na população estudada.

Em 8% dos pacientes estudados a proptose foi unilateral e em 10%, assimétrica. Diferentes estudos estimaram a prevalência de doença unilateral entre 4,5 e 14%⁶⁷⁻⁷¹, enquanto a assimetria foi evidente em 9–34% dos pacientes com OG⁶⁷⁻⁷³. As evidências atuais sugerem que o paciente com OG assimétrica ou unilateral pode progredir para doença bilateral e mais grave. Na prática clínica diária, a doença unilateral precisa ser diferenciada de outras doenças que afetam somente um dos olhos, e a TC de órbita pode fazer o diferencial⁷⁴.

Os resultados obtidos não mostraram correlação positiva entre os fatores de risco (diabetes e tabagismo ativo) e níveis hormonais com grau de proptose. Assim como, as análises de correlação entre proptose e critérios de avaliação de atividade e gravidade, CAS e EUGOGO. Strianese et al.⁷⁵, também não encontraram relação entre CAS e grau de proptose em pacientes com OG e segundo eles, este critério foi o pior escore para seguimento de casos assimétricos.

Nas análises de correlação entre proptose e espessamento da musculatura extrínseca, em ambos os olhos houve correlação positiva, com exceção do RM do olho esquerdo. Na literatura, vários estudos sugerem que a severidade da proptose se relaciona com o aumento do tecido adiposo, mais do que com o espessamento muscular^{76,77}, porém Abreu⁴⁶ sugeriu que a expansão dos ventres musculares na região posterior da órbita poderia facilitar a ectasia venosa no ápice, perpetuando um ciclo vicioso de proptose e congestão, podendo causar glaucoma pós-trabecular, neuropatia óptica por compressão e finalmente à perda da visão.

Por fim, diante dos resultados obtidos verificamos que a TC foi uma ferramenta sensível em detectar alterações orbitárias decorrentes da OG e eficiente mesmo em pacientes com eu tiroidismo

Conclusões

6. CONCLUSÕES

6.1 GERAIS

A tomografia computadorizada de órbitas se mostrou efetiva na detecção do espessamento da musculatura ocular extrínseca e do grau de proptose em pacientes com OG, alterações que se correlacionaram de forma significativa entre si. O espessamento muscular se relacionou à gravidade da OG, e tem potencial para ser um biomarcador de risco de perda visual.

6.2. ESPECÍFICAS

- A prevalência de alterações tomográficas em pelo menos um dos olhos, nos pacientes com OG estudados foi de 88,05% em função da proptose e de 80,59% por espessamento da musculatura ocular extrínseca.
- Houve correlação positiva entre CAS e níveis aumentados de TSH/T4 livre.
- Houve correlação positiva entre gravidade da OG e aumento de espessura muscular e,
- entre grau de proptose e espessamento da musculatura extrínseca.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graves' Disease. American Thyroid Association. Disponível em <https://www.thyroid.org/graves-disease/>.
2. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003;24(6):802-35.
3. Davies TF et al. Uptodate. Pathogenesis of Graves' disease [Internet]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graves-disease>.
4. Vassart G, Dumon, JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocrine Reviews.* 1992;13(3):596-611.
5. Saavedra AP, Tsygankova OM, Prendergast GV, Dworet JH, Cheng G, Meinkoth JL. Role of cAMP, PKA and Rap1A in thyroid follicular cell survival. *Oncogene* 2002;21(5):778-88.
6. Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S. et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(1):49-53.
7. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
8. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA de, Graf H et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(3): 205-232.
9. Sayyid Ismail Al-Jurjani: Thesaurus of the Shah of Khwarazm. Apud Liunggren Jan-Gustaf. *Swedish journal Läkartidningen* (1983; No 32-33).
10. Parry CH. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitations of the heart. *Elements of Pathology and Therapeutics.* 1825;2:111-128. Reprinted in *Medical Classics.* 1940;5:8-30.
11. Graves RJ. New observed affection of the thyroid gland in females. *London Medical and Surgical Journal (Renshaw).* 1835;7:516-517. Reprinted in *Medical Classics.* 1940; 5:33-36.
12. von Basedow KA. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschrift für die gesammte Heilkunde.* 1840, Berlin, 6:197-

- 204; 220-228. Classic Descriptions of Disease. Springfield C.C. Thomas, 1932; 2nd edition, 1939; 3rd edition, 1945.
13. Cakirer S, Cakirer D, Basak M, Durmaz S, Altuntas Y, Uigitet U. Evaluation of extraocular muscles in the edematous phase of Graves ophthalmopathy on contrast-enhanced fat-suppressed magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:80–6.
14. El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history, and management. *Intern Med J.* 2004;4(34):482–91.
15. Yamada M, Li WA, Wall J. Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Clinical Features, Pathogenesis, and Management. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2000; 37(6):523-549.
16. Peixoto, MC, Coeli, CM, Vaisman M. Evaluation of the medical treatment of Graves' disease (GD). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(3):410-9.
17. Holm IA, Manson JE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD *et al.* Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 2005;25;165(14):1606-1.
18. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera C. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *European Journal of Endocrinology.* 2002;146:457-461.
19. Allahabadia A, Heward JM, Nithiyananthan R, Gibson SM, Reuser TT, Dodson PM, *et al.* MHC class II region, CTLA4 gene, and ophthalmopathy in patients with Graves'disease. *Lancet* 2001; 358:984- 985.
20. Pfeilschifter J, Ziegel R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology* 1996; 45:477-481.
21. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, *et al.* The European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves Orbitopathy recommendations to generalist, specialists and clinical researchers. *European Journal of Endocrinology* 2006; 155:387-389.
22. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):145-
23. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:147–156.
24. Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, Bell A, Sempowski GD, Phipps RP, *et al.*

- Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):385-92.
25. Maheshwari R and Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophtalmol.* 2012; 60(2):87-93.
26. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC *et al.* Graves ophtalmopathy VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J ophtalmology.* 2015; 2015:249125.
27. Giaconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optie neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2002 May;18(3):177-82
28. Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, *et al.* Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology.* 1988;95(11):1515-21.
29. Bartley, G, [Fatourehchi V](#), [Kadrmaz EF](#), [Jacobsen SJ](#), [Ilstrup DM](#), [Garrity JA](#), *et al.* The incidence of Graves' ophtalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J ophtalmol.* 1995; 120(4):511-17
30. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, *et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* .2016;5:9–26.
31. Roy A, Dutta D, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Efficacy and safety of low dose oral prednisolone as compared to pulse intravenous methylprednisolone in managing moderate severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;19(3):3.
32. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, *et al.* Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015,100(2):422–431.
33. Savino G, Mandara E, Gari M, Battendieri R, Corsello S, Pontecorvi A. Intraorbital injection of rituximab versus high dose of systemic glucocorticoids in the treatment of thyroid-associated orbitopathy. *Endocrine.* 2015; 48(1):241-7 .
34. Van Geest R, Sasim I, Koppeschaar H, Kalmann R, Stravers S *et al.*, Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur. J.*

Endocrinol. 2008;158, 229–237.

35. Xiaozhen Y, Xiaoyong B, Xiaohao H, Huanhuan C, Bin L, Jiaqing S, *et al.* Efficacy and safety of Mycophenolate Mofetil in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;86(2):247-255.

36. Haaga JR, Lanzieri CF, Sartoris DJ. Tomografia computadorizada e ressonância. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

37. Au yousef. Extraocular muscle actions and innervation. Licence: [CC BY-SA]. Available from: <https://geekymedics.com/extraocular-muscles/>.

38. Cerri G. Tratado de Radiologia. 1 ed. HCFMUSP: Manole, 2017.

39. Machado KFS, Garcia MM. Oftalmopatia tireoidea revisitada. Radiol Bras. 2009;42(4):261-6.

40. Patrinely JR, Osborn AG, Anderson RL, Whiting AS. Computed tomographic features of no thyroid extraocular muscle enlargement. Ophthalmology. 1989;96(7):1038-47. Comment in Ophthalmology. 1990;97(1):4-5.

41. Kennerdell JS, Rosenbaum AE, El-Hoshy MH. Apical optic nerve compression of dysthyroid optic neuropathy on computed tomography. Arch Ophthalmol. 1981;99:807–9.

42. Griffiths PD, Boodram MB, Blaser S, Altomare F, Buncic JR, Levin AV, *et al.* Abnormal ocular enhancement in Sturge-Weber syndrome: correlation of ocular MR and CT findings with clinical and intracranial imaging findings. Am J Neuroradiol. 1996;17(4):749-54.

43. Santos AC, Prado PTC, Velasco e Cruz AA. Órbita: II Imagem. Arq Bras Oftalmol. 1999; 62(2):208-19.

44. Keats TE, Siström C. Atlas of Radiologic Measurement. 7th ed. Mosby; 2001.

45. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, *et al.* Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. Radiology. 1990;177:675–82.

46. Abreu EB. Espessamento do tendão muscular na oftalmopatia de Graves. Rev Bras Oftalmol. 2011;70(6):378-383.

47. Ozgen A, Ariyurek M. Normative measurements of orbital structures using CT. Am J Roentgenol. 1998;170(4):1093-6.

48. Morax S, Hamedani M. Exophtalmie. Orientation diagnostique. Rev Prat 2000;50:1223 – 9.

49. Teng CS, Yeo PP. Ophthalmic Graves' disease: natural history and detailed

- thyroid functions studies. 1977;1(6056):273-275.
50. Salvi M, Zhang ZG, Haegert D, Woo M, Liberman A, Cadarso L, et al. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. 1990;70(1):89-94.
51. Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 6:815-819.
52. Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1981; 88:553-564.
53. Fang ZJ, Zhang JY, He WM. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013 Apr 18;6(2):146-9.
54. Feldon SE, Lee CP, Muramatsu SK, Weiner JM. Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy. Extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(2):213-5.
55. Vaisman M, Rodrigues GS, Buescu AI. Avaliação da tomografia computadorizada na oftalmopatia da doença de Graves. *Folha Med*. 1997;115(2): 159-64.
56. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: II. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(9):678-82.
57. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology*. 1990;177(3), 675-682.
58. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol*. 1993;38(4):367-372.
59. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(2):197-201.
60. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2007;21(9):1135-1145.
61. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010;20(7):777-783.
62. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E et al.

Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(2):73-8.

63. Salvi M, Zhang ZG, Haegert D, Woo M, Liberman A, Cadarso L et al. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(1):89-94.

64. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(3):288-94.

65. El-Feky M, Dawes L et al. Extraocular muscle involvement in thyroid associated orbitopathy (mnemonic). Acessado em: <https://radiopaedia.org/articles/extraocular-muscle-involvement-in-thyroid-associated-orbitopathy-mnemonic>

66. Karhanová M, Kovář R, Fryšák Z, Zapletalová J, Marešová K, Sín M, Heřman M. Postižení okohybných svalů u pacientů s endokrinní orbitopatií [extraocular muscle involvement in patients with thyroid-associated orbitopathy]. *Cesk Slov Oftalmol*. 2014 Apr;70(2):66-71.

67. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004;20(3):224-5.

68. Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Internal Med* (2008) 19:531–6.

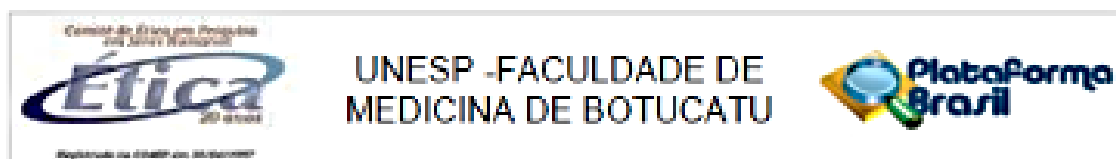
69. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res*;1989;21:73–82.

70. 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.

71. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. 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;148:491–5.

72. Ponto KA, Binder H, Diana T, Matheis N, Otto AF, Pitz S, et al. Prevalence, Phenotype, and Psychosocial Well-Being in Euthyroid/Hypothyroid Thyroid-Associated Orbitopathy. *Thyroid*; 2015;25:942–8.

73. Wiersinga WM, Bleumink M, Saeed P, Baldeschi L, Prummel MF. Is sleeping position related to asymmetry in bilateral Graves' ophthalmopathy? *Thyroid*. 2008; 18:541–4.
74. Panagiotou G, Perros P. Asymmetric Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol*. 2020;17;11:611845.
75. Strianese D, Piscopo R, Elefante A, Napoli M, Comune C, Baronissi I, Liuzzi R, Ferrara M, D'alessandro A, Ruggiero P, Napolitano P, Grassi P, Iuliano A, Russo C, Brunetti A, Bonavolontà G. Unilateral proptosis in thyroid eye disease with subsequent contralateral involvement: retrospective follow-up study. *BMC Ophthalmol*. 2013 May 30;13:21.
76. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):147-53.
77. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Potgieser P, Mourits MP. Do subtypes of graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology*. 2011;118(1):191-6.

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA FMB - UNESP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA MUSCULATURA EXTRÍNSECA OCULAR E DA PROPTOSE POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NA ORBITOPATIA DE GRAVES.

Pesquisador: ERIKA MAYUMI WATANABE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18679719.1.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.556.843

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa para obtenção de Título do Mestrado Profissional.

A Oftalmopatia de Graves (OG) é uma doença autoimune capaz de causar importantes alterações estéticas e visuais que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes e levar à cegueira.

O diagnóstico e o tratamento precoces são imprescindíveis para evitar o efeito psicossocial negativo e complicações irreversíveis.

O exame de tomografia computadorizada é uma ferramenta importante no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com OG, porém não há na literatura atual, estudos que correlacionem os achados tomográficos com a gravidade clínica da doença e exames laboratoriais.

O objetivo deste estudo é conhecer a prevalência das alterações tomográficas da OG (espessamento da musculatura extrínseca e grau de proptose) nos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, e correlacionar estes achados com fatores de risco e variáveis clínicas/laboratoriais.

Endereço: Chácara Butgnoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

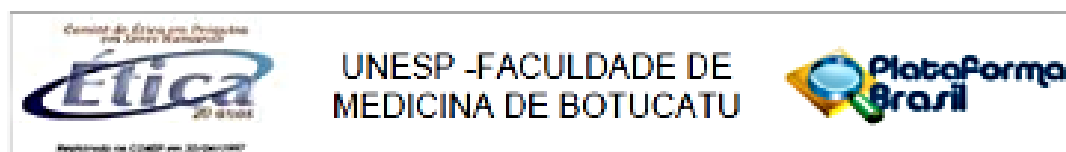
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1000

CEP: 18.610-970

E-mail: osp@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.556.843

Para isso será feito um levantamento dos os exames de tomografia computadorizada realizados no período de julho de 2012 até 2019, dentre os quais 77 que serão analisados por dois radiologistas, sem qualquer informação clínica ou laboratorial destes pacientes (Amostra de conveniência).

Para este estudo as imagens de cada órbita serão obtidas, em função da análise retrospectiva, a partir de dois tipos de tomógrafos multidetectores com reconstrução multiplanar, sendo eles (modelo e marca respectivamente): Activision 16, Toshiba (Made in Japan) e OPTIMA 64, GE (Made in USA); e processadas em monitores de alta resolução com 3 megapixel.

Cada órbita será estudada por meio da análise quantitativa da espessura dos músculos oculares extrínsecos e do grau de proptose. Serão excluídas aleatoriamente tomografias de um mesmo indivíduo realizadas em períodos diferentes, resultando em um único exame por paciente.

Os dados serão obtidos do Sistema de Prontuário Eletrônico do HCFMB e os achados clínicos de atividade (CAS) e gravidade EUGOGO (classificados como leve, moderado-grave e muito grave) e laboratoriais (TSH e T4 livre) em datas próximas à data de realização da tomografia.

Serão registrados também dados gerais do paciente como nome, idade, sexo, comorbidades (Diabetes Mellitus e tabagismo) e medicação para controle e tratamento doença de Graves/ oftalmopatia (antitireoideanos e betabloqueador; hormônio tireoideano pós-iodoterapia, corticoide oral e ou intravenoso).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- pacientes que possuam pelo menos um exame tomográfico das órbitas no período estudado.

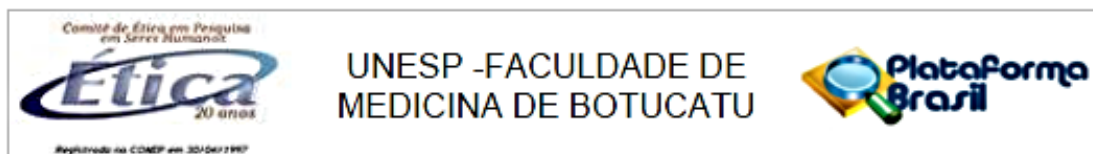
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

serão excluídos dados de indivíduos que não possuem o exame tomográfico disponível no sistema de prontuário eletrônico do HCFMB.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é conhecer a prevalência das alterações tomográficas da OG

Endereço: Chácara Butandil, s/n	CEP: 13.018-070
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3080-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.556.843

(espessamento de musculatura extrínseca e grau de proptose) nos pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, e correlacionar estes achados com fatores de risco e variáveis clínicas/laboratoriais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

mínimos. De acordo com o desenho do estudo, os principais riscos tratam do sigilo dos dados de identificação dos pacientes, os quais os pesquisadores se comprometem em preservar.

BENEFÍCIOS:

Não terá benefício direto aos pacientes participantes, mas espera-se contribuir para a acurácia dos achados tomográficos, clínicos e laboratoriais, bem como a associação dos mesmos, na predição do diagnóstico precoce e indicação de tratamento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está detalhado e descreve as principais etapas da realização do estudo.

Os pesquisadores solicitam a dispensa do TCLE com justificativa plausível pois por se tratar de um estudo retrospectivo, muitos dos pacientes elegíveis para o estudo já não se encontram em acompanhamento no Serviço.

Os autores apresentaram orçamento financeiro estimado em R\$1,000,00 e informam que será realizado com financiamento próprio.

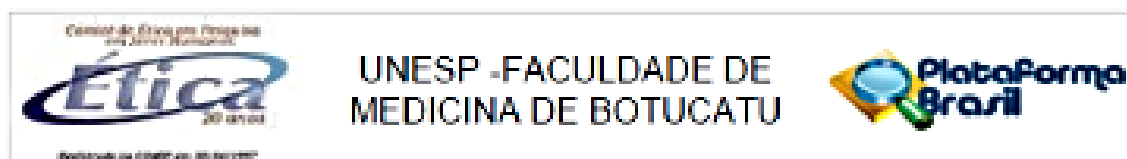
O cronograma de execução apresentado é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram todos os documentos necessários para a realização do estudo:

- Folha de Rosto (Resolução 466)
- Anuência Institucional - HCFMB
- Anuência Institucional FMB.
- Projeto de Pesquisa
-

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.556.843

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 02/09/2019, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

O Projeto de Pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

Ao final da execução da Pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1359039.pdf	07/08/2019 09:27:42		Aceito
Outros	Análisehcfmb.Pdf	07/08/2019 09:28:52	ERIKA MAYUMI WATANABE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoibrazil.pdf	07/08/2019 09:25:02	ERIKA MAYUMI WATANABE	Aceito
Outros	anuencia.pdf	07/08/2019 09:23:32	ERIKA MAYUMI WATANABE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoinstituicao.pdf	07/08/2019 09:22:13	ERIKA MAYUMI WATANABE	Aceito
Folha de Rosto	folha_rostro.pdf	07/08/2019 07:57:15	ERIKA MAYUMI WATANABE	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Chácara Butignelli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3893-1028 E-mail: cep@fmb.unesp.br