

ABORDAGEM DA ORBITOPATIA ASSOCIADA À TIRÓIDE

Marta ALVES, Celestino NEVES, Davide Carvalho, José Luís MEDINA

RESUMO

A orbitopatia associada à tiróide é uma entidade clínica com mecanismos patogénicos ainda não totalmente esclarecidos e que surge em cerca de 90% dos casos em associação com o hipertiroidismo da Doença de Graves. A sua abordagem implica o reconhecimento das características típicas e a exclusão de outras patologias nas formas de apresentação menos frequentes. O tratamento é condicionado pela determinação da actividade e gravidade da doença. A restauração do eutiroidismo e a evicção do hipotiroidismo são fundamentais na atenuação da progressão da orbitopatia. São tratamentos de eleição, a corticoterapia endovenosa na fase activa e o tratamento cirúrgico na fase inactiva. A radioterapia e a ciclosporina em associação com a corticoterapia são alternativas úteis quando a monoterapia é insuficiente no tratamento da doença activa. A abordagem terapêutica deve ser instituída em centros especializados, por oftalmologistas e endocrinologistas de modo a evitar consequências decorrentes de atrasos na intervenção e optimização terapêuticas.

SUMMARY

THYROID ASSOCIATED ORBITOPATHY

Thyroid associated orbitopathy is a clinical entity with pathogenic mechanisms not fully understood, and appears in about 90% of cases in association with hyperthyroidism of Graves' disease. Its approach involves the recognition of typical features and the exclusion of other diseases in the less common presentations. The treatment is conditioned by the determination of the activity and severity of the disease. The restoration of the euthyroid state and avoiding of hypothyroidism are essential in mitigating the progression of orbitopathy. Glucocorticoid intravenous therapy is the treatment of choice in the active phase and surgical treatment in the inactive phase. Radiotherapy and cyclosporine in combination with corticosteroids are alternatives when monotherapy is insufficient in the active phase. Treatment should be instituted in specialized centers, with ophthalmologists and endocrinologists acting in synergy to avoid consequences of delays in intervention and in optimizing therapy.

M.A., C.N., D.C., J.L.M.: Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João. Porto. Portugal.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

A orbitopatia associada à tireóide (OAT) é uma doença auto-imune que afecta os músculos extra-oculares e o tecido conjuntivo da órbita e que se caracteriza por um infiltrado inflamatório difuso, bilateral, que condiciona exoftalmia e edema palpebral. Surge associada em 90% dos casos a Doença de Graves com hipertiroidismo, em 5% a tiroidite de Hashimoto e em 5% não se encontra doença tireóideia à data do diagnóstico. É também importante lembrar que os doentes com Oftalmopatia de Graves não são necessariamente hipertiroideos. De facto, em menos de 10% dos casos a OAT cursa com hipotiroidismo ou eutiroidismo^{1,2}.

Na doença de Graves (DG) a oftalmopatia geralmente desenvolve-se concomitantemente com o hipertiroidismo, mas pode preceder ou seguir-se ao hipertiroidismo. A oftalmopatia é reconhecida clinicamente em 50% dos doentes com DG, é clinicamente relevante em 20-30% e ameaçadora da visão em 3 a 5%^{2,3}. Mesmo na ausência de manifestações clínicas, a imagem revela alterações orbitárias subtis na maioria dos doentes².

SELECÇÃO DE CANDIDATOS PARA O TRATAMENTO

Primeiramente é necessário confirmar o diagnóstico. Depois, identificar a fase da doença, determinante das opções de tratamento e, simultaneamente, aferir a gravidade da doença, que vai determinar se há indicação de tratamento e com que rapidez é necessário actuar.

Diagnóstico

A apresentação da OAT é heterogénea. Nem todas as características estão presentes em todos os doentes. No entanto, são características típicas o edema e inflamação dos tecidos moles, a retracção da pálpebra superior (> 90%), a proptose (exoftalmia) e a restrição da motilidade ocular⁴.

Segundo um estudo de *Bartley* et al, a retracção palpebral está presente em 91% dos casos, a exoftalmia em 62%, a disfunção muscular extra-ocular em 43%, a dor ocular em 30%, o lacrimejo em 23% e a neuropatia óptica distiroideia (NOD) em 6%⁵.

Apresentações menos frequentes devem levar à exclusão de outras patologias. A ausência de retracção palpebral superior, o estrabismo divergente e a doença unilateral são sinais de alarme. A assimetria é relativamente comum, mas a verdadeira unilateralidade é rara^{6,7}. Nestas situações é importante a imagem da órbita; esta também é importante quando não se detectam alterações tireóideas em associação às características de OAT.

Embora o diagnóstico seja fácil em doentes com hipertiroidismo e oftalmopatia bilateral, deve também ser considerado o diagnóstico naqueles sem disfunção tireóideia e naqueles com oftalmopatia unilateral. Outras condições que podem cursar com exoftalmia uni ou bilateral ou com alargamento dos músculos extra-oculares são o síndrome de Cushing, a obesidade, o pseudotumor orbitário, a miosite idiopática, a celulite, tumores orbitários primários ou metastáticos, fistulas na porção cavernosa da artéria carótida (e outras condições vasculares) e doenças granulomatosas.

Portanto, quando o diagnóstico é incerto, a imagem da órbita (TC ou RMN) é necessária. O estudo imagiológico na OAT permite a observação do alargamento dos músculos extra-oculares com separação dos tendões e/ou o aumento do tecido fibroadiposo.

O doseamento dos anticorpos anti-rTSH (Trabs) pode ter valor diagnóstico pela sua elevada sensibilidade e especificidade para a DG².

A história natural é variável; os sintomas oculares podem progredir, estabilizar ou melhorar espontaneamente. Geralmente existe uma fase inicial inflamatória e de gravidade crescente com duração de um a dois anos (activa), seguida de estabilização (fase plateau) – com possível melhoria gradual e estabilização em determinado ponto a partir do qual não se verificam mais alterações espontâneas e os tecidos já não estão inflamados (fase final, de remissão ou inactiva)^{3,8,9}.

Determinação da Actividade

A actividade reflecte a fase inflamatória. Nesta fase ainda existe a possibilidade de modulação da doença com fármacos^{10,11}. A fase em que se encontra a OAT pode ser determinada clinicamente na maioria dos doentes.

Os doentes com doença activa são mais sintomáticos. Quarenta por cento daqueles com doença activa desenvolvem sintomas de irritação da superfície ocular, incluindo lacrimejo, hipersensibilidade à luz e sensação arenosa no olho. Os dois últimos sintomas tendem a melhorar com a resolução da inflamação, independentemente da retracção palpebral, pelo que a sua presença ajuda a determinar a fase da doença^{5,10,12}.

A dor orbitária é um sintoma muito menos comum, mas também altamente sugestivo de doença activa. A diplopia não é específica da doença activa, a menos que esteja claramente em evolução. A diplopia intermitente (que se agrava ao acordar) e que se associa a dor ocular despertada pela gaze é fortemente sugestiva de OAT activa. Alterações da visão como visão enevoada ou alterações da cor são marcadores potenciais de NOD^{5,10,12-16}.

Não há nenhum sinal clínico isolado que determine o

Quadro 1 – Componentes do Score de Actividade Clínica (SAC)

Dor retrobulbar espontânea
Dor com os movimentos oculares
Eritema palpebral
Eritema conjuntival
Edema palpebral
Edema da carúncula
Edema conjuntival (quemose)

grau de inflamação, isto é, de actividade. Os sinais clássicos de inflamação foram incorporados num *score* de actividade clínica (SAC) que permite categorizar a maioria dos doentes como tendo doença activa ou inactiva (Quadro 1).¹³

A pontuação do SAC oscila entre 0 e 7. A presença de cada sinal é contabilizado como um ponto. Até dois pontos, considera-se que a doença está em fase inactiva. Quando se somam três a sete características considera-se que a doença está activa.

Não confundir edema palpebral com prolapso gordo; o edema é mais difuso horizontalmente. Podem coexistir, mas o prolapso gordo não é marcador de actividade.

O eritema palpebral afecta mais frequentemente a área anterior ao septo orbitário do que a área mais próxima da margem palpebral (*vs* blefarite).

A inflamação da plica e da carúncula são sinais menos comuns, mesmo na doença activa, mas são identificados por vermelhidão significativa e proeminência, o que as torna visíveis, mesmo com as pálpebras fechadas¹⁷.

Nenhum método é específico e completamente fidedigno, contudo, este *score* é um instrumento prático de determinação da fase da doença¹⁸.

O SAC pré-tratamento correlaciona-se com a resposta à imunomodulação, facto que permitiu a sua validação. O VPP de resposta ao tratamento para um SAC de 3/7 (ou 4/10) é de 80%, enquanto o VPN é de 64%¹⁸.

Embora o SAC seja extremamente útil para a determinação da actividade, a sua natureza binária torna-o muito menos útil para a detecção de alterações na monitorização a longo-prazo¹⁰.

Até à data não existem parâmetros laboratoriais ou imagiológicos isolados que permitam detectar seguramente a actividade e predizerem a resposta ao tratamento. Trabs, glicosaminoglicanos no soro e urina, citocinas, RMN quantitativa e cintigrafia foram estudados. Um estudo recente tentou integrar todos os parâmetros laboratoriais com ultrassonografia modo A, RMN ponderada em T2 e

octreoscan no sentido de desenvolver um modelo preditivo que determinasse a resposta à radioterapia. O VPP e o VPN foram melhores do que os obtidos em estudos anteriores, mas insuficientes para validar esta avaliação^{17,19}. Assim, não está ainda definido o papel dos exames auxiliares de diagnóstico, dependendo a sua utilização da disponibilidade e da razão custo/benefício. São de facto importantes na avaliação de doentes com OAT de apresentações menos típicas e poderão ajudar a orientar a intervenção de doentes com gravidade moderada e SAC baixo. Quando indisponíveis e se a morbilidade o justificar, é legítimo que se faça uma prova terapêutica de curta duração¹⁷.

Determinação da Gravidade

A gravidade descreve o grau de défice funcional ou cosmético. Além da *gravidade* dos sinais dos tecidos moles são mensurados os seguintes parâmetros: abertura palpebral, proptose, exposição corneana, risco de ulceração, alteração da função visual (acuidade e cor da visão/defeito pupilar aferente) na suspeita de NOD, exames complementares como os campos visuais e os potenciais evocados podem ser úteis – e restrição na motilidade ocular, incluindo a perda de visão binocular e o desenvolvimento de diplopia^{10,17,20}. Na suspeita de NOD, exames complementares como os campos visuais e os potenciais evocados podem ser úteis.

Gravidade Ligeira: A oftalmopatia exerce um impacto *minor* no quotidiano, insuficiente para justificar imunossupressão ou tratamento cirúrgico. Geralmente está presente apenas 1 ou mais dos seguintes^{17,21,22}:

- Retracção palpebral minor (< 2 mm)
- Envolvimento ligeiro dos tecidos moles
- Exoftalmia < 3 mm acima do normal para o sexo e raça
- Diplopia ausente ou transitória (cansaço ou ao acordar)
- Sintomas de exposição da córnea, que respondem aos lubrificantes

Doença Moderada a grave: Doença com impacto suficiente no quotidiano que justifica os riscos da imunossupressão (doença activa) ou a intervenção cirúrgica (doença inactiva). Geralmente está presente apenas um ou mais dos seguintes^{17,21,22}:

- Retracção palpebral ≥ 2 mm
- Envolvimento moderado a grave dos tecidos moles
- Exoftalmia ≥ 3 mm acima do normal para o sexo e raça
- Diplopia inconstante (despoletada pela gase) ou

constante (no olhar em frente e para baixo)

- Sintomas de exposição da córnea moderados

Doença Ameaçadora da Visão: Trata-se da forma de OAT mais grave e exige tratamento urgente. Ocorre mais frequentemente no contexto de NOD, mas pode reflectir ulceração da córnea, ou ocasionalmente, subluxação do globo ocular^{17,21}.

Investigar a possibilidade de NOD:

As características mais frequentes da NOD incluem²³:

- Diminuição da acuidade visual/defeitos dos campos visuais
- Diminuição da sensibilidade à cor
- Edema do disco óptico (< 50%) (fundoscopia)
- Evidência radiológica de *apical crowding*

Suspeitar ainda de NOD se se observar opacidade da córnea, subluxação do globo ou lagofthalmia (fechamento incompleto da fissura palpebral)¹⁵. Raramente, a proptose extrema com estiramento do nervo é causa de NOD. Existe potencialmente maior risco de compressão no olho não proptótico que mostre sinais de restrição dos movimentos oculares. A exoftalmia marcada e a inflamação orbitária grave podem, contudo, estar ausentes.

A maioria dos doentes com NOD apresentam boa visão à apresentação e, como é frequentemente bilateral, podem não mostrar um defeito pupilar aferente relativo.

Aferir a função visual (potenciais evocados e perimetria) é mandatório em todos os doentes com suspeita de NOD, embora nenhum resultado seja específico de NOD¹⁷.

O TC orbitária mostrará *apical crowding* ou, raramente, estiramento do nervo óptico resultante da proptose extrema.

Apesar de todos estes conceitos é, por vezes, difícil atribuir o diagnóstico de NOD, particularmente quando há factores confundidores como retinopatia diabética e cataratas, mais comuns em doentes de alto risco.

Os critérios de diagnóstico de NOD têm ainda de ser acordados²³.

Uma abordagem prática é diagnosticar NOD apenas naqueles com edema do disco, e na sua ausência, só se houver anomalias em pelo menos dois dos seguintes:

- Acuidade visual
- Respostas pupilares
- Visão de cor
- Perimetria
- Potenciais visuais evocados

Adicionalmente, deve haver evidência imagiológica de provável NOD.

TRATAMENTO

Medidas de suporte – intervenções simples que se aplicam a todos os doentes com OAT e que devem ser instituídas sem atraso

1 - Abstinência tabágica – O tabagismo associa-se a OAT mais grave e a resposta menos favorável ao tratamento, existindo uma relação dose-resposta. Num estudo observacional, a cessação tabágica associou-se a uma redução do risco de desenvolvimento de exoftalmia e diplopia. A desistência do tabagismo melhora igualmente os *outcomes*^{24,25}.

2 - Evitar desenvolvimento de hipotiroidismo – Evitar disfunção tiroideia, especialmente o desenvolvimento de hipotiroidismo, pelos efeitos adversos no curso da OAT²⁶.

3 - Estabelecimento rápido do eutiroidismo – Associa-se a OAT menos grave.

A modalidade de tratamento (anti-tiroideus, iodo radioactivo ou tiroidectomia) parece menos relevante que a restauração do eutiroidismo.

Nenhum regime de tratamento em particular com anti-tiroideus nem nenhum grau de tiroidectomia mostrou vantagem em termos de *outcomes* na OAT. Contudo, está bem documentado o efeito deletério ligeiro do iodo radioactivo na OAT (início ou progressão da OAT em 15% nos 6 meses após tratamento, em estudos randomizados), embora não tenha sido observado em doentes com doença estável inactiva²⁷⁻³⁰.

a) Tratamento do hipertiroidismo com iodo radioactivo e OAT

São factores de risco de progressão da OAT após tratamento com iodo radioactivo^{28,31-33}:

- Tabagismo
- Hipertiroidismo grave (T3 ≥ 5nmol/L)
- Níveis elevados de Trabs
- Hipotiroidismo não controlado após tratamento com iodo radioactivo

O **tratamento profilático com corticóides** pode ser apropriado em muitos doentes cujo hipertiroidismo é tratado com iodo radioactivo: doença activa ou com factores de risco de progressão após tratamento com radioiodo^{21,34}.

Em dois estudos randomizados, o tratamento de doentes com OAT activa com iodo radioactivo associado a tratamento profilático com prednisolona oral (dose inicial de 0,3-0,5 mg/Kg/dia) durante um a três dias após tratamento com iodo e desmame ao longo de três meses, preveniu a progressão e melhorou a OAT pré-existente^{29,35}. Períodos

de corticoterapia mais curtos (um a dois meses) podem ser igualmente eficazes²¹.

Num estudo prospectivo observacional, os doentes que iniciaram levotiroxina (inicialmente 50 µg/dia) duas semanas após tratamento com iodo radioactivo apresentaram um risco muito reduzido de progressão da OAT, em comparação com aqueles que apenas a iniciaram após a instalação do hipotiroidismo³⁰.

O uso de iodo radioactivo no tratamento do hipertiroidismo em doentes com OAT permanece, contudo pouco esclarecido. Alguns autores advogam o uso de anti-tiroideus como primeira linha naqueles com oftalmopatia activa e o iodo radioactivo apenas na fase inactiva, se o controlo com anti-tiroideus não foi eficaz³⁶.

Em doentes que se submetem ao iodo radioactivo, a profilaxia com corticóides *per os* é recomendada, mas o *timing* de início, a dose óptima e a duração são incertos. Se o tratamento da OAT já está a ser feito com corticoterapia ev, o tratamento com iodo radioactivo é efectuado no período entre as doses de glucocorticóides. Alternativamente, o tratamento com anti-tiroideus pode ser continuado por um curso de 18 a 24 meses².

O risco de exacerbação da oftalmopatia pré-existente é negligenciável naqueles com doença inactiva, desde que seja evitado o hipotiroidismo após a administração de iodo e outros factores de risco para a progressão, como o tabagismo e níveis elevados de Trabs (> 7.5IU/L) não se verifiquem.²¹

4 - Lubrificantes – São eficazes, na maioria dos casos, no alívio da sensação de areia, fotofobia e do lacrimejo excessivo e ajudam a proteger a córnea da ulceração. Lágrima artificial ou gel são úteis durante o dia e as pomadas durante a noite para os doentes com conjuntivite de exposição¹⁷.

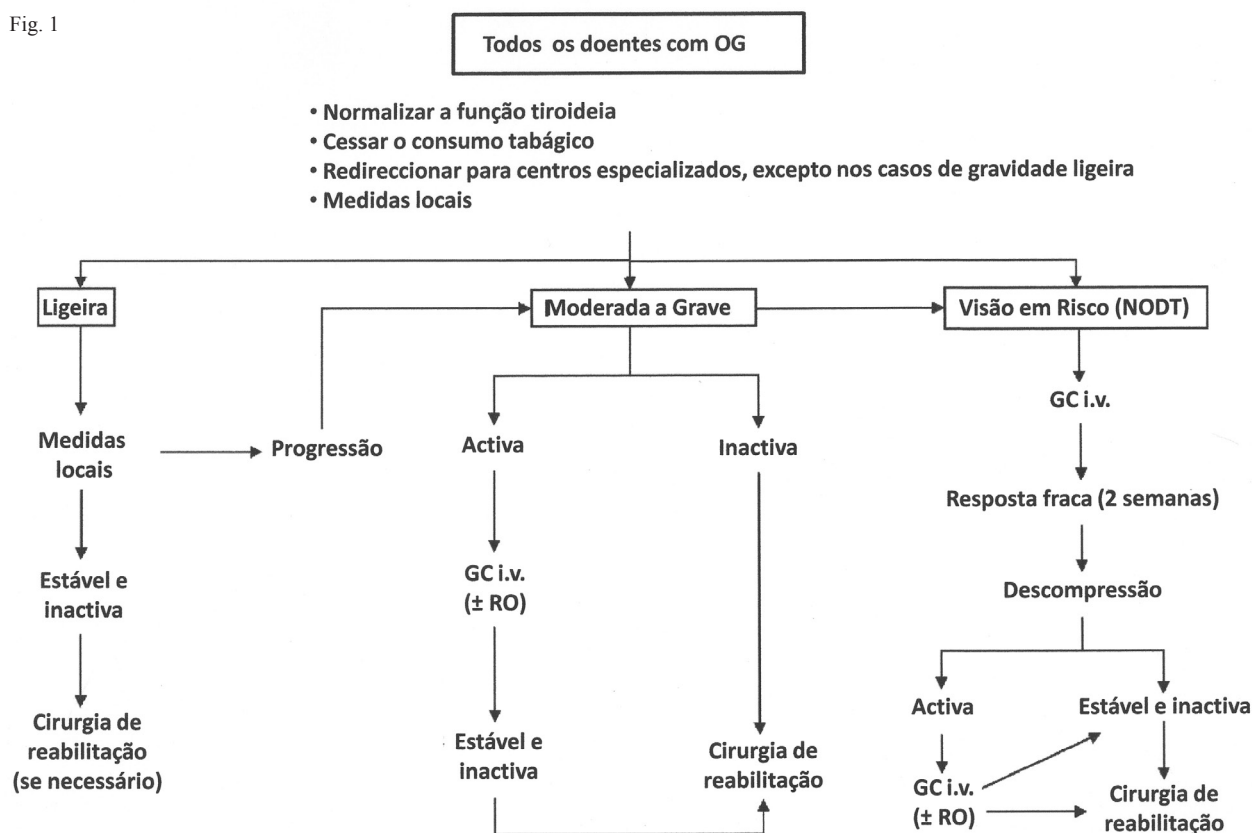
5 - Elevação da cabeça do leito – Reduz o edema periorbitário significativo¹⁷.

6 - Óculos de sol – Aliviam a fotofobia e outros sintomas de exposição¹⁷.

7 - Prismas – Podem restaurar a visão binocular em doentes com diplopia¹⁷.

8 - Toxina botulínica – Pode melhorar temporariamente a retracção da pálpebra superior e a dismotilidade e pode ser muito útil para doentes cuja orbitopatia seja activa, sem indicação para reabilitação cirúrgica definitiva^{37,38}.

Fig. 1



OG, orbitopatia de graves; NODT, neuropatia óptica da disfunção tiroideia; GC i.v., glucocorticóides intravenosos; RO, radioterapia da órbita.

Adaptado de Bartalena L, et al. European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 2008;158(3):273-285.

As restantes opções de tratamento adequam-se à fase e à gravidade da doença, e ao próprio indivíduo (Figura 1).

Os indivíduos com sintomas bem controlados e tolerados não necessitam de mais intervenção, embora seja necessária a monitorização para certificação de que a OAT não progride. O **tratamento médico** é útil apenas na fase activa (ineficácia e efeitos laterais desnecessários fora deste período). Deve ser ponderado risco/benefício do tratamento, tendo em consideração que a maioria melhora espontaneamente com o tempo. O tratamento cirúrgico é necessário em duas situações: na doença ameaçadora da visão quando não controlada pelo tratamento médico, e na restauração da função e cosmética na fase inactiva, se desejado pelo próprio doente¹⁷.

1 - Gravidade ligeira

Estes indivíduos geralmente não precisam de mais tratamento além das medidas de suporte. No entanto, em algumas circunstâncias a qualidade de vida (QdV) está tão afectada que acaba por ser necessário recorrer a estratégias de tratamento habitualmente utilizadas em graus de gravidade maiores. A aferição do impacto da OAT na QdV por questionários específicos da doença (GO-QdV) é fundamental na decisão entre os tratamentos utilizados na doença moderada a grave e se estes se justificam em doentes com doença ligeira.²¹ É necessário o seguimento regular, a cada 3 a 6 meses, já que a progressão da orbitopatia ligeira para moderada a grave ocorre em 25%^{22,39}.

2 - Doença activa, moderada a grave – Tratamento médico

Historicamente, a corticoterapia foi utilizada por via oral, endovenosa, retrobulbar e subconjuntival. A aplicação tópica de colírios não tem qualquer papel no tratamento da OAT. As administrações retrobulbar e subconjuntival não são mais eficazes nem evitam os efeitos laterais sistémicos e, por isso, raramente são usadas. Vários regimes de corticoterapia por via oral ou endovenosa foram descritos¹⁷.

a) Glucocorticóides

Os corticóides por via oral em altas doses são também comumente usados em primeira linha. Geralmente usa-se uma dose ≥ 40 mg prednisolona/dia (iniciar com 80-100mg prednisona ou 1 mg/Kg, ou equivalente), com redução gradual em 4-6 meses. A taxa de resposta global de várias séries de doentes é de 63%. Com a corticoterapia oral são necessárias doses elevadas durante mais tempo²¹.

Pulsos intravenosos de corticóides uma ou duas vezes

por semana provaram, em estudos randomizados, ser mais eficazes que os corticóides por via oral (taxa de resposta de 80% vs 60%) e associaram-se a menos efeitos laterais^{40,41}. Outra vantagem da utilização de pulsos endovenosos é a rapidez com que se observam os resultados – em uma a duas semanas. Esta resposta precoce é preditiva da resposta a longo-prazo e permite que os não respondedores sejam identificados precocemente e nesses sejam consideradas terapêuticas alternativas, antes do desenvolvimento de características cushingóides⁴².

Num estudo randomizado controlado por placebo utilizaram-se quatro ciclos de metilprednisolona ev, 500 mg em três dias consecutivos, de 4/4 semanas, em comparação com placebo. A corticoterapia foi eficaz no tratamento da inflamação e dos movimentos oculares em 5/6 doentes (83%) em comparação com 1/9 doentes (11%) que receberam placebo⁴³.

Não existe consenso relativamente à dose óptima e ao modo de administração, mas um regime comumente usado consiste em 12 infusões semanais de metilprednisolona com uma dose cumulativa de 4,5 g: 500 mg/semana durante seis semanas, seguido de 250 mg/semana durante mais seis semanas. Doses iv elevadas foram associadas a falência hepática grave (0,8%, incluindo quatro casos fatais) embora raramente e só tivesse sido observado em doentes que fizeram mais de 8 g de metilprednisolona⁴⁴. Assim, a dose cumulativa de metilprednisolona não deve exceder os 8 g por curso de tratamento e a função hepática deve ser monitorizada regularmente⁴⁵. O uso de corticóides *per os* são uma alternativa razoável, particularmente em doentes com doença hepática.

A ciclosporina, embora tenha mostrado menor eficácia relativamente aos corticóides *per os* num estudo randomizado, pode permitir a redução da dose de glucocorticóides. A combinação de corticóides *per os* e ciclosporina mostrou ser mais eficaz que os corticóides *per os* em monoterapia^{46,47}.

A limitação principal dos esteróides são os frequentes efeitos cushingóides e a tendência para a recidiva da doença aquando da sua suspensão.

Os doentes escolhidos para tratamento com corticóides em altas doses ev devem ser rastreados em termos de função hepática, HTA, alterações hidroelectrolíticas, história de úlcera péptica, diabetes, infecções urinárias e glaucoma, e serem monitorizados para os efeitos laterais²¹.

O tratamento concomitante com um IBP e um bifosfonato devem ser considerados, particularmente naqueles com elevado risco de complicações do tracto GI superior ou perda óssea respectivamente. Recomendam-se bifosfonatos se tratamento oral superior a três meses (> 5 mg/dia de prednisolona ou equivalente); a evidência é menor,

mas também podem ser usados com terapêutica glucocorticóide ev.⁴⁸

b) Radioterapia

A irradiação da órbita mostrou em dois ensaios controlados ser moderadamente útil em monoterapia, embora não tenha sido mostrado noutra estudo controlado^{39,49,50}.

Num estudo que comparou a irradiação da órbita com a corticoterapia oral, a eficácia foi semelhante (~50%)⁵¹.

Os doentes com exoftalmia, retracção palpebral e alteração dos tecidos moles tendem a mostrar pior resposta ao tratamento⁵².

A radioterapia actua destruindo os linfócitos B retro-orbitários. Uma dose cumulativa comum é de 20 Gy por olho, em 10 sessões, durante duas semanas, mas uma dose cumulativa inferior (10 Gy) pode ser igualmente eficaz. É sobretudo útil em terapêutica combinada, particularmente se houver diplopia/alterações na motilidade. O principal benefício é a melhoria da motilidade⁴⁹.

Estudos randomizados mostram que a combinação com corticóides orais é mais eficaz do que cada um em monoterapia. Não há dados comparativos com a corticoterapia ev^{53,54}. O tratamento combinado também evita a possível exacerbação transitória dos sintomas oculares²¹.

Os seus efeitos são lentos inicialmente e máximos seis meses após tratamento. O principal risco é o do início precoce de cataratas. A irradiação da órbita deve ser evitada naqueles com < 35 anos pelos potenciais efeitos carcinogénicos a longo-prazo¹⁷. Também deve ser evitada em doentes com retinopatia diabética ou HTA grave pela possibilidade de lesões retinianas adicionais; a irradiação da órbita pode exacerbar a retinopatia²¹.

No doente que faça um ciclo de tratamento com corticóides durante 12 semanas e a OAT não melhora após três a quatro meses, poderá fazer novo ciclo de corticóides ev com irradiação da órbita. Em alternativa, poder-se-á combinar prednisona oral com ciclosporina².

c) Outras possibilidades de tratamento farmacológico

Estudos randomizados não mostraram benefícios do uso de análogos da somatostatina (octreótido e lanreótido) na OAT. Existem dados insuficientes que fundamentem o uso de imuinoglobulina IV⁵⁵.

Dados preliminares sugerem que os imunomoduladores como o rituximab e o etanercept possam ser benéficos na OAT. O Etanercept liga-se ao TNF α diminuindo sua acção, o que levou à melhoria da OAT num estudo pequeno e não controlado. O Rituximab, anticorpo monoclonal que conduz à depleção das células B activadas parece ser o mais

promissor. Um estudo mostrou resultados semelhantes aos obtidos com glucocorticóides ev.

Os antioxidantes mostraram ser úteis em estudos não controlados, mas precisam ser avaliados em estudos controlados. Provada a sua eficácia, a mais valia será o seu perfil de segurança⁵⁶⁻⁵⁸.

3 - Tratamento da Orbitopatia Ameaçadora da visão

A NOD é uma emergência oftalmológica. Os corticóides e a descompressão cirúrgica são os únicos tratamentos que provaram eficácia em doentes com NOD²¹.

A corticoterapia endovenosa (mas também *per os*) em altas doses é a primeira opção, levando a melhoria em 80% dos casos em alguns dias. Embora não exista nenhum tratamento estabelecido é comum administrar-se metilprednisolona 1 g ev, em três dias consecutivos. É necessária uma vigilância apertada, já que uma resposta sub-ótima (em uma a duas semanas) exige a descompressão cirúrgica urgente (< 50%). Se a descompressão cirúrgica for escolhida como primeira opção, a maioria vai precisar ainda de corticoterapia^{42,59}.

A **ulceração da córnea** pode ocorrer nas exoftalmias graves com lagofthalmia. É imprescindível otimizar, urgentemente, o fecho palpebral. A protecção corneana de emergência é feita com lubrificantes, encerramento ocular, blefarorrafia, tarsorrafia ou outras medidas temporárias até cicatrização da córnea²¹.

Devem ainda ser considerada altas doses de corticóides ev para melhorar a função do levantador da pálpebra superior, alongamento de emergência da pálpebra superior (toxina botulínica ou cirurgia) ou a descompressão da órbita de emergência¹⁷.

4 - Reabilitação cirúrgica da OAT

Pode iniciar-se a partir dos 6 meses após a estabilização dos sinais e sintomas. Pode ser iniciada mais tarde sem que isso seja prejudicial para o doente⁶⁰.

Raramente pode ser necessária na doença activa se intolerância ou ausência de resposta aos glucocorticóides, quando se prevê que a espera pela inactivação espontânea possa ameaçar a visão. A sequência das intervenções cirúrgicas é determinada pelos potenciais efeitos laterais de cada intervenção: cirurgia de descompressão da órbita, cirurgia de estrabismo e cirurgia palpebral¹⁷.

a) Descompressão da órbita – Consiste na remoção de osso e/ou gordura orbitária. Especificamente, quando há neuropatia óptica, a descompressão é realizada na parede medial da órbita (etmóide posterior) por via transconjuntival, transcaruncular ou transnasal⁶¹. São complicações desta intervenção o desenvolvimento de diplopia, parestesias peri-orbitárias, sinusite, fístula de LCR e o *hipoglobus*¹⁷.

b) Cirurgia de estrabismo – É necessária quando a diplopia surge como consequência da intervenção anterior. A diplopia é menor quando a descompressão é feita na parede lateral posterior ou quando se faz uma descompressão lateral e medial simultâneas do que com a antiga descompressão infero-medial.^{62,63,64}

Consiste na ressecção de um ou mais músculos com suturas suturas não-ajustáveis ou ajustáveis nos períodos peri e pós-operatório⁶⁵.

c) Cirurgia palpebral – O objectivo é prolongar a pálpebra, remover o excesso de pele e tornar simétricas as pálpebras e sobrancelhas. Poderá ainda ser necessário o reposicionamento de uma glândula lacrimal prolapsada¹⁷.

DIABÉTICOS E HIPERTENSOS COM OFTALMOPATIA MODERADA A GRAVE

As indicações de tratamento com corticóides não diferem das dos outros doentes. Exigem vigilância frequente dos efeitos laterais.

As tiazidas e os diuréticos da ansa devem ser usados com precaução durante o tratamento com corticóides em altas doses para evitar a hipocalcemia.

A radioterapia pode exacerbar a retinopatia, especialmente quando se usa dose cumulativa de 20 Gy.

Por si só não existem contra-indicações para o tratamento cirúrgico²¹.

Erros no tratamento da OAT

Muitos doentes são submetidos a um tratamento sub-óptimo. Demasiado uso de corticóides por demasiado tempo e pouca recorrência à cirurgia, já muito tarde. Isto leva a efeitos laterais desnecessários decorrentes do uso excessivo de corticoterapia e a problemas de função visual/cegueira.⁶⁶ Para evitar estes problemas, defende-se que o tratamento seja efectuado idealmente em centros multidisciplinares²¹.

Reactivação da OAT

A reactivação após tratamento cirúrgico é rara. Pode usar-se corticoterapia sistémica e/ou RT, podendo esperar-se a eficácia habitual²¹.

CONCLUSÕES

Os tratamentos disponíveis estão longe da perfeição, mas uma selecção individual do tratamento e uma intervenção atempada podem levar a resultados muito satisfatórios, com restauração da função visual, da aparência e da qualidade de vida. São necessários estudos randomizados

que comparem o tratamento precoce com fármacos que actuam nos mecanismos patogénicos da doença com os tratamentos habitualmente usados.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. BURCH HB, WARTOFSKY L: Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and treatment. *Endocr Rev* 1993;14:747-793
2. BARTALENA L, TANDA ML: Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001
3. BARTALENA L, PINCHERA A, MARCOCCI C: Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-199
4. BARTLEY GB, GORMAN CA: Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):792-5
5. BARTLEY GB, FATOURECHI V, KADRMAS EF et al: Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:284-290
6. SOROUDI AE, GOLDBERG RA, MCCANN JD: Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20(3):224-5
7. VON ARX G: Atypical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel (Switzerland): S Karger AG; 2007;p.212-220
8. RUNDLE FF, WILSON CW: Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci* 1944;5:177-194
9. PERROS P, KENDALL-TAYLOR P: Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8(5):423-5
10. DICKINSON AJ, PERROS P: Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3):283-303
11. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM, MOURITS MP: Assessment of disease activity of Graves' ophthalmopathy. In: Prummel MF, editor. *Recent developments in Graves' ophthalmopathy*. London: Kluwer Academic Publishers 2000;p.59-80
12. 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
13. MOURITS MP, KOORNNEEF L, WIERSINGA WM et al: Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73(8): 639-644
14. KHAN JA, DOANE JF, WHITACRE MM: Does decompression diminish the discomfort of severe dysthyroid orbitopathy? *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1995;11(2):109-112
15. WIERSINGA WM, PERROS P, KAHALY GJ et al: Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006;155(3):387-9
16. MCKEAG D, LANE CM, LAZARUS JH et al: Clinical features of

- dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(4):455-8
17. DICKINSON J, PERROS P: Thyroid-Associated orbitopathy: Who and how to treat. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38: 373-388
 18. MOURITS MP, PRUMMEL MF, WIERSINGA WM, KOORNNEEF L: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14 [Erratum, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:632]
 19. TERWEE CB, PRUMMEL MF, GERDING MN et al: Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2005;62:145-155.
 20. BAHN RS, GORMAN CA: Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16(2):391-407
 21. BARTALENA L, BALDESCHI L, DICKINSON A et al: European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-285
 22. PERROS P, CROMBIE AL, KENDALL-TAYLOR P: Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:45-50
 23. MCKEAG D, LANE C, LAZARUS JH et al: Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91:455-8
 24. PFEILSCHIFTER J, ZIEGLER R: Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477-481
 25. THORNTON J, KELLY SP, HARRISON RA et al: Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* 2007; 21(9):1135-45
 26. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM, MOURITS MP et al: Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121(Suppl 2):185-9
 27. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM, MOURITS MP et al: Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1098-101
 28. TALLSTEDT L, LUNDELL G, BLOMGREN H et al: Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy? *Eur J Endocrinol* 1990;130(5):494-7
 29. BARTALENA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F et al: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338(2):73-8
 30. PERROS P, KENDALL-TAYLOR P, NEOH C et al: A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5321-3
 31. TALLSTEDT L, LUNDELL G, TØRRING O et al: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326:1733-8
 32. BARTALENA L, MARCOCCI C, TANDA ML et al: Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632-5
 33. ECKSTEIN AJ, PLICHT M, LAX H et al: Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464-70
 34. BARTALENA L, BALDESCHI L, DICKINSON A et al: Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18:333-346
 35. BARTALENA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F, PANICUCCI M, LEPRI A, PINCHERA A: Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52
 36. WIERSINGA WM. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:121-2
 37. UDDIN JM, DAVIES PD: Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2002;109(6):1183-7
 38. KIKKAWA DO, CRUZ RC JR, CHRISTIAN WK et al: Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135(4):427-431
 39. PRUMMEL MF, TERWEE CB, GERDING MN et al: A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:15-20
 40. MARCOCCI C, BARTALENA L, TANDA ML et al: Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3562-7
 41. KAHALY GJ, PITZ S, HOMMEL G et al: Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5234-40
 42. HART RH, KENDALL-TAYLOR P, Crombie A et al: Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(4):328-336
 43. VAN GEEST RJ, SASIM IV, KOPPESCHAAR HPF 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
 44. MARINO M, MORABITO E, BRUNETTO MR et al: Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004;14(5):403-6
 45. LE MOLI R, BALDESCHI L, SAEED P et al: Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007;17(4):357-362
 46. KAHALY G, SCHREZENMEIR J, KRAUSE U et al: Ciclosporin and prednisone vs. Prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986;16(5):415-422
 47. PRUMMEL MF, MOURITS MP, BERGHOUT A et al: Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321(20):1353-9
 48. BARTALENA L, TANDA ML. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001
 49. MOURITS MP, VAN KEMPEN-HARTEVELD ML, GARCIA MB et al: Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355(9214):1505-9
 50. GORMAN CA, GARRITY JA, FATOURECHI V et al: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 2001;108(9):1523-34
 51. PRUMMEL MF, MOURITS MP, BLANK L, BERGHOUT A, KOORNNEEF L, WIERSINGA WM: Randomised double-blind trial of prednisone vs. radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993;342:949-954
 52. BRADLEY EA, GOWER EW, BRADLEY DJ, et al. Orbital radiation for Graves' ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115:398-409

53. BARTALENA L, MARCOCCI C, CHIOVATO L et al: Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56(6):1139-44
54. MARCOCCI C, BARTALENA L, BOGAZZI F et al: Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than orbital radiotherapy alone: results of a prospective study. *J Endocrinol Invest* 1991;14(10):853-860
55. BARTALENA L, LAIA, COMPRI E, MARCOCCIC, TANDA ML: Novel immunomodulating agents for Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24:251-6
56. EI FASSI D, NIELSEN HC, HASSELBALCH HC, HEGEDÜS L: Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006; 16:709-710
57. SALVI M, VANNUCCHI G, CAMPI I et al: Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:33-40
58. PARIDAENS D, VAN DEN BOSCH WA, VAN DER LOOS TL, KRENNING EP, VAN HAGEN PM: The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005;19:1286-9
59. WAKELKAMP IM, BALDESCHI L, SAEED P et al: Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(3):323-8
60. BALDESCHIL, WAKELKAMPIM, LINDEBOOM R et al: Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology* 2006;113(5): 874-8
61. MCCANN JD, GOLDBERG RA, ANDERSON RL et al: Medial wall decompression for optic neuropathy but lateral wall decompression with fat removal for non visionthreatening indications. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):916-7
62. BALDESCHI L, MACANDIE K, HINTSCHICH C et al: The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia. *Am J Ophthalmol* 2005;140(4):642-7
63. GOLDBERG RA, PERRY JD, HORTALEZA V et al: Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;16(4):271-7
64. KACKER A, KAZIM M, MURPHY M et al: «Balanced» orbital decompression for severe Graves' orbitopathy: technique with treatment algorithm. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:228-235
65. PITZ S, ESCHA, MÜLLER-FORELL WS et al: Is there a relationship between the degree of preoperative motility impairment or the muscle thickness and the outcome of strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy after decompression surgery? *Orbit* 2005;24(3):173-6
66. PERROS P, BALDESCHI L, BOBORIDIS K et al: A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *Eur J Endocrinol* 2006;155(2):207-211