

EFICÁCIA DO USO DE CORTICOSTERÓIDES PERIBULBARES NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE OFTALMOPATIA NA DOENÇA DE GRAVES

**Autor: Marcela Fabiana Bordaberry
Orientador: Prof. Helena Schmid
Co-orientador: Prof. Ítalo Marcon
Prof. Julio Pereira-Lima**

Dissertação de Mestrado

Biblioteca Paulo Lacerda de Azevedo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Curso de Pós- graduação em Ciências Médicas

Dissertação de Mestrado

**EFICÁCIA DO USO DE CORTICOSTERÓIDES PERIBULBARES NAS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE OFTALMOPATIA NA DOENÇA DE GRAVES**

MARCELA FABIANA BORDABERRY

**Dissertação apresentada à Fundação Faculdade
Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre,
para a obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas**

Orientadora: Profa. Dra. Helena Schmid

Co-orientadores: Prof. Ítalo M. Marcon

Prof. Julio Pereira Lima

Porto Alegre

2007

B727e Bordaberry, Marcela Fabiana

Eficácia do uso de corticosteróides peribulbares nas manifestações clínicas de oftalmopatia na doença de graves / Marcela Fabiana Bordaberry; orient. Helena Schmid; co-orient. Ítalo M. Marcon, Julio Pereira Lima. – Porto Alegre: FFFCMPA, 2007.
83p.

Dissertação apresentada à Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, para a obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas.

1. Oftalmopatia de graves 2. Neuropatia óptica 3. Triancinolona
I. Bordaberry, Marcela Fabiana II. título

CDU – 617.7

AGRADECIMENTOS

- À Professora Doutora HELENA SCHMID, orientadora da presente tese de Mestrado, pelo convite para desenvolver este trabalho e o tempo devotado ao mesmo.
- Ao Professor Doutor ÍTALO M. MARCON, co-orientador da presente tese, pela sua confiança e apoio em cada etapa da realização deste trabalho.
- Ao Professor Doutor JÚLIO PEREIRA-LIMA, co-orientador da presente tese, pela ajuda na análise estatística e na redação do artigo científico.
- À Doutora DANIELA MARQUES, bolsista do curso de especialização em oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre, pela fundamental colaboração na análise dos resultados e na composição das tabelas utilizadas nesta tese.
- À Doutora GRAZIELE TOMBINI, médica endocrinologista da Santa Casa de Porto Alegre, que avaliou clinicamente os 232 pacientes encaminhados ao serviço de oftalmologia.
- À Doutora e Mestre ELZA UBERTI, pelas correções e sugestões na redação da introdução desta tese.
- Ao Doutor RICARDO MÖRSHBÄCHER, que operou prontamente os pacientes que precisaram de sua habilidade cirúrgica.
- Aos médicos residentes e bolsistas, às secretárias do SUS (Isabel e Gislaine) e às funcionárias (Lori e Adriana) do serviço de oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre, pessoas que facilitaram a realização deste trabalho.

A mis padres,
Victorio e Angelia,
pelo apoio e permanente estímulo.

SUMÁRIO

Tábua de abreviações	i
Lista das tabelas	ii
FUNDAMENTOS DA PESQUISA	
Abstract	
Resumo	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. HISTÓRIA E NOMENCLATURA	1
1.2. EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA	3
1.3. FATORES AMBIENTAIS E GENÉTICOS	8
1.3.1. Fatores Ambientais	8
1.3.2. Fatores genéticos	9
1.4. HISTOPATOGENIA	10
1.5. MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS	12
1.6. CLASSIFICAÇÕES PROPOSTAS	16
1.7. TRATAMENTOS	21
1.7.1. TRATAMENTOS CONSOLIDADOS	24
1.7.1.1. Corticosteróides sistêmicos	24
1.7.1.2. Radioterapia orbitária	28
1.7.1.3. Radioterapia orbitária + corticosteróides	33
1.7.1.4. Cirurgia de descompressão orbitária	36
1.7.1.5. Cirurgias de reabilitação	37
1.7.1.5.1. Cirurgia das pálpebras	37
1.7.1.5.2. Cirurgia de correção do estrabismo	38
1.7.2. TRATAMENTOS EM INVESTIGAÇÃO	38

1.7.2.1. Imunoglobulinas endo-venosas	38
1.7.2.2. Análogos da somatostatina	40
1.7.2.3. Anti-oxidantes	41
1.7.2.4. Antagonistas das citocinas	41
1.7.2.5. Colchicina	42
1.7.3. TRATAMENTOS DE EFICÁCIA QUESTIONÁVEL	43
1.7.3.1. Plasmaférese	43
1.7.3.2. Drogas imunossupressoras	43
1.7.4. ALTERNATIVA DE TRATAMENTO (Corticosteróides por via peribulbar)	45
2. JUSTIFICATIVA	48
3. OBJETIVOS	50
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	62
GUIDE FOR AUTHORS	63

Tábua de abreviações

AV: Acuidade Visual

CAS: Clinical Activity Score

CASm: Clinical Activity Score modificado

CV: Campo de Visão

DPAR: Defeito Pupilar Aferente Relativo

EUGOGO: European Group of Graves' Ophthalmopathy

IO: Índice Oftalmológico

Gy: Gray

NOC: Neuropatia Óptica Compressiva

NOSPECS: **N**o Signs or symptoms; **O**nly signs; **S**oft Tissue; **P**roptosis; **E**xtraocular Muscle; **C**orneal Involvement; **S**ight Loss

OD: Olho Direito

OE: Olho Esquerdo

OG: Oftalmopatia de Graves

PIO: Pressão Intra-Ocular

T3: Triiodotironina

T4: Tiroxina

TSH: Hormônio estimulante da Tireóides

Lista das tabelas

Tabela 1: “Classificação NOSPECS modificada <i>ad hoc</i> pela Associação Americana de Tireóide”	17
Tabela 2: “Tabela de avaliação da atividade inflamatória - Clinical Activity Score”	18
Tabela 3: “Recomendações de EUGOGO para valorizar a resposta aos diferentes tratamentos propostos”	20
Tabela 4: “Tratamentos disponíveis para OG grave”	23
Tabela 5: “Método para calcular o Índice Oftalmológico (IO)”	30

RESUMO

A oftalmopatia de Graves (OG) é manifestação comum em pacientes com hipertiroidismo, podendo ser diagnosticada em um 20-40% dos casos, dependendo do método de estudo. Muitas vezes a OG está associada com atividade inflamatória que pode ser avaliada pelo Clinical Activity Score (CAS pelas suas siglas em inglês) modificado

O objetivo desta pesquisa foi avaliar, em pacientes com OG e escore CASm elevado, a ação de corticosteróides aplicados na região peribulbar como tratamento inicial da OG.

Material e Métodos: Duzentos e trinta e dois pacientes com hipertiroidismo foram examinados com avaliação oftalmológica completa nos quais também foi aplicado o escore CASm. Vinte e um pacientes (9%) apresentavam OG com atividade inflamatória e nestes 42 olhos o escore CASm foi ≥ 4 . Todos concordaram em receber administração de corticosteróides peribulbares (4 aplicações em cada órbita, a cada 15 dias, num total de 4 doses) como tratamento inicial da OG. A aplicação do escore CASm foi repetido após a última dose de tratamento, em 1 e 6 meses.

Resultados: Dezesete pacientes eram do sexo feminino e 4 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 23 e 81 anos (média e desvio padrão de, respectivamente, 50 ± 13.4 anos).

A média e o desvio padrão do escore CASm antes e após 6 meses do tratamento foi respectivamente de 3.9 ± 1.4 e 0.8 ± 0.8 para o item inflamação,

(reduzindo 3.1 ± 1.4 pontos ($p=0.04$); CI 95% 2.5-3.8. Para o item motilidade ocular media e desvio padrão inicial respectivamente, 1.7 ± 0.5 e final 0.8 ± 0.6 ; redução de 0.9 ± 0.7 pontos ; $p=0.01$ e CI 95% 0.6-1.3). O item visão borrada foi referido por 13 pacientes (61.9%) prévio ao tratamento e depois do tratamento por 6 (28.6%), ($p=0.03$). Os corticosteróides orbitários administrados por essa via determinaram regressão completa das manifestações oftalmológicas (dor, hiperemia e quemose), em 100% dos casos; 38% necessitaram de outros tratamentos complementares para a reabilitação visual (descompressão orbitária, ou cirurgia de estrabismo ou cirurgia de retração palpebral ou aplicação de toxina botulínica).

Conclusão: Os parâmetros do escore CASm que medem inflamação orbitária, foram modificados pelo tratamento local com corticosteroides por via peribulbar na grande maioria dos casos (90%). Esse tratamento que mostrou ser eficaz, seguro, ter baixo custo e apresentar escassos efeitos indesejados locais e/ou gerais pode ser mais uma alternativa para o manejo da OG.

1. INTRODUÇÃO

O termo Oftalmopatia de Graves (OG) refere-se à resposta inflamatória dos tecidos orbitários (gordura, músculos extra-oculares, membranas intermusculares, veias, glândula lacrimal, bainha do nervo óptico), dos tecidos circunjascentes às órbitas (pálpebras), assim como das conjuntivas tarsais e bulbares. Está associado às doenças auto-imunes tireoideanas, entre as quais são mais comuns a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves (TROKEL et al. 1981, YAMADA et al. 2000, ALLAHABADIA 2001, EUGOGO 2006).

1.1 HISTÓRIA E NOMENCLATURA:

Aproximadamente há oitocentos anos, o médico persa Sayyid Ismail Al-Jurjani registrou pela primeira vez, a associação entre bócio e exoftalmia, no maior dicionário médico da época chamado “*Thesaurus of the Shah of Khwarazm*” (LIUNGGREN 1983).

Em 1786, Caleb Hillier Parry (1755-1822) realizou a descrição clássica da oftalmopatia associada a transtornos tireoideanos. Essa descrição foi publicada **post-mortem**, em 1825 (PARRY 1825). Os italianos Giuseppe Flajani (1741-1808) em 1802, Antonio Giuseppe Testa (1756-1814) em 1810 e o irlandês Robert James Graves (1797-1853) em 1835, também descreveram e publicaram observações a respeito da oftalmopatia associada aos transtornos tiroideios (GRAVES 1835). A tríade bócio, exoftalmia e taquicardia foi descrita em 1840 por Karl Adolph von Basedow (von BASEDOW 1840). Deve-se a estes últimos autores o nome de “*doença de Graves*”,

como é reconhecida na literatura norte- americana, de “*doença de von Basedow*” entre os europeus, assim como “*doença de Graves-Basedow* ” em nosso meio.

Não há na literatura uma nomenclatura universalmente definida para as manifestações oftalmológicas associadas ao hipertireoidismo. São termos utilizados: Oftalmopatia associada à tireóide doença de Graves ocular (“*GOD: Graves’ Ocular Disease*” TROKEL & JAKOBIEC 1981), (“*TAO: thyroid-associated ophthalmopathy*” YAMADA, LI WU & WALL, 2000), doença ocular da tireóide (“*TED: thyroid eye disease*” LUDGATE & BAKER 2002), oftalmopatia distireoideana (“*DO: Dysthyroid Ophthalmopathy*”), exoftalmia de Graves e finalmente oftalmopatia de Graves (OG), que é o termo mais difundido e, portanto, adotado em nosso trabalho.

BARTLEY & GORMAN (1995) publicaram vários termos utilizados para as manifestações oftalmológicas que acompanham a doença de Graves, o hipotireoidismo e a tireoidite de Hashimoto tais como: “oftalmopatia distiroideia”, “oftalmopatia tireóideia”, “orbitopatia tireóideia”, “oftalmopatia eutiroideia”, “exoftalmia ou proptose tireotóxica”, “doença de Graves eutiroideia”, “exoftalmia de origem endócrino”, “oftalmopatia infiltrativa”, “proptose ou exoftalmia maligna” e “doença ocular tireoideana”. Na citada revisão da literatura, estes autores encontraram afirmações como: “É difícil estabelecer objetivamente o quê constitui oftalmopatia” (HAMILTON, 1967); “Atualmente, reinam confusões semânticas” (ROSEN & BURDE, 1990); “A definição de oftalmopatia de Graves é obscura” (FELDON 1990).

A definição de McKENZIE (1968) foi aceita como factível e pragmática:

“OG é uma síndrome caracterizada por um ou mais dos seguintes achados, cada um patognomónico per si: 1) hiperplasia tireóideia difusa (com ou sem nodularidade) geralmente com bócio e hipertireoidismo; 2) oftalmopatia que inclui

proptose, oftalmoplegia, e inflamação ou "infiltração" dos tecidos orbitários ou peri-orbitário; 3) dermatopatia infiltrativa.

A nomenclatura endocrinológica estabelece distinção entre tireotoxicose e hipertireoidismo. A primeira refere-se às manifestações bioquímicas e fisiológicas relacionadas à excessiva quantidade de hormônio tireóideo. Por outro lado, o hipertireoidismo refere-se a desordens que resultam da produção excessiva de hormônio tireóideo pela glândula tireóide, entre as quais a doença de Graves é a mais comum. Os pacientes com doença de Graves geralmente apresentam bócio difuso e hipertireoidismo. As alterações das provas de função tireoideana associam-se a tireoidite crônica (similar à doença de Hashimoto) (DAVIES & LARSEN).

A tireoidite de Hashimoto consiste em uma reação autoimune das células T contra a tireoperoxidase, incluindo destruição celular e conseqüente hipotireoidismo. Já a doença de Graves é mediada por células B, com resposta humoral contra receptor de TSH e provoca hipertireoidismo (WIERSINGA, DREXHAGE & WEETMAN, 2006)

1.2. EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA:

Evidências clínicas de oftalmopatia ocorrem em 10 - 25% dos pacientes com doença de Graves excluindo os sinais palpebrais. Tanto a prevalência como a incidência de OG depende da sensibilidade do método de detecção. Quando os sinais palpebrais são incluídos, 30-45% dos pacientes apresentam OG. Quando a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética por imagens (RMI) são utilizadas para detectar o comprometimento ocular, cerca de 70% dos pacientes com doença de Graves apresentam OG (TROKEL & JAKOBIEC, 1981, GOODALL, KAREM et al, 1995,

BARTLEY, FATOURECHI, KADRMAS et al, 1996, YAMADA, LI WU & WALL, 2000, PEIXOTO, COELLI & VAISMAN, 2005).

Na Inglaterra, em um estudo epidemiológico realizado na cidade de Whicham (~ 2800 habitantes), com 20 anos de seguimento, o índice de prevalência foi de 2,7% para as mulheres. A incidência foi estimada em 1 caso em 1000 pacientes ao ano (TUNBRIDGE, EVERED & HALL, 1977, VANDERPUMP, TUNBRIDGE, FRENCH et al., 1995).

Em um estudo de coorte com base populacional realizado por BARTLEY et al. (1995) em "Olmsted County", Minnesota (USA), durante UM período de 14 anos (1976 a 1990), em pessoas com oftalmopatia associada à doença autoimune tireoideana, foram identificados 120 pacientes novos, dos quais 103 foram mulheres (85,8%). Foi estabelecido um percentual de incidência para mulheres e homens, respectivamente, de 16 casos por 100.000 habitantes/ano e 2,9 casos por 100.000 habitantes/ano. A distribuição da incidência escalonada em grupos de 5 anos mostrou 2 picos de idade: nas mulheres, 40-44 anos e 60-64 anos e, nos homens, 45-49 anos e 65-69 anos. Foi concluído que a incidência de OG tem apresentação bi-modal tanto para homens como em mulheres, ocorrendo neles aproximadamente 5 anos mais tarde. Entretanto, não foi encontrada explicação para essa diferença.

MARCOCCI, BARTALENA, BOGAZZI et al., (1989) avaliaram 221 pacientes com OG ativa e mostraram que 202 (91,4%) apresentaram doença ocular associada a hipertireoidismo e 19 (8,6%) tiveram a doença de Graves com função tireoideana normal (chamados de eutireoideos). Todos os eutireoideos, no entanto, tiveram alguma anormalidade tireoideana (anticorpos anti-tireoideos presentes, teste de TRH negativo, teste de supressão de T3 negativo ou presença de bócio). Já a análise da distribuição

por sexos mostrou maior prevalência de oftalmopatia entre mulheres, com uma relação mulher/homem de 2,1, a qual foi significativamente mais baixa ($p < 0,05$) que a relação observada entre pacientes com Doença de Graves sem oftalmopatia manifesta (relação mulher/homem = 3,4). Por outro lado, pacientes com doença de Graves eutiroideia mostraram relação mulher/homem de 0,7. A distribuição por idade revelou um pico de prevalência na 5ª década da vida independente se as pacientes apresentassem doença de Graves com ou sem oftalmopatia. O começo da oftalmopatia ocorreu ao redor dos 18 meses após o início do hipertireoidismo, em 85% dos casos.

SALVI, ZHANG, HAEGERT et al. (1990) estabeleceram que pacientes eutiroideios apresentavam títulos elevados de anticorpos anti-tiroideios no soro assim como células T circulantes tireoides-específicas.

BURCH & WARTOFSKY (1993) mostraram, em uma revisão, que 20 a 25% dos pacientes com diagnóstico recente de hipertireoidismo de Graves apresentavam, simultaneamente, oftalmopatia clinicamente significativa e retração palpebral.

PERROS, CROMBIE, MATTHEWS et al. (1993) realizaram um estudo para definir a possibilidade de relação entre idade, sexo e gravidade da OG. Neste estudo foram avaliados 101 pacientes em forma consecutiva em um período de 5 anos quanto a sinais de inflamação, presença de diplopia, medidas de exoftalmia, fenda palpebral, diferença de pressão ocular e acuidade visual. O estudo mostrou uma idade média de $49,2 \pm 13,4$ anos, a relação mulheres/homens foi 4,05 e o índice médio do escore para oftalmopatia foi $6,49 \pm 3,3$. Neuropatia óptica progressiva foi documentada em 9.9% dos pacientes. O trabalho demonstrou uma forte associação entre gravidade e idade ($p < 0,001$). Pacientes masculinos maiores de 60 anos com doença de Graves tiveram um risco para

desenvolver oftalmopatia grave 41% maior em relação às mulheres da mesma faixa etária.

PERROS & KENDALL-TAYLOR (1995) relataram que a maioria dos pacientes com doença de Graves apresentava algum grau de comprometimento ocular (74% dos casos) que, entretanto, resolvia espontaneamente em 2/3 dos pacientes. Apenas 3-5% dos pacientes desenvolveram oftalmopatia infiltrativa, condição auto-imune que requereu algum tipo de tratamento.

BARTLEY, FATOURECHI, KADRMAS et al., (1996), utilizando os mesmos dados epidemiológicos do estudo de Olmsted County, estabeleceram que as mulheres foram 6 vezes mais afetadas pela OG que os homens (86% e 14% dos casos, respectivamente). Entre os pacientes com OG, 90% tinham hipertireoidismo, 1% hipotireoidismo primário, 3% tireoidite de Hashimoto e 5% eutiroidismo. Demonstraram uma relação temporal entre começo da oftalmopatia em relação ao hipertireoidismo e concluíram que, em 20% dos pacientes, a oftalmopatia precedia os sintomas de hipertireoidismo, em 40% aparecia simultaneamente e em 20%, 6 meses depois de ter sido iniciado o quadro sistêmico. Dor e desconforto foram os sintomas mais freqüentemente presentes no momento do diagnóstico da OG em 30% dos pacientes. A retração palpebral unilateral ou bilateral esteve presente em 90% dos pacientes com doença autoimune tireoideana. A exoftalmia ou proptose unilateral ou bilateral ocorreu em 60% dos casos, o comprometimento dos músculos extra-oculares em forma de miopatia restritiva foi observada em 40% dos pacientes e a disfunção do nervo óptico, uni ou bilateral, esteve presente em 6% dos casos. Em 5% dos casos houve uma combinação de mais de um dos eventos previamente descritos junto ao hipertireoidismo. A retração palpebral superior, uni ou bilateral, foi documentada no momento do diagnóstico da OG em 75% dos casos. “*Lid*

lag” (*retardo palpebral*) uni ou bilateral foi um sinal presente em 50% dos casos no exame inicial. Algum grau de diplopia foi observado em 17% dos pacientes, lacrimejamento e fotofobia foram relatados em 15-20% dos casos e visão borrada em 7,5% dos casos. Baixa visão atribuída à neuropatia óptica compressiva (NOC) foi observada em 2% dos olhos no momento do diagnóstico da OG. A ceratoconjuntivite límbica superior foi documentada em menos de 4% dos casos.

Já WIERSINGA (1998) mostrou que a oftalmopatia podia manifestar-se de maneira simultânea com o componente tireotóxico sistêmico em 40% dos pacientes, podia precedê-lo em meses ou anos (15-20% das vezes), ou iniciar depois de instalado o quadro sistêmico (40% das vezes).

WIERSINGA & BARTALENA (2002) em um estudo epidemiológico determinaram que OG foi clinicamente relevante em aproximadamente 50% dos pacientes com doença de Graves e que formas graves afetaram 3-5% dos casos. Dois picos de incidência foram observados: na 5ª e na 7ª décadas da vida com mínima diferença entre sexos. A doença foi mais freqüente em mulheres que em homens, porém a relação mulher: homem foi 1:4 nas formas graves de doença ocular.

A exoftalmia ou proptose e outras alterações oftalmológicas presentes em pacientes com doença de Graves são bem conhecidos como manifestações extra-tireoideanas da doença. A acropatia e o mixedema pré-tibial são também componentes conhecidos da doença de Graves. A oftalmopatia ocorre em 25 a 50% dos pacientes com hipertireoidismo de Graves, ocasionalmente em pacientes com tireoidite de Hashimoto e raramente em casos sem evidência de doença tireoideana (WERNER, 1955, BAHN & HEUFELDER, 1993, YAMADA, LI WU & WALL, 2000).

Em outros estudos, foi confirmado que elevadas concentrações de hormônio tireóideo circulante estiveram associadas a formas graves de oftalmopatia. Também foi observado que pacientes tratados com iodo radioativo para controlar o hipertireoidismo, desenvolveram oftalmopatia *de novo* ou pioraram a pré-existente, especialmente aqueles que necessitaram mais de uma aplicação de iodo (DeGROOT, MANGKLABRUKS, McCORMICK, 1990, WIERSINGA, 1998).

1.3 FATORES AMBIENTAIS E GENÉTICOS

BARTALENA, MARCOCCI & PINCHERA (2002), em uma pequena revisão, demonstraram que existiam fatores de risco não modificáveis para o desenvolvimento de oftalmopatia como os genéticos (idade e sexo), e fatores ambientais como fumo, função tireoideana alterada e terapia com Iodo 131 (I 131). Os fatores ambientais pareceram ser mais importantes no desenvolvimento da OG do que os genéticos.

1.3.1 Fatores ambientais

Entre os fatores ambientais são incluídos: fumo, estresse, consumo de iodo e/ou selênio, uso de drogas (amiodarona, lítio, interferon α , antiretrovirais) infecções bacterianas ou virais, gravidez ou puerperio e alergias. O mecanismo pelo qual os fatores ambientais iniciam ou perpetuam o quadro ocular ainda é desconhecido (WIERSINGA, DREXHAGE, WEETMAN 2006).

O fumo é um dos fatores ambientais mais estudados. HAGG & ASPLUND (1987) publicaram pela primeira vez uma relação direta entre o hábito de fumar e a progressão

da oftalmopatia. Este dado foi confirmado por vários trabalhos científicos, como o caso-controle publicado por PRUMMEL & WIERSINGA (1993).

BARTALENA et al. (1989), em um estudo prospectivo, avaliaram 1730 mulheres com diferentes doenças tireoideanas, incluindo doença de Graves com e sem oftalmopatia, e mulheres sem doença tireoideana (controles). Verificaram que eram fumantes 64,2% das pacientes com OG, 47,9% das pacientes com doença de Graves e sem OG, e 30% do grupo controle. Do total de pacientes com OG, as fumantes apresentaram oftalmopatia mais grave que as não fumantes.

Segundo UTIGER (1992), o fumo causaria imunossupressão, o que poderia facilitar a expressão de processos auto-ímmunes em pacientes geneticamente predispostos.

PFEILSCHIFTER & ZIEGEL (1996) em um trabalho prospectivo com 253 pacientes com doença de Graves mostrou que o fumo foi associado a chances de 1,3% para desenvolver OG, 2,6% para proptose e 3,1% para diplopia. O consumo permanente de cigarros parecia ser mais importante do que o tempo de consumo. Abstenção de fumar melhorou a OG e reduziu o risco de recidiva.

Em dois diferentes trabalhos publicados por BARTALENA et al. (1998); BARTALENA, MARCOCCI & PINCHERA (2002) o fumo também apareceu como um fator adverso para a resposta à radioterapia orbitária ou mesmo à terapia com corticosteróides sistêmicos.

1.3.2 Fatores genéticos

Foi estabelecido que indivíduos com HLA-B8 e DR3 apresentaram risco elevado de desenvolver OG, entretanto a presença de HLA-DR4 (B35 + DR4 +) seria fator

protetor para o comprometimento ocular. BARTALENA (2006) estabeleceu que as doenças autoimunes da tireóide (AITD: Autoimmune Thyroid Disease) dependem da complexa inter-relação entre fatores genéticos e ambientais; os primeiros participariam com 80% na responsabilidade de desenvolver AITD e os fatores ambientais com 20%. (STENSZKY, KOZMA, BALAZS, et al., 1985, FRECKER, STENSZKY, BALAZS et al. , 1986, FRECKER, MERCER, SKANES et al., 1988, YAMADA, LI WU & WALL, 2000, ALLAHABADIA et al 2001, BARTALENA, MARCOCCI & PINCHERA, 2002).

1.4 HISTOPATOGENIA

A patogênese da OG é cada vez melhor interpretada.

BAHN et al., (1989), avaliando características do tecido conjuntivo orbitário e do tecido adiposo, identificaram uma proteína de 23-kD presente nos fibroblastos orbitários e com potencial auto-antigênico na OG. Os fibroblastos aparentemente foram o alvo da resposta inflamatória na órbita em pacientes com OG. WEETMAN (1989), WALL (1991) e HEUFELDER et al., (1996) em respectivos trabalhos histológicos mostraram que as células T eram os linfócitos presentes nas fibras dos músculos extra-oculares afetados. Entre os achados foi determinado que:

1.- Células T (CD4+) helper secretavam interferon gamma e fator de necrose tumoral (FNT alpha) que estimulavam a produção de glicosaminoglicanos (GAG) pelos fibroblastos orbitários. 2.- Fibroblastos e miócitos (células musculares) apresentavam antígenos HLA tipo II igual aos achados na tireóide dos pacientes com doença autoimune, sugerindo que, a presença de células T iniciariam ou perpetuariam o processo

patogênico. 3.- Células T isoladas de tecido orbitário compartilhavam genótipos semelhantes com o tecido tireoideano.

DONG, LUDGATE & VASSART (1991) isolaram uma 64-kD proteína “D1” ou tropomodulina, presente na tireóide e nos músculos extra-oculares porém ausente nos músculos esqueléticos.

HUDSON, LEVIN & FELDON (1991), assim como YAMADA, LI WU & WALL (2000), em sendas revisões sobre a patogênese da oftalmopatia associada ao hipertireoidismo, a qual chamaram de *Thyroid-Associated Ophthalmopathy (TAO)*, dividiram as características clínicas em dois sub-grupos: no sub-grupo chamado de miopatia ocular, o ataque autoimune era contra os músculos extra-oculares; o outro sub-grupo, chamado de oftalmopatia congestiva ou inflamatória, foi caracterizado por presença de inflamação do tecido conjuntivo palpebral e orbitário e mínimo comprometimento muscular. Os sinais de congestão são, em parte, consequência de redução da drenagem venosa visível por compressão da veia oftálmica superior.

VALYASEVI et al., (1999) descreveram um receptor de tireotrofina funcionante (SH-R) que foi detectado nos fibroblastos orbitários e que estavam envolvidos na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos.

Das características proeminentes, a exoftalmia e o edema palpebral são os sinais mais característicos, desconfortáveis e antiestéticos. Tanto um como o outro são devidos ao aumento do volume dos músculos extra-oculares, tecidos adiposo e conjuntivo orbitários infiltrados pelo acúmulo de GAG provenientes dos fibroblastos orbitários, em especial ácido hialurônico (BAHN & HEUFELDER, 1993, BURCH & WARTOFSKY, 1993)

LUDGATE & BAKER (2002), em uma revisão, descreveram as principais características clínicas da OG. Tais características são proptose, injeção conjuntival, quemose, diplopia, ulceração corneana associadas à exposição decorrente da proptose e, em casos graves, à perda de visão por neuropatia óptica compressiva (NOC). TROBE, GLASER & LAFLAMME (1978) publicaram um artigo detalhado do desenvolvimento de NOC associado à OG. Entre os sinais e sintomas descritos, a proptose, o inchaço das pálpebras, a diplopia e a neuropatia compressiva são devidos ao aumento de volume do conteúdo orbitário produzido por três mecanismos: 1) edema; 2) produção aumentada de GAG hidrofílicos; 3) hipertrofia do tecido adiposo por adipogênese (PERROS & KENDALL-TAYLOR, 1995, HEUFELDER, WEETMAN, LUDGATE et al., 2000, LUDGATE & BAKER, 2002)

1.5 MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Tanto WALLER & JACOBSON (1984) como BARTLEY & GORMAN (1995) descreveram que, estando a retração palpebral presente junto a algum dos quatro critérios secundários (disfunção tireoideana, exoftalmia, neuropatia óptica compressiva, miopatia restritiva), o diagnóstico era certo. Na ausência de retração palpebral, OG só poderia ser diagnosticada se a exoftalmia, a neuropatia compressiva ou a miopatia restritiva estivessem associadas com disfunção tireoideana.

Mudanças oftalmológicas incluem edema palpebral e inchaço peri-orbitário, eritema palpebral, hiperemia conjuntival e quemose, inflamação da carúncula e/ou da plica que devem ser mensurados segundo o atlas publicado (DICKINSON, 2001). Os conceitos recomendados são definidos abaixo:

- Exoftalmia deve ser medida com exoftalmômetro de Hertel e é considerada normal até 20mm; entretanto, cada centro deve estabelecer a sua média, segundo raça, idade, sexo e grau de miopia.
- Comprometimento muscular é o responsável pelo sintoma diplopia, que pode ser dividido em intermitente (presente com a fadiga), inconstante (aparece nos olhares extremos) ou constante (presente em posição primária do olhar).
- Alteração do tamanho da fenda palpebral pode ser afetada por retração palpebral (superior e/ou inferior) e exoftalmia. Tanto a retração palpebral como a exoftalmia são os responsáveis pela exposição corneana que leva à ceratopatia, ulceração e perfuração ocular. Fechamento incompleto das pálpebras, à noite (lagoftalmia), e ausência de sinal de Bell (www.eugogo.org 2006) são fatores de risco para dano corneano.
- Aumento da pressão ocular é freqüente, especialmente no olhar para cima, apresentando relação direta com a congestão vascular, por redução da drenagem venosa e aumento da tensão intra-orbitária. Entretanto, raramente progride para glaucoma verdadeiro.
- Neuropatia óptica compressiva deve ser diagnosticada na presença de redução da acuidade visual, alteração do teste das cores, sensibilidade ao contraste, campo de visão, potencial evocado visual, defeito pupilar e edema de papila.

Exoftalmia (ou proptose) é a característica mais proeminente da OG. Os termos “exoftalmia” e “proptose” são considerados sinônimos, embora a exoftalmia seja mais difundida na literatura oftalmológica. A exoftalmia é definida como a protrusão do globo ocular no sentido pósterio-anterior. É medida com exoftalmômetro, instrumento que

permite medir a distância existente entre a superfície anterior da córnea e a reborda orbitária temporal, em cada olho, de forma individual. A medida chamada de exoftalmometria é informada em milímetros (mm). Também é de suma importância informar a distância inter-cantal. Exoftalmia ocorre em 20 - 30% dos pacientes com doença de Graves. É uma medida objetiva da evolução da doença, devendo ser realizada com exoftalmômetro de Hertel ou similar (MIGLIORE & GLADSTONE, 1984).

Existem variações raciais e etárias consideradas normais. Os valores considerados normais de acordo com a descrição de MIGLIORE & GLADSTONE (1984) foram medidos com exoftalmómetro de Hertel em 681 pacientes, sendo 327 da raça branca e 354 da raça negra; e não apresentavam doença tireoideana ou miopia maior do que 7 dioptrias. Estes autores definiram como normais as seguintes medidas como médias das normais, com os respectivos limites superiores da normalidade:

Para raça caucasiana:	homens 16,5 mm (limite máximo superior: 21,7 mm)
	mulheres 15,4 mm (limite máximo superior 20,1 mm)
Para raça afro-americana:	homens 18,5 mm (limite máximo superior 24,7 mm)
	mulheres 17,8 mm (limite máximo superior 23 mm).

Segundo esses autores uma medida superior a 21 mm deve ser considerada anormal. WRIGHT (1970), considera que na raça branca pode ser aceito o limite superior da normalidade até 21,4 mm para homem e 20,1 mm para mulher. As medidas para a raça negra são, respectivamente, até 24,7 mm e até 23,0 mm.

Para crianças entre 5-7 anos e adolescentes, FLEDELIUS & STUBGAARD (1986) estabeleceram o valor limite de exoftalmometria de respectivamente, 12,6 mm e 16 mm.

SEGNI, BARTLEY & GARRITY (2002) compararam as medidas da exoftalmometria feitas no consultório (pelo oftalmologista e pelo endocrinologista) com

medidas feitas em TC. Os autores encontraram discrepâncias, pois, com o exoftalmómetro a proptose é medida levando em conta a superfície anterior da córnea, e com a TC é levada em conta a superfície posterior da córnea. Os autores concluíram que não existiria ainda uma medida padrão ouro para medir exoftalmia e sugeriram estudos prospectivos para atingir dados reproduzíveis.

A prevalência da hipertensão ocular nos pacientes com OG foi estimada entre 5-24%. Quando a pressão intra-ocular (PIO) foi avaliada na posição primária do olhar (PPO), e no olhar para cima (chamamos de “*UP position*”), 75% dos pacientes apresentaram um aumento acima do normal (se considerado um diferencial ≥ 2 mmHg entre PPO e UP) (GAMBLIN, HARPEN, GALENTINE et al., 1983, ALLEN, STETZ, ROMAN et al., 1985, DANESH-MAYER, SAVINO, DERANO et al., 2001).

Valorizar a gravidade da OG é importante para estabelecer um tratamento precoce e adequado. A gravidade e a atividade da OG muitas vezes são confundidas sendo difícil estabelecer o grau de associação entre ambas. A definição de gravidade é contraditória até hoje. A definição publicada pelo EUGOGO (2006) divide a gravidade em:

- OG leve: edema de partes moles médio a moderado, proptose < 25 mm, ausência de diplopia ou diplopia intermitente, ausência de comprometimento corneano ou neuropatia óptica.
- OG moderada: edema de partes moles graves e/ou proptose >25 mm e/ou diplopia inconstante e/ou ceratopatia leve, sem neuropatia óptica.
- OG severa: diplopia constante e/ou neuropatia óptica compressiva.

Por outro lado, é importante estabelecer a presença de atividade inflamatória, que poderia responder aos diferentes tratamentos médicos propostos. Vários são os

indicadores propostos para determinar presença de atividade inflamatória, entre eles, modificação de refletividade dos músculos extra-oculares, em ecografia ou ressonância magnética, e os níveis de GAG, que não são suficientemente específicos ou sensíveis. O escore clínico CAS modificado “ad hoc” é atualmente recomendado pelo EUGOGO por ser facilmente calculável e prático na clínica diária. São considerados 7 pontos como máximo e ≥ 3 pontos o mínimo necessário para estabelecer a presença de atividade factível de ser tratada com anti-inflamatórios.

1.6 CLASSIFICAÇÕES PROPOSTAS

Tanto norte-americanos (WERNER, 1969; WERNER 1977; BARTLEY 1995) como europeus (MOURITS, PRUMMEL, WIERSINGA et al., 1997) tentaram durante anos descrever classificações e critérios de diagnóstico da OG.

A classificação NOSPECS utilizada entre 1969 e 1977 descrevia as diferentes características clínicas visíveis na OG. Já em 1977 a Associação Americana de Tireóide modificou o NOSPECS com algumas emendas permanecendo seu amplo uso até o presente (WERNER, 1977) (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação NOSPECS modificada *ad hoc* pela Associação Americana de Tireóide (Werner, 1977)

Classes	Graus	Sintomas e ou Sinais Oculares
0		N ão apresenta sinais ou sintomas.
1		O nly (só sinais limitados a pálpebra superior, com ou sem <i>lid lag</i> e proptose)
2		S oft (envolvimento dos tecidos moles) (sintomas de lacrimejamento, sensação de areia, desconforto retrobulbar, fotofobia, sem diplopia);
	0	Ausente
	a	Leve (edema e hiperemia conjuntival/ palpebral, geralmente com extrusão de gordura, glândula lacrimal palpável ou edema dos músculos extraoculares).
	b	Moderada (os sinais acima mais quemose, lagoftalmo, edema de pálpebras)
	c	Grave
3		P roptose associada com as classes 2 a 6 somente (especificar se existe diferença de 3 mm ou mais entre os olhos, ou se a progressão de 3 mm ou mais durante a observação).
	0	Ausente (20 mm ou menos)
	a	Leve (21-23 mm)
	b	Moderada (24-27 mm)
	c	Grave (28 mm or more)
4		E nvolvimento dos músculos extraoculares (com diplopia)
	0	Ausente
	a	Leve (limitação da motilidade nos olhares extremos ou em um ou mais direções)
	b	Moderada (restrição evidente do movimento em qualquer posição)
	c	Grave (globo ocular congelado)
5		C orneal (envolvimento corneano, lagoftalmia)
	0	Ausente
	a	Leve (ceratite)
	b	Moderada (ulceração corneana)
	c	Grave (necrose, perfuração)
6		S ight loss (perda de visão por envolvimento do nervo óptico)
	0	Ausente
	a	Leve: acuidade visual entre 20/20-20/60, disco pálido, ou defeito do campo visual
	b	Moderada: acuidade visual 20/70 a 20/200, disco pálido, ou defeito do campo visual
	c	Grave: acuidade visual pior do que 20/200 até cegueira

MOURITS, PRUMMEL, WIERSINGA et al., (1997) desenvolveram um escore clínico ou CAS (*Clinical Activity Score*) usado amplamente para avaliar atividade

inflamatória. Com a idéia de estabelecer quais pacientes apresentavam OG com atividade inflamatória, passível de ser tratada com anti-inflamatórios e de serem obtidos bons resultados terapêuticos, o escore consta de 10 itens que avaliam a presença das características de inflamação: dor, calor, vermelhidão, tumefação bem como alteração funcional (Tabela 2). O escore estabelece 1 ponto por cada item presente. Quatro ou mais pontos são necessários para caracterizar inflamação e tratar os pacientes com anti-inflamatórios.

Tabela 2: Tabela de avaliação da atividade inflamatória - “Clinical Activity Score”

	CAS - “Clinical Activity Score”
DOR	1. Dor opressivo periocular (duração \leq 4 semanas)
	2. Dor ocular em repouso ou à movimentação (duração \leq 4 semanas)
VERMELHIDÃO	3. Vermelhidão palpebral
	4. Hiperemia Conjuntival (mínimo 1 quadrante)
EDEMA	5. Edema palpebral (superior e/ou inferior)
	6. Quemose
	7. Edema de carúncula
	8. Exoftalmia ou Proptose $>$ 2 mm (nos últimos 1-3 meses)
DISFUNÇÃO	9. Diplopia (alteração da motilidade em qualquer direção \geq 5° nos últimos 1-3 meses)
	10. Visão borrada (diminuição de AV \geq 1 linha nos últimos 1-3 meses)

Para cada item presente é outorgado um ponto. A soma dos pontos determina o valor do CAS.

O escore clínico CAS também foi modificado (ad hoc International Committee (PINCHERA, WIERSINGA, GLINOER et al.,1992)), sendo atualmente utilizados apenas 7 dos 10 itens originais para avaliar inflamação (dor retro-ocular espontâneo, dor à

movimentação ocular, eritema palpebral, edema palpebral, injeção conjuntival, quemose, edema de carúncula) enquanto 3/10 pontos avaliam severidade da OG (exoftalmia, diplopia, neuropatia óptica compressiva). Com esse escore binário avaliando presença de inflamação e gravidade é difícil estabelecer progressão ou regressão da OG, sendo limitada a avaliação do começo e da resolução do processo.

Avaliando 500 pacientes em 5 anos, DICKINSON & PERROS (2001) publicaram um Atlas com fotografias comparativas para, de forma objetiva, estabelecer as características da OG. Descrevia graus de vermelhidão conjuntival, edema palpebral e peri-orbitário, eritema palpebral, hiperemia sobre os músculos retos horizontais, inflamação da plica e ou da carúncula, presença de ceratite límbica superior, grau de quemose e presença de pregas de coróides. Os autores consideraram o atlas uma ferramenta de fácil interpretação para valorização rápida do estado do paciente. Entretanto, foi recomendada a validação do atlas em outros centros, visando avaliar as características étnicas dos pacientes.

Nessa revisão avaliaram as desvantagens dos escores prévios como o NOSPECS e o CAS. As críticas feitas ao NOSPECS foram a falta de reprodutibilidade e significância, sobretudo a ausência de precisão das diferentes características clínicas descritas. No NOSPECS modificado a crítica foi o abandono da descrição das partes moles, e a adoção da classificação em “leve, moderada ou severa” a qual, segundo Dickinson, foi erroneamente definida. Comentaram ainda que a avaliação da função muscular seria pobre, e pouco reprodutível entre observadores experientes.

O Grupo Europeu de Oftalmopatia de Graves (EUGOGO, 2006) estabeleceu as recomendações a serem aplicadas em pacientes com suspeita de OG na prática clínica. Tais recomendações estão baseadas no documento “ad hoc International Committee” de

1992 (PINCHERA, WIERSINGA, GLINOER et al.), apresentando quatro vantagens: a) para valorização das partes moles, utilizar o Atlas desenvolvido por Dickinson & Perros; b) para avaliar a qualidade de vida, com o questionário recomendado pelo EUGOGO (www.eugogo.org); c) para comparar atividade e severidade entre pacientes ou grupos, de estudos clínicos, dividir os parâmetros a serem estudados em objetivos e subjetivos (Tabela 3) ; d) EUGOGO define como boa resposta ao tratamento, em um paciente, à melhora dos parâmetros objetivos descritos na tabela 3 (WIERSINGA, PERROS, KAHALY, et al., 2006)

Tabela 3: Recomendações de EUGOGO para valorizar a resposta aos diferentes tratamentos propostos.

Parâmetros objetivos e subjetivos e respectivos critérios de melhora	
Parâmetros objetivos	Alterações requeridas
CAS	≥ 2 pontos.
Fenda palpebral	≥ 2 mm.
Envolvimento de partes moles	≥ 1 grau em no mínimo um dos seguintes itens: edema palpebral, eritema palpebral, hiperemia conjuntival ou quemose.
Exoftalmia	≥ 2 mm.
Diplopia subjetiva	≥ 1 grau.
Duções	≥ 8° no mínimo em um sentido do olhar.
Função visual	Melhoras da AV corrigida ≥ 2 fileiras na tabela de Snellen, ou melhoras do teste de cores, ou do CV, ou da aparência do nervo óptico, ou desaparecimento do DPAR.
Parâmetros subjetivos	
Questionário de qualidade de vida (GO-QOL)	-
Função visual (score 0-100)	≥ 6 pontos
Aparência	≥ 6 pontos

AV= acuidade visual; CV= campo de visão; DPAR= defeito pupilar aferente relativo

1.7 TRATAMENTOS

Desde o século dezenove tem-se procurado uma terapêutica adequada para a OG. McCOOL & NAFFZIGER (1932) publicaram uma revisão de 95 artigos, realizados entre 1840 e 1932, que tentavam explicar as possíveis causas dos sinais observados na OG. A investigação foi baseada na observação do desenvolvimento de exoftalmia progressiva, após tireoidectomia, em pacientes com bócio difuso, associado à elevada taxa de metabolismo basal e de manifestações cardiovasculares e nervosas. Como resultado da cirurgia, os sintomas sistêmicos melhoravam e, após 3-4 meses a exoftalmia piorava. As mudanças oftalmológicas aconteciam em uma seqüência progressiva: edema palpebral, lacrimejamento, quemose e edema de carúncula, edema e protrusão da conjuntiva bulbar inferior. Diplopia e falta de paralelismo ocular precediam a limitação da motilidade ocular e visão livre de diplopia só era obtida ao olhar para baixo. A protrusão ocular favorecia a exposição, ulceração e infecção da córnea, casos esses chamados de “exoftalmia maligna”. Foram relatados casos de exoftalmia maligna que evoluíram a óbito por extensão da infecção ao sistema nervoso central.

Desde 1867, várias formas de tratamento foram tentadas, para evitar exposição corneana e a subsequente infecção, como por exemplo: tarsorrafia e cantotomia lateral, recobrimento conjuntival, incisões das pálpebras e remoção de gordura (McCOOL & NAFFZIGER, 1932).

No começo do século XX, algumas das tentativas de tratar a OG foram a descompressão orbitária tipo Krönlein com a remoção da parede lateral da órbita e secção ou remoção do sistema nervoso simpático cervical. Em casos graves os tratamentos listados previamente eram ineficazes (BERKE, R.N., 1953).

Neuropatia óptica, com severa perda de visão associada a edema de papila hemorrágico, que evoluíam para atrofia de papila foram interpretadas como conseqüência da protrusão excessiva do globo ocular com distensão do respectivo nervo óptico. Entretanto, a disfunção muscular foi interpretada erroneamente como um comprometimento neurológico associado à OG (McCOOL & NAFFZIGER, 1932).

EBNER, e col. (2000) publicaram que, não existe um consenso no tratamento da OG na sua fase inflamatória. Os corticosteróides administrados por via oral reduzem transitoriamente as manifestações de inflamação, porém os múltiplos efeitos adversos, decorrentes do seu uso por longo período muitas vezes, os contraindicam.

ABAIKHAIL, DOI, AL-SHOUMER (2003), entretanto, publicaram que a corticoterapia sistêmica e a radioterapia orbitária, em forma isolada ou associada têm sido os tratamentos da OG mais utilizados. Os resultados das duas terapias são diversos e conflitantes em relação às suas eficácias.

Em todos os estudos, um pequeno número de pacientes foi avaliado. Entretanto, em uma revisão de metaanálise realizada por Abaikhail S. et al. em 2003, a qual incluiu 813 pacientes, foi mostrada a eficácia dos corticosteróides. Dos 813 pacientes incluídos na citada revisão, 455 pacientes foram tratados com corticoides pelas diferentes via: endovenosa, oral o local (peribulbar ou subconjuntival) e 358 constituíram o grupo controle que recebeu outra medicação (radioterapia, ciclosporinas, imunoglobulinas, somatostatinas ou nada). Os autores concluíram que os corticosteróides foram mais eficazes no tratamento da OG quando comparados com as outras terapias (ABAIKHAIL et al.,2003).

Os esteroides orais apresentaram maior eficácia antiinflamatória quando associados à radioterapia orbitária. A pulsoterapia com corticosteróides isolados ou associados à radioterapia foi a terapêutica que demonstrou melhor eficácia. Quando comparados os corticosteróides administrados por via oral ou endovenosa, estes últimos demonstraram mais eficácia e tolerância associado a menos efeitos adversos a curto e longo prazo (MACCHIA, 2001, MARCOCCI, 2001, BARTALENA, 2005, KAHALY, 2005). Entre os pacientes analisados, 74 receberam corticoides por via retro-bulbar associada à radioterapia orbitária (PINCHERA, 1987, MARCOCCI, 1987) o que prejudicou uma avaliação conclusiva desta modalidade terapêutica.

Tabela Nº4: Tratamentos consolidados, em investigação e questionáveis para o tratamento da OG.

Tratamentos disponíveis para a Oftalmopatia de Graves	
1.7.1 Tratamentos Consolidados	<p>1.7.1.1 Corticosteróides sistêmicos</p> <p>1.7.1.2 Radioterapia orbitária</p> <p>1.7.1.3 Radioterapia orbitária + corticosteróides</p> <p>1.7.1.4 Descompressão orbitária</p> <p>1.7.1.5 Cirurgias de reabilitação</p> <p>1.7.1.6 Cirurgia das pálpebras</p> <p>1.7.1.7 Cirurgia de estrabismo</p>
1.7.2 Tratamentos em investigação	<p>1.7.2.1 Imunoglobulinas endo-venosas</p> <p>1.7.2.2 Análogos da somatostatina</p> <p>1.7.2.3 Anti-oxidantes</p> <p>1.7.2.4 Antagonistas das citocinas</p> <p>1.7.2.5 Colchicina</p>
1.7.3 Tratamentos de eficácia questionável	<p>1.7.3.1 Plasmaférese</p> <p>1.7.3.2 Drogas imunossupressoras</p>

1.7.1 TRATAMENTOS CONSOLIDADOS

1.7.1.1 Corticosteróides sistêmicos

Os corticosteróides, importantes antiinflamatórios e imunossupressores, podem ser administrados via oral, endovenosa ou local (subconjuntival e peribulbar). Há muitos anos os corticosteróides sistêmicos têm sido preconizados para o tratamento da OG devido à sua atividade anti-inflamatória e imunossupressora. Segundo WERNER (1966) já em 1958, a prednisona por via oral foi utilizada como tratamento da OG por Hoffenberg e Jackson. Citações de uso da mesma em diferentes concentrações e períodos de administração também são encontradas em estudos realizados por Evans (1961), Hales e Thomas (1962), Brown et al. (1963) e Werner e Maril (1965).

Em doses altas (cortisona 800mg/dia ou prednisona 100mg/dia) os corticosteróides foram utilizados por WERNER e col. (1966) em pacientes com OG que mostraram grande melhora da acuidade visual em curto período de tempo. Resumindo, WERNER (1966) considerou como dose terapêutica de emergência 120-140 mg/dia de prednisona por via oral como útil para tratar OG grave, mas, também considerou que esta dosagem poderia ser excessiva. A limitação destas observações deve-se ao fato de serem relatos de alguns casos clínicos, não controlados. Devido a estas observações, a via oral foi utilizada por várias décadas.

Os corticosteróides tanto por via oral como endovenosa parecem ser eficazes em diminuir a inflamação de pálpebras assim como das conjuntivas, as alterações musculares e neuropatia óptica compressiva de começo recente. Não parece ocorrer benefício do uso dos mesmos sobre a exoftalmia e transtornos musculares crônicos.

Vários efeitos adversos, incluindo desfechos com óbitos têm sido descritos devido ao efeito cumulativo dos corticosteróides pela via endovenosa (BASCHIERI, 1997, MARINÒ, 2004). Outros estudos mostraram, no entanto, freqüentes recidivas dos sintomas da OG quando a medicação era reduzida ou suspensa (KAHALY, 1986, MARCOCCI, 2002).

Nos últimos 20 anos, vários autores têm comparado, em pacientes com OG, os efeitos do uso de corticosteróides pela via endovenosa versus a via oral (MARCOCCI, 2001, BARTALENA, 2005, KAHALY, 2005). Seja pela via endovenosa ou oral, é necessário que previamente e durante a terapia, ocorra observação diária, quando não for possível a internação dos pacientes submetidos à terapia com as dosagens de corticóide preconizadas. Também devem ser realizados antes e durante o tratamento exames de função hepática, pulmonar, renal, densitometria óssea e exames de laboratório: glicemia e sangue oculto em fezes.

MACCHIA et. al. (2001), em um estudo randomizado com 51 pacientes, compararam a eficácia dos corticosteróides via oral e endovenosa no tratamento da OG. Um grupo de 25 pacientes recebeu metilprednisolona (1 g, 2 vezes por semana, durante 6 semanas) e o segundo grupo de 26 pacientes recebeu prednisona via oral (60-80 mg em redução sucessiva a cada 2 semanas durante 4-6 meses). Para avaliação da melhora, foi utilizado o índice oftalmológico (Tabela 5). Este índice foi aplicado antes de iniciar o tratamento e aos 3, 6 e 12 meses posteriores ao início da terapia. Ambos os grupos melhoraram substancialmente, quanto a sinais e sintomas inflamatórios, e escassamente, quanto à proptose e diplopia. Um maior número de efeitos indesejados foi observado em pacientes tratados com esteróides orais. Os autores observaram maior eficácia dos corticosteróides pela via endovenosa na resposta a longo prazo, sendo responsáveis por menor número de efeitos secundários.

Além dos estudos incluídos na meta-análise de ABAIKHAIL et al. (2003), cabe destacar os estudos publicados por KENDALL-TAYLOR (1988) e OKTSUKA (2002).

Em 1988 foi publicado o estudo de KENDALL-TAYLOR no qual foram avaliados 11 pacientes com OG grave e em eutireoidismo, através de exame oftalmológico, TC de órbitas (cortes axiais e coronais sem contraste), fotografias em posição primária, no olhar para cima e nas látero-versões, medida dos títulos de anticorpos e estado cardiovascular. Todos pacientes foram tratados com metilprednisolona por via endovenosa (0,5g em 2 dias consecutivos) seguidos de prednisona pela via oral, 40 mg/dia, em reduções semanais de 10 mg de acordo com a melhora clínica e acompanhados pelo período mínimo de 6 meses. Os resultados obtidos foram respostas escassas ou nenhuma em 3 casos e resposta boa ou excelente em 8 casos. Os sinais de inflamação (edema palpebral, quemose e hiperemia conjuntival) estavam presentes em 10 pacientes e melhoraram em 9 deles. A acuidade visual apresentou-se reduzida em 7 dos 22 olhos e melhorou em 24 horas após iniciado o tratamento. Doze olhos apresentaram exoftalmia (> 20 mm), não mostrando melhora significativa ao final do tratamento. Também não houve mudança na medida da fenda palpebral entre o pré e pós-tratamento. Dos 9 pacientes que fizeram TC antes e depois do tratamento só um reverteu o aumento de tamanho dos músculos extra-oculares para o normal. Os efeitos adversos registrados foram aumento de peso (4 pacientes), intolerância à glicose (1 paciente), gastrite (1 paciente) irritabilidade (1 paciente). Os autores observaram que os 3 pacientes que não responderam apresentavam OG por um período maior de 12 meses, sugerindo que a eficácia dos corticosteróides está relacionada a um início de tratamento precoce.

Em 2002 OHTSUKA et al., em um estudo prospectivo que incluiu 41 pacientes com OG em atividade ($CAS \geq 4$), avaliaram a resposta da associação dos corticosteróides pela via endovenosa e oral como terapêutica combinada. Todos os pacientes receberam pulsos de metilprednisolona, 1 g endovenosa, em 3 dias consecutivos, tratamento que foi repetido por 3 vezes em 3 semanas. Nos intervalos entre os pulsos, os pacientes recebiam 30 mg de prednisona oral. Os parâmetros avaliados pelos autores foram as modificações no aspecto tomográfico dos músculos extra-oculares, variações da exoftalmometria e da diplopia. Os resultados obtidos foram analisados depois de 1 e 6 meses de terapia. Os autores mostraram que a hipertrofia dos músculos extra-oculares diminuiu imediatamente após a pulso-terapia (primeiro mês de tratamento) não havendo diferença aos 6 meses de tratamento. Entretanto, aos 6 meses, 4 pacientes (10%) apresentaram recidiva da hipertrofia muscular. A exoftalmia não decresceu quando foram comparadas as medidas pré e pós-tratamento, tanto no 1º mês como aos 6 meses. Trinta e quatro dos 41 pacientes (82%) apresentavam diplopia antes de iniciado o tratamento. Dos pacientes com diplopia, 19 (55%) não tiveram nenhuma melhora ao final do tratamento. A pulso-terapia com metilprednisolona foi eficaz para reduzir o tamanho dos músculos extra-oculares e melhorou a diplopia em 15 pacientes, mas, não mudou as medidas de exoftalmia. Os autores sugeriram que a modalidade terapêutica combinada poderia controlar as recidivas da OG inflamatória quando implementada em estágios precoces.

Em 2005 KAHALY, PITZ, HOMMEL & DITTMAR, em estudo randomizado, prospectivo, cego e controlado, que incluiu 70 pacientes consecutivos com OG, avaliaram o efeito de esteróides orais *versus* pulsoterapia. Os pacientes receberam, semanalmente,

metilprednisolona endovenosa (0,5 g, e após 0,25 g, 6 semanas cada) ou prednisolona por via oral, iniciando com 0,1 g/día, e então foi diminuída a dose em 0,01 g/semana. Em 3 meses, foram avaliados: proptose, largura da fissura palpebral e taxa de diplopia em posição primária do olhar, acuidade visual, espessura da musculatura extraocular e qualidade de vida. Foi observado que o uso de corticosteróides em pulsoterapia resultou em melhora rápida, significativa e sustentada. Aos 3 meses, 27 dos 35 pacientes (77%) no grupo endovenoso apresentaram resposta terapêutica, comparado com 18 de 35 (51%) do grupo que recebeu o tratamento por via oral ($p < 0,01$). Melhora dos valores basais para gravidade da doença (isto é, acuidade visual; $p = 0,01$) e atividade (como quemose; $p < 0,01$) e qualidade de vida ($p < 0,001$) foram maiores para o grupo em pulsoterapia. Os títulos dos anticorpos anti-TSH diminuíram com a terapia endovenosa ($p < 0,001$), e fumar teve forte impacto negativo na resposta terapêutica ($p < 0,001$). Os autores concluíram que em pacientes com OG grave e ativa, os corticosteróides por via endovenosa são mais efetivos e melhor tolerados dos que os administrados por via oral.

1.7.1.2 Radioterapia orbitária

JULER (1913), MANDEVILLE (1943), JONES (1951) e BEIERWALTES (1953) foram os pioneiros da irradiação orbitária como tratamento de OG. Desde então muitos foram os trabalhos publicados a respeito desse tema.

Em 1973, DONALDSON, BAGSHAW & KRISS publicaram uma série de casos (23 pacientes) que receberam para tratamento da OG, 2000 rads fracionados em 10 dias (2 vezes por semana). Seis pacientes estavam usando corticosteróides (20-60 mg) sem sofrer modificações durante a radioterapia. Os autores desenharam um escore,

chamado de Índice oftalmológico (IO), utilizado de forma extensa por vários autores para avaliar comprometimento ocular na OG. O mesmo avalia 5 itens do SPECS (tecidos moles, proptose, envolvimento muscular, envolvimento corneano e perda de visão) outorgando 1 ponto, 2 ou 3 respectivamente para comprometimento mínimo, moderado ou marcado, respectivamente. O escore máximo possível é de 15 pontos. A resposta ao tratamento é avaliada com excelente, boa, escassa, sem resposta ou piora. Os resultados deste estudo mostraram aumento transitório do edema dos tecidos peri-orbitários e das conjuntivas na maioria dos pacientes, assim como aumento da proptose, na primeira semana de tratamento. Entretanto, não houve piora da acuidade visual em nenhum paciente. Na semana seguinte ao tratamento, os pacientes referiram diminuição dos sintomas sendo registrada boa ou excelente melhora em 65% dos casos. Os resultados obtidos foram excelentes em 30% dos pacientes, bons em 35%, escassos em 26%, não ocorreu resposta em 9%. Nenhum paciente piorou. Quando utilizado o escore para determinar a eficácia do tratamento foi registrado que em 7 pacientes o escore foi reduzido em 6,6 pontos, em 8 foi de 4,6 pontos, em 6 a redução foi de 3,2% e em 2 pacientes, de 0,5%. Os autores não compararam a sua série com uso de corticosteróides sistêmicos, mesmo reconhecendo seus efeitos antiinflamatórios, afirmando que nem todos os pacientes respondem de forma favorável a eles.

Tabela 5: Método para calcular o Índice Oftalmológico (IO)

Classes	Categorias
2	S (<i>soft</i>) partes moles 1.- mínimo 2.- moderado 3.- grave
3	P (<i>proptose</i>) exoftalmia 1.- mínimo (20-23 mm) 2.- moderado (>23-27 mm) 3.- grave (>27 mm)
4	E (<i>extra-ocular</i>) envolvimento muscular 1.- mínimo 2.- moderado 3.- grave
5	C (<i>córnea</i>) envolvimento da córnea 1.- mínimo 2.- moderado 3.- grave
6	S (<i>sight</i>) perda visual 1.- mínimo 2.- moderado 3.- grave

Cada classe pode apresentar 3 categorias (mínima, moderada e grave). O valor máximo do IO é de 15 pontos (Donaldson,1973).

TROTT & KAMPRAD (1999), em um artigo de revisão, classificaram a ação da radioterapia pelos seguintes mecanismos: 1.- efeito anti-proliferativo da radiação (dosagem 10 Gy ou mais); 2.- efeito imuno-modulador (permite a supressão local de processos auto-imunes por longos períodos de tempo: maior do que 10 Gy); 3.- efeito antiinflamatório (está associado ao efeito analgésico-dosagem 2-6 Gy); 4.- funcional (efeito pouco definido -dosagem >2 Gy).

Não existiram evidências clínicas de que o efeito terapêutico da radioterapia seja devido à inativação das células tronco (“*stem cells*”). Vários dos efeitos terapêuticos da radioterapia poderiam se dever à habilidade de inibir a proliferação celular e a redução temporária de produzir novas células, entre elas os linfócitos e as células endoteliais. Os linfócitos, que são a chave da patogênese e progressão de várias doenças de caráter benigno, seriam especialmente sensíveis à radioterapia, pois esta, induzindo apoptose em poucas horas, propiciaria a sua morte. As células endoteliais

seriam muito importantes em todo processo inflamatório pela capacidade de liberar várias citocinas. Para Trott e Kamprad, ainda não foram identificadas as células alvos a serem atingidas nas órbitas dos pacientes com OG. O efeito de longo prazo da radioterapia orbitária estaria relacionado diretamente à interferência do processo inflamatório local. Efeitos terapêuticos e doses adequadas deveriam ser discutidas, pois a dose recomendada varia de 2,5 até 25 Gy. A ausência de um modelo animal adequado seria um fator limitante nas pesquisas.

Em um relevante trabalho, GORMAN e col. (2001) afirmaram que, na avaliação da OG, um estudo prospectivo controlado é difícil de montar, pois, inexistem pacientes com iguais características oftalmológicas, estado hormonal e envolvimento imunológico estável e semelhante ao mesmo tempo. Mesmo assim, os autores desenharam um estudo prospectivo duplo-cego randomizado avaliando 42 pacientes com características semelhantes. O objetivo do trabalho foi determinar a eficácia da radioterapia no tratamento da OG, medindo o percentual e grau de melhora. O tratamento foi realizado randomizando 1 órbita de cada paciente e utilizando 20 Gy de radiação externa, comparando os parâmetros da oftalmopatia com a órbita não irradiada aos 3 e 6 meses. Aos 6 meses era irradiada a outra órbita e feita a comparação entre as órbitas para avaliar se o resultado obtido era equivalente com o da órbita tratada previamente. Os autores concluíram que não existiu diferença clínica ou estatística significativa entre as órbitas tratadas e as não tratadas quando comparadas aos 3 e 6 meses. Entretanto, aos 12 meses, as órbitas tratadas primeiramente diminuíram o volume dos músculos extra-oculares e a proptose em relação aos dados prévios ao tratamento. Aos 6 meses de tratamento da segunda não houve modificações na diplopia. Os autores salientaram que, após o tratamento da

primeira órbita, ambas melhoraram simultaneamente. Também não acharam melhora no uso da radioterapia no tratamento precoce ou tardio da OG, sendo indiferente se os pacientes eram fumantes ou não, ou se apresentavam escores clínicos altos (CAS ≥ 7) ou baixos (CAS <7). Devido ao fato que a radioterapia orbitária apresenta riscos de desenvolvimento de catarata e/ou retinopatia por radiação e que os resultados não confirmaram o benefício do tratamento na OG, a indicação de radiação orbitária teria que ser reavaliada.

SCHAEFER et al. (2002), em um estudo retrospectivo, avaliaram a longo prazo o tratamento da OG com radioterapia orbitária e a incidência de câncer relacionado com a radiação. Duzentos e cinquenta pacientes em 15 anos (1963-1978) receberam irradiação orbitária bilateral para o tratamento da OG. Trinta e um anos depois, 102 pacientes responderam um questionário a respeito dos resultados ao tratamento com radioterapia orbitária. Os itens a serem respondidos eram exoftalmia, disfunção muscular e edema peri-orbitário. As respostas possíveis eram: recuperação completa ou boa, recuperação parcial ou sem alterações. Dos 94 pacientes (38% dos 250 tratados) que responderam ao questionário no que diz respeito aos resultados da radioterapia a longo prazo, 41 (44%) relataram recuperação completa ou boa, 39 (41%) tiveram resposta parcial e 14 (15%) não responderam ao tratamento. Os autores também ressaltaram que o uso de doses de radioterapia entre 16,8 e 24 Gy não aumenta o risco de desenvolver câncer associado à radioterapia.

Em 2003, o próprio GORMAN associado com BARTALENA, MARCOCCI, WIERSINGA & PINCHERA, reforçaram as indicações de corticosteróides, radioterapia orbitária e cirurgia de descompressão orbitária como as bases do tratamento da OG.

Observaram que a radioterapia, isoladamente, melhorava 55-60% dos pacientes. E quando associada com corticosteróides, aumentava o percentual de melhora clínica.

1.7.1.3 Radioterapia orbitária associada a corticosteróides sistêmicos

BARTALENA et al. (1983) desenharam um estudo randomizado com 48 pacientes, dos quais 36 foram tratados combinando corticosteróides sistêmicos (metilprednisolona 70-80 mg por 5-6 meses) e radioterapia orbitária (cobalto) e os 12 restantes usaram unicamente corticosteróides sistêmicos. A melhora da OG foi avaliada pelo IO (Tabela 5). Dos 36 pacientes tratados com a terapia combinada 12 mostraram resposta excelente, 14 boa resposta, 9 escassa resposta e 1 não teve melhoras. Entretanto, 10 dos 12 pacientes que receberam somente corticosteróides sistêmicos também melhoraram. Destes, 4 pacientes (33%) tiveram boa resposta, 6 pacientes (50%) tiveram leve resposta e 2 (17%) não responderam. Os autores observaram que os tratamentos foram eficazes para diminuir a inflamação de partes moles, comprometimento muscular de curto prazo e neuropatia compressiva de recente começo. Proptose e comprometimento muscular antigos (mais de 2 anos) responderam parcialmente. A combinação de esteróides sistêmicos associados à cobaltoterapia foi mais eficaz que os corticosteróides isolados.

WIERSINGA (1988), em um trabalho prospectivo, avaliou o uso de prednisona oral em 44 pacientes. Apenas 29 (66% dos pacientes) apresentaram algum grau de resposta ao tratamento, sendo observada a seguinte distribuição: excelente em 3 pacientes, boa em 10 e regular em 16. Já 15 pacientes não responderam ao tratamento. Radioterapia orbitária foi feita em 39 pacientes dos quais 4 tinham recebido previamente corticosteróides. Seis meses após o tratamento 25

pacientes tinham respondido satisfatoriamente (excelente =0, bom =9 e aceitável =16), 36% (14 pacientes) não responderam. Os resultados foram avaliados pelo sistema NOSPECS. A conclusão dos autores foi que: 1.- a relação entre os que responderam e não responderam aos diferentes tratamentos (corticosteróides e ou radioterapia) foi: 2/1; 2.- a resposta foi igual em todas as classificações do sistema NOSPECS; 3.- a resposta não dependeu de idade, sexo, severidade da doença, duração da oftalmopatia ou função tireóidea.

MARCOCCI (1991), em um trabalho prospectivo randomizado, investigou a eficácia da radioterapia orbitária associada a altas doses de corticosteróides comparado com a eficácia da radioterapia orbitária como único tratamento no controle da OG. Trinta pacientes foram divididos em 2 grupos de 15 pacientes : G1 foi tratado com radioterapia orbitária e corticosteróides sistêmicos e G2 foi tratado com radioterapia orbitária como mono-terapia. As variações oftalmológicas foram avaliadas pelo índice oftalmológico (tabela 5), e os resultados obtidos foram: 9 pacientes do grupo 1 (69%) e 5 pacientes do grupo 2 (38%) melhoraram o comprometimento das partes moles. Já o envolvimento dos músculos extra-oculares não apresentou resposta favorável. A associação corticosteróides-radioterapia foi mais eficaz que a radioterapia isolada no controle da oftalmopatia de Graves.

PRUMMEL et al. (1993), em um estudo prospectivo, duplo-cego, avaliaram o uso de prednisona oral e radioterapia orbitária no tratamento da OG. Dois grupos de 28 pacientes foram tratados por 3 meses. O grupo 1 recebeu prednisona oral (60mg/dia em redução periódica) associado com simulação de radioterapia. O grupo 2 foi tratado com radioterapia orbitária (20 Gy fracionado) associado com placebo. Ambos os grupos responderam de forma semelhante, porém, o grupo da radioterapia

apresentou menos efeitos adversos (boa resposta em 14 (50%) do grupo 1 e 13 (46%) do grupo 2).

Em 2001 também MARCOCCI e cols, publicaram os resultados obtidos com o tratamento de 86 pacientes, tratados com radioterapia orbitária em um estudo randomizado, onde um grupo recebeu corticosteróides orais (100mg/dia de prednisona, com redução sucessiva por 5 meses) e outro grupo recebeu corticosteróides endovenosos (15 mg/kg de metilprednisolona por 4 ciclos e 7,5 mg/kg por mais 4 ciclos). Os ciclos foram aplicados em dias alternados com intervalos de 2 semanas. A redução da proptose e retração palpebral foram semelhantes em ambos os grupos. A diplopia desapareceu em 13 dos 27 pacientes que usaram corticosteróides endovenosos e em 12 dos 33 que usaram corticosteróides orais. A neuropatia óptica melhorou em 11 dos 14 paciente do grupo de corticosteróides endovenosos e em 3 dos 9 do grupo de corticosteróides orais. O CAS reduziu de $4,5 \pm 1,2$ para $1,7 \pm 1,0$ no grupo de corticosteróides endovenosos e de $4,2 \pm 1,1$ para $2,2 \pm 1,2$ no grupo de corticosteróides orais. Efeitos adversos ocorreram em 23 (56,1%) dos pacientes do grupo de corticosteróides endovenosos e em 35 (85,4%) do grupo de corticosteróides orais. Um paciente do grupo dos corticoides endovenosos desenvolveu grave hepatite tóxica, mas recuperou-se. Os pesquisadores observaram que corticosteróides endovenosos associados à radioterapia orbitária produzem efeitos favoráveis no tratamento da OG e menos manifestações adversas do que os corticosteróides orais.

1.7.1.4 Cirurgia de descompressão orbitária

A primeira cirurgia descompressiva de órbitas foi realizada em 1930 por Howard Naffziger em uma paciente de 40 anos, com exoftalmia de 34 e 32 mm nos olhos direito e esquerdo, respectivamente. A técnica realizada foi por via transcraniana, removendo o teto das órbitas e abrindo o anel de Zinn, para aliviar tanto a exoftalmia pronunciada como a neuropatia óptica (NAFFZIGER, 1931).

Desde então, vários foram os procedimentos e resultados sugeridos como a remoção de uma, duas, três e quatro paredes orbitárias (LONG & ELLIS, 1966, STRANC & WEST, 1988, BARTALENA et al., 1989, OLIVARI, 1991, GARRITY et al., 1993).

GARRITY et al., (1993) publicaram uma revisão feita durante 20 anos (1969-1989) avaliando 428 pacientes submetidos à cirurgia de descompressão orbitária, pela via trans-antral. A cirurgia foi indicada em 217 (50,7%) pacientes com neuropatia óptica, 116 (27,1%) com inflamação orbitária grave e 90 (21%) com exoftalmia. Acuidade visual (AV) (20/20) foi registrada, em 274 olhos (38%), antes da descompressão. Destes, 40 olhos pioraram a AV após a cirurgia. Dos 453 olhos com AV pior do que 20/20 no pré-operatório, 294 (65%) melhoraram depois da cirurgia, 108 (24%) não apresentaram modificações e 51 (11%) pioraram. Defeitos de campo de visão foram registrados em 299 dos 853 olhos. Após a descompressão orbitária 119 olhos (44%) resolveram completamente os defeitos de campo, 126 melhoraram parcialmente, 17 se mantiveram sem modificações e 7 pioraram. O edema do disco óptico esteve presente em 111 olhos, dos quais 71 resolveram completamente, 28 melhoraram e 6 pioraram. A inflamação grave de partes moles foi observada em 116 pacientes, melhorando em 104 pacientes após a cirurgia. Em 59% dos casos a redução da exoftalmia foi de 4 mm e em 76% foi de 3 mm (média e DP respectivamente

4,70±0,12). Os autores observaram que a descompressão orbitária efetivamente reduz a exoftalmia e que deve ser útil na resolução da neuropatia óptica. No entanto, os autores não recomendam a cirurgia para a correção da exoftalmia não grave, considerando as várias complicações possíveis.

1.7.1.5 Cirurgias de reabilitação (pálpebras e estrabismo)

1.7.1.5.1 Cirurgia das pálpebras

A retração da pálpebra superior tem sido considerada como quase patognomônico da OG, assim como uma marca isolada do hipertireoidismo (GORMAN, 1995). Deve-se em parte à excessiva atividade simpática associada, à fibrose do elevador da pálpebra e à restrição do músculo reto inferior. A retração palpebral pode ser controlada com a injeção de toxina botulínica diretamente no músculo elevador da pálpebra (EBNER, 1993). A cirurgia da retração palpebral sempre deve ser planejada 6 a 12 meses depois de desaparecerem os sinais de atividade inflamatória. Também devem ser avaliadas as necessidades de cirurgia de descompressão orbitária e estrabismo, prévias à correção da pálpebra (DIAZ & DIAS 2005).

Várias são as técnicas para colocar a pálpebra superior na sua posição normal. Quando o músculo elevador da pálpebra e o músculo de Muller estão hipertrofiados e contraturados, a cirurgia mais sugerida consiste em debilitar suas funções pelas vias transconjuntival ou transcutânea. A ressecção do músculo de Muller e da aponeurose do elevador é uma das técnicas propostas na literatura. Entretanto, alguns autores sugerem o uso de expansores das pálpebras (<http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm/Graves'Disease:Complications>).

1.7.1.5.2 Cirurgia de correção do estrabismo

O comprometimento muscular na OG foi documentado em forma extensa (FELDON, 1982, GAMBLIN 1985, HALLIN, 1988a, 1988b, 1988c, DIAZ & DIAS, 2005). Também foi bem documentado o fato de que a cirurgia de estrabismo deve ser protelada até desaparecerem todos os sinais de inflamação (pelo tratamento ou pela evolução natural da doença) e até ocorrer uma estabilidade na motilidade ocular por no mínimo 6 meses (DIAZ & DIAS, 2005).

As hipotropias (desvios verticais) são as manifestações mais freqüentes desde que os músculos retos inferiores têm se mostrado os mais comprometidos. As cirurgias propostas visam devolver a binocularidade eliminando a diplopia. Podem ser indicados retrocessos de ambos os músculos retos inferiores (dependendo do caso) de 6-7 mm. A retração da pálpebra inferior pode ocorrer como evento adverso: para evitá-la tem sido recomendada a desinserção das expansões aponeuróticas dos músculos retratores. Para evitar outro problema, a exotropia no olhar inferior, pode ser associado ao primeiro procedimento a retro-inserção dos oblíquos superiores o que os torna hipofuncionantes para a abdução (DIAZ & DIAS, 2005).

1.7.2 TRATAMENTOS EM INVESTIGAÇÃO

1.7.2.1 Imunoglobulinas endovenosas:

KAHALY (1996), em um estudo randomizado, comparou a eficácia da prednisona oral e de imunoglobulinas endovenosas em pacientes com OG. Um grupo com 19 pacientes recebeu prednisona (100 mg/dia durante 20 semanas) e outro grupo com 21 pacientes, receberam imunoglobulina (1g/kg/d, por 2 dias consecutivos, a cada 3 semanas, por 6 ciclos). A avaliação oftalmológica e de RMI das órbitas foram utilizadas

para medir a melhora clínica. Em 12 pacientes (63%) do grupo que recebeu prednisona e em 13 (62%) do grupo que recebeu imunoglobulina obteve-se melhora na proptose, acuidade visual, pressão intraocular, retração palpebral e tamanho dos músculos extraoculares. Entretanto, o grupo que foi tratado com imunoglobulina reduziu os títulos dos anticorpos tireóideos. Por sua vez, o grupo tratado com prednisona teve mais freqüentes e graves efeitos indesejados. A conclusão do estudo mostrou igual eficácia de ambas terapias para tratamento da OG.

BASCHIERI (1997) comparou os efeitos dos corticosteróides sistêmicos (CS) com os decorrentes do uso de imunoglobulinas endovenosas (IGEV). Foi realizado um estudo prospectivo não randomizado cego para as consultas oftalmológicas e para o radiologista que avaliou as tomografias computadorizadas (TC). Os pacientes foram acompanhados por um endocrinologista. Os dois grupos não tiveram diferenças quanto à idade, sexo, tempo da doença de Graves, tempo da OG e do hipertireoidismo. As avaliações oftalmológicas assim como as TC foram registradas antes e após o tratamento. Trinta pacientes foram tratados com CS (grupo 1) e 35 receberam IGEV (grupo 2). O grupo 1 recebeu 80 mg/dia de metilprednisolona por 2 meses, reduzindo de forma progressiva nos 5 meses seguintes. O grupo 2 recebeu 400 mg/kg/dia de imunoglobulina A (Endobulin = Ig A) pela via endovenosa em 5 dias consecutivos a cada 21 dias por 3 ciclos. A redução da medicação foi na mesma dosagem em 1 dia a cada 21 dias, 9 ciclos ao total. Observou-se resposta ao tratamento quanto ao comprometimento de partes moles uma vez que, aplicando o escore NOSPECS, houve melhora em 32 dos 35 pacientes (90%) tratados com IGEV e em 25 dos 27 dos pacientes (92,5%) tratados com CS. A melhora ou desaparecimento da diplopia ocorreu em 22 dos 29 pacientes tratados com IGEV (75%) e em 16 dos 20 tratados com CS (80%). Em ambos os grupos a

melhora da diplopia coincidiu com a redução do volume dos músculos extra-oculares. Além disso, ambos os grupos tinham escores similares prévios ao tratamento, ocorrendo redução do valor do escore NOSPECS de modo semelhante após o tratamento. Entretanto, o grupo dos corticosteróides apresentou pacientes que desenvolveram hemorragia digestiva (n=2), psicose (n=1) e osteopenia (n=3) e osteoporose (n=4). Os autores sugeriram que os IGEV seriam mais seguros e eficazes do que os CS, no tratamento da OG.

1.7.2.2 Análogos da somatostatina

KRENNING (1993), após avaliar 1000 pacientes em Rotterdam, relatou a presença de vários subtipos de receptores para somatostatina no tecido orbitário. Devido a esta observação, pacientes com OG em atividade foram tratados com octreotide subcutâneo (0,1 mg, 3 vezes ao dia por 3 meses), melhorando o envolvimento das partes moles e a função muscular (BARTALENA, 2000). A grande limitação para utilizar a droga seria sua curta vida média, o que faria necessário injeções freqüentes.

KRASSAS (1998) reportou outro análogo da somatostatina chamado lanreotide que utilizou em doses de 40 mg por semana, por 3 meses. Em um estudo comparando ambos, o autor não observou diferenças entre as medicações, porém o lanreotide mostrou-se mais prático para ser administrado.

KUNG (1996), em um estudo não controlado composto de 18 pacientes com OG e eutireoideos, comparou a eficácia da somatostatina (SS) e dos corticosteróides sistêmicos (CS). A SS foi administrada em 8 pacientes, por via subcutânea (200 mcg a cada 8 h), e os CS em 10 pacientes, via oral (1 mg/kg/dia em dosagens decrescentes). As avaliações oftalmológicas foram feitas entre a semana 4 e o mês 3. Tanto o uso da

SS como dos CS melhoraram o escore inflamatório e reduziram a retração palpebral, porém, só os CS modificaram a pressão intraocular e o tamanho dos músculos extra-oculares (avaliados por Ressonância Magnética). A proptose não foi modificada em nenhum dos grupos. Os autores sugeriram que em pacientes com OG em atividade e sem comprometimento muscular, a SS seria uma boa indicação em função dos menores efeitos secundários quando comparado com os CS.

1.7.2.3 Antioxidantes

Baseados no trabalho de Hiromatsu (1998) que comprovou “in vitro” a inibição das citocinas que induzem a ativação e proliferação de fibroblastos orbitários, BOUZAS et al., (2000) publicaram os resultados de um estudo piloto prospectivo não randomizado comparando os efeitos do alopurinol (300 mg/dia) associado a nicotinamida (300 mg/dia) por 3 meses, em 11 pacientes com grupo controle (placebo – 11 pacientes). O exame oftalmológico foi realizado antes de iniciado o tratamento, no primeiro mês e aos 3 meses de iniciado o tratamento. Houve melhora ($p < 0,05$) em 82% dos pacientes do grupo tratado com anti-oxidante *versus* o grupo não tratado (27%). A inflamação das partes moles foi o aspecto que melhor respondeu. Os autores sugerem que sejam feitos estudos randomizados prospectivos para validar os resultados obtidos no estudo piloto publicado.

1.7.2.4 Antagonistas das citocinas

BALAZS et al., (1998), em um estudo não controlado e não randomizado, trataram 10 pacientes com OG moderada utilizando pentoxifilina. Esta droga possui efeitos imunomoduladores na produção de citocinas. Os pacientes receberam 20 mg da medicação via endovenosa por 10 dias, seguido de 1800 mg, via oral ao dia, por 4 semanas, em

redução progressiva por 3 meses. Oito pacientes (8%) melhoraram o edema de partes moles e a exoftalmia. Entretanto, o comprometimento muscular continuou sem variações. Os autores também propuseram um estudo clínico randomizado para confirmar os achados.

1.7.2.5 Colchicina

STAMATO et al. (2006), em um trabalho prospectivo e randomizado, comparou a eficácia da colchicina e da prednisona oral como tratamento da OG em atividade. Os 22 pacientes participantes apresentavam OG em atividade com menos de 18 meses de evolução e eutireoidismo nos 3 meses prévios ao ingresso ao estudo. Os parâmetros de melhora avaliados foram as mudanças no escores CAS e a intensidade do sinal dos músculos extra-oculares (parâmetro de inflamação) avaliados por Ressonância Magnética. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de 11 pessoas. O grupo 1 (G1) recebeu colchicina oral (1,5 mg por dia durante 1 mês e a seguir 1,0 mg por dia durante 2 meses). O grupo 2 (G2) recebeu prednisona oral (0,75 mg/kg/dia durante 1 mês, decrescendo a dosagem em 2 meses). No G1, o CAS inicial foi 5 e no final do tratamento variou para 3. No G2, o CAS inicial foi de 4, variando para 1 após o tratamento. Em ambos os grupos, tanto o CAS como os parâmetros radiológicos da intensidade muscular foram semelhantes, não apresentando diferenças estatísticas significativas. Não foram registrados efeitos adversos no grupo da colchicina. No grupo da prednisona, foram registrados: aumento de peso (n=3), edema (n=3), gastrite (n=2), hirsutismo (n=1), debilidade (n=1), depressão (n=1) e hipertensão arterial (n=4). Não existiu diferença estatística na resposta ao tratamento em fumantes e não fumantes. Os autores

observaram que 68% dos pacientes de ambos os grupos melhoraram as medidas do escore CAS, sendo que os pacientes da colchicina não apresentaram efeitos adversos.

1.7.3 TRATAMENTOS DE EFICÁCIA QUESTIONÁVEL

1.7.3.1 Plasmaferese

O uso da plasmaferese na OG tem como objetivo remover as imunoglobulinas e complexos imunes envolvidos na patogênese da doença. Os resultados são conflitantes e os efeitos relatados foram desalentadores (BARTALENA, et al. 2000). As recidivas requerem novas plasmafereses tornando esta terapia pouco prática (MARCOCCI et al. 2002).

1.7.3.2 Drogas imunossupressoras (ciclosporinas)

As ciclosporinas são drogas imunossupressoras utilizadas no tratamento da OG em forma extensa. Os resultados terapêuticos publicados, exceção de KAHALY (1986) e PRUMMEL (1989), não são ensaios clínicos randomizados. Ambos autores consideram que a associação com corticosteróides é mais benéfica que o uso da droga de forma isolada. Devem ser considerados os efeitos indesejados que costumam ser graves.

KAHALY, SCHREZENMEIR, KRAUSE et al. (1986) em um estudo randomizado, dividiram 40 pacientes em dois grupos. O grupo I recebeu apenas prednisona em dosagem decrescentes durante 10 semanas; o grupo II recebeu associação da prednisona junto com ciclosporinas. Os corticoides foram suspensos na 10ª semana nos 2 grupos e as ciclosporinas foram continuadas por 12 meses. O resultado de ambos tratamentos foi avaliado mediante o escore clínico de atividade da OG associado aos exames de TC e ecografia orbitária. Os sinais da OG melhoraram em ambos grupos, sendo melhor no grupo II. Quando foram descontinuados os corticoides, houve recidiva

dos sinais inflamatórios em 9 pacientes do grupo I e em 1 do grupo II. Redução do tamanho dos músculos extraoculares foi observado em 9 pacientes do grupo II. Nesse grupo não foram observados transtornos renais mas, 1 paciente desenvolveu infecção por *klebsiela pneumoniae*.

PRUMMEL (1989), em um trabalho randomizado simples-cego com 36 pacientes com OG e eutiroidéios (no mínimo nos 2 meses prévios ao trabalho), comparou a resposta à prednisona e à ciclosporina. Os 2 grupos, compostos de 18 pacientes, foram semelhantes em idade, sexo, duração e gravidade da oftalmopatia. A dosagem inicial de ciclosporina foi 7,5 mg/kg/dia e a de prednisona, 60 mg/dia. Onze (n=11) pacientes (66%) do grupo tratado com corticosteróides e 4 pacientes (22%) tratados com ciclosporinas responderam ao tratamento no período de acompanhamento que durou 12 semanas. A recuperação foi evidente na redução do volume dos músculos extraoculares, redução da proptose e melhora da acuidade visual. Os corticosteróides foram menos tolerados que as ciclosporinas. Após as 12 semanas do tratamento inicial, os pacientes que não melhoraram receberam a associação do outro medicamento. Dos 9 que receberam inicialmente corticosteróides, quando associado a ciclosporinas, 5 (56%) melhoraram os sintomas. Entretanto, dos 13 que receberam inicialmente ciclosporinas, 8 (62%) melhoraram logo da associação com corticóides. A conclusão dos autores foi que o tratamento combinado é melhor tolerado do que os corticosteróides isoladamente. A terapia somente com corticosteróides é mais eficaz do que a ciclosporina isoladamente. Quando um paciente não responde à monoterapia, poderia se beneficiar da associação de corticosteróides e ciclosporinas.

Outra droga imunossupressora proposta é o metotrexato, ainda sem resultados publicados (MARCOCCI, 2002).

1.7.4 ALTERNATIVA PROPOSTA DE TRATAMENTO: Corticosteróides por via peribulbar.

Corticosteróides peribulbares têm sido relatados como usados por GERBERTT (1961), GARBER (1966), THOMAS (1974), PINCERA (1987), MARCOCCI et al. (1987) e EBNER (2004).

GARBER (1966) utilizou metilprednisolona de depósito, via subconjuntival em 15 pacientes consecutivos os quais apresentavam oftalmopatia grave. Todos os pacientes referiram melhora logo após a primeira injeção. Vários pacientes tinham recebido radioterapia orbitária sem resposta e melhoraram após injeção de corticosteróides. De 2 pacientes com indicação de descompressão orbitária, um melhorou e o segundo não piorou. Nenhum paciente foi submetido à cirurgia. A injeção de corticosteróides foi administrada com uma frequência diferente em cada paciente e em casos nos quais a OG era assimétrico, só uma órbita foi tratada, havendo melhorado, entretanto, em ambas. Foi diagnosticado um paciente com neuropatia óptica o qual, após o tratamento, apresentou melhora no aspecto do nervo óptico e da acuidade visual. O autor descreveu o tratamento como simples, não-agressivo e efetivo, usando uma injeção mensal de 10-15 mg de metilprednisolona enquanto o equivalente oral seria de 2000 mg ao mês. Os 15 pacientes do trabalho foram acompanhados por 3 anos, tendo sido observado um caso de glaucoma que reverteu com a suspensão do corticóide.

PINCHERA (1987), em um estudo de coorte, dividiu uma amostra de 80 pacientes em 2 grupos: 36 pacientes receberam corticosteróides orais associados à radioterapia (grupo I) e 44 pacientes receberam corticosteróides peribulbares em conjunto com radioterapia (grupo II). Foram usados os mesmos critérios de

Donadson (ver tabela 5) para avaliar a melhora pós-tratamento. O grupo que recebeu corticosteróides orais foi tratado com prednisona (70-80 mg nas 2 primeiras semanas com redução sucessiva por 5-6 meses). O grupo que recebeu os corticosteróides peribulbares foi tratado com acetato de metilprednisolona (14 injeções, em ambas as órbitas, em uma dosagem de 40 mg, a intervalos de 20-30 dias, durante 9 meses). A cobalto-terapia orbitária foi dosada em 2000 rads, em cada órbita, ao longo de 10 dias. Dos 36 pacientes do grupo I, 35 (97%) melhoraram. Dos 44 pacientes do grupo II, 35 (79%) pacientes melhoraram. A distribuição dos dois grupos foi: 25% excelente resultado, 55% resultado leve e 20% sem resposta. A conclusão do trabalho foi que os corticosteróides peribulbares associados à cobalto-terapia orbitária foram mais eficazes que o uso de corticosteróides orais isolados.

MARCOCCI (1987), em uma continuação do estudo de Pinchera, reconheceu os efeitos benéficos da associação de esteróides sistêmicos com radioterapia orbitária para o tratamento da OG. Devido aos efeitos indesejados dos esteróides sistêmicos, os autores substituíram os esteróides sistêmicos por corticosteróides peribulbares. Foi feito um estudo com 44 pacientes com OG em atividade que receberam 2000 rads de cobalto-terapia, em cada órbita, e 14 injeções de metilprednisolona, em cada órbita, com uma freqüência de 20-30 dias. A resposta ao tratamento foi avaliada pelo escore numérico (índice oftalmológico: Tabela 5) e a avaliação clínica. Do total de pacientes, 11 (25%) tiveram excelente resposta, 24 (55%) resposta média e 9 (20%) não melhoraram. A conclusão foi que os 35 pacientes que melhoraram tiveram recuperação somente da inflamação das partes moles. Nos 9 pacientes que não apresentaram melhora foi diagnosticado neuropatia óptica. A melhora da proptose, lesão corneana e comprometimento muscular foi

confirmada em 39%, 50% e 31% dos pacientes, respectivamente. Não foram observados efeitos colaterais.

EBNER et al. (2004) publicaram um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, do qual participou a autora desta dissertação, a via periocular ou peribulbar foi utilizada para a injeção de triancinolona de depósito para tratar pacientes com OG moderada. O objetivo foi avaliar a eficácia dos corticosteróides peribulbares no tratamento do comprometimento muscular da oftalmopatia de Graves e os efeitos adversos locais e sistêmicos do tratamento. Os parâmetros utilizados para avaliar a eficácia do tratamento foram a melhora da diplopia e a redução do tamanho dos músculos extra-oculares avaliados por TC. Os critérios de exclusão foram: o tratamento prévio da oftalmopatia de qualquer tipo, a presença de neuropatia óptica compressiva, a ausência de diplopia e as contra-indicações gerais para uso de corticosteróides. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: GI (composto de 25 pacientes submetidos ao tratamento) e GII (grupo controle - 20 pacientes). Os parâmetros considerados foram: a pressão intra-ocular, a pressão arterial sistólica e diastólica e o peso. Os exames de laboratórios solicitados foram: glicemia, cortisol urinário e plasmático e calcemia. A quantidade injetada foi de 20 mg de acetato de triancinolona por semana aplicada com agulha 27G no quadrante ínfero lateral de cada órbita. Quando comparados os resultados entre os pacientes tratados e os não tratados na semana 10 e 24, o grupo tratado melhorou a performance da motilidade ocular assim como reduziu o volume dos músculos extra-oculares medidos na TC. Não foi observada alteração local (pressão intra-ocular, mudanças na acuidade visual, exoftalmia) ou geral (variações de peso, tensão arterial ou parâmetros laboratoriais). Os autores da referida pesquisa sugeriram um estudo com maior número de pacientes para confirmar os achados publicados.

2. JUSTIFICATIVA

Da revisão apresentada, observa-se que não existe um tratamento definido para a OG em atividade, pois a doença apresenta muitas variantes, estágios e parâmetros oftalmológicos e sistêmicos a serem considerados e as propostas terapêuticas testadas são muito variadas. Chama a atenção o fato de que na maioria dos estudos anteriormente citados os pacientes ao serem incluídos apresentavam função tireoidiana normal por curto período e não há informação quanto à ocorrência de hipo ou hipertireoidismo no seguimento.

Os tratamentos considerados padrão-ouro, corticosteróides sistêmicos e a radioterapia orbitária apresentam, remissões da inflamação por volta do 60-70% na maioria dos estudos publicados. Quando associados, os resultados aumentam para 80%. Entretanto, os corticosteróides apresentam inúmeros efeitos indesejados sistêmicos que inviabilizam seu uso prolongado. Os pacientes devem ser hospitalizados ou utilizar o sistema de hospital-dia, nem sempre acessível. Devem ser realizados exames de glicemia, avaliação da presença de possíveis úlceras do aparelho digestivo, presença de possíveis focos de tuberculose e densitometria óssea. Já a radioterapia orbitária não está disponível a todos os pacientes e estaria contra-indicada em pacientes diabéticos pelo risco de desenvolver ou piorar a retinopatia diabética.

Os corticóides peribulbares foram utilizados por diferentes autores, com bons resultados. Associados com EBNER et al., (2004) demonstramos que não houve impacto sistêmico quando corticóides peribulbares foram utilizados (sobre glicemia, cortisol urinário e plasmático, calcemia, peso e tensão arterial). Os dados do estudo permitem concluir que para pacientes diabéticos, como os efeitos da radioterapia

poderiam ser deletérios para a retina e os corticosteróides sistêmicos para o controle metabólico, a alternativa de uso dos corticosteróides retro-bulbares sempre deveria ser cogitada. Como o percentual de pacientes diabéticos na população não é desprezível (10 a 20%), esta alternativa deveria ser melhor avaliada. Neste estudo, no entanto, poucos parâmetros oftalmológicos foram avaliados: somente a motilidade ocular.

As modificações propostas em relação ao trabalho anteriormente realizado (EBNER, 2004) foram 2:

1°- aplicação do corticóide peribulbar em 2 pontos já amplamente utilizados em anestesia oftalmológica (ESCOBAR VASQUEZ et al. 2002, HUSTEAD et al. 1994) ;

2°- além da motilidade ocular, foi ampliada a avaliação de outros itens inflamatórios descritos no escore CASm.

3. OBJETIVOS:

Assim, com base na revisão bibliográfica apresentada, foi desenhado o presente estudo que tem a intenção de avaliar a eficácia do uso da via peribulbar para a aplicação de corticosteróides de depósito no tratamento de pacientes com OG, eutireoideos por 6 meses e com função tireoidiana estável também por 6 meses, no seguimento. A atividade da doença oftalmológica foi medida através do escore CASm e a gravidade avaliada pelos parâmetros sugeridos pelo Mouritz em 2002 e logo adotados pelo grupo EUGOGO.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABAIKHAIL, S.; Dóí, S.; Shoumer, K.; The use of corticosteroids versus other treatments for Graves' ophthalmopathy: A quantitative evaluation. *Med Sci Monit*, 2003; 9(11):CR477-483.
2. ALLAHABADIA, A.; et al. MHC class II region, CTLA4 gene, and ophthalmopathy in patients with Graves' disease. *Lancet* 2001; 358:984-985.
3. ALLEN, C.; Stetz, D.; Roman, et al. Prevalence and Clinical Associations of Intraocular Pressure Changes in Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:183-7.
4. BAHN, R.S.; Gorman, C.A. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1987. 16; 391-407.
5. BAHN, R.S.; Gorman, C.A.; Johnson, C.M.; Smith, T.J.; Presence of antibodies in the sera of patients with Graves' disease recognizing a 23 kilodalton fibroblast protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 622-8.
6. BAHN, R.S.; Heufelder, A.E.; Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1468-75.
7. BARTALENA, L.; Marcocci, C.; Chiovato, L.; Laddaga, M.; Lepri, G.; Andreani, D.; Cavallaci, G.; Baschieri, L.; Pinchera A . Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983 Jun; 56(6): 1139-44.
8. BARTALENA, L.; Martino, E.; Marcocci, C.; et al. More on smoking habits and Graves' Ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 1989; 12:733-7.
9. BARTALENA, L.; Marcocci, C.; Bogazzi, F.; et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 1989; 321:1349-1352.
10. BARTALENA, L. et al. Orbital decompression for severe Graves' ophthalmopathy. Results of a three-wall operative technique. *J. Neurosurg. Sci.* 1989. 33:323.
11. BARTALENA, L.; Marcocci, C.; Tanda, M.L.; et al. Cigarette smoking and

- treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129:632-635.
12. BARTALENA, L.; Pinchera, A.; Marcocci, C.; Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspective. *Endocrine Review* 2000; 21:168-199.
 13. BARTALENA, L.; Marcocci, C.; Pinchera, C. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease ?. *European Journal of Endocrinology* 2002; 146:457-461.
 14. BARTALENA, L.; Marcocci, C.; Gorman, C.A.; Wiersinga, W.M.; Pinchera, A. Orbital radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: useful or useless? Safe or dangerous? *J. Endocrinol Invest.* 2003 Jan; 26(1):5-16
 15. BARTALENA, L. Glucocorticoids for Graves' Ophthalmopathy: how and when? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90: 5497-99.
 16. BARTLEY, G.B.; Fatourechi, V.; Kadrmas, E.F.; et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:511-7.
 17. BARTLEY, G.B.; Gorman. Perspective. Diagnostic criteria for Graves' Ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 1995. 119:792-795.
 18. BARTLEY, G.B.; Fatourechi, V.; Kadrmas, E.F.; et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:284-90.
 19. BARTLEY, G.B.; Fatourechi, V.; Kadrmas, E.F.; et al. Cronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121:426.
 20. BASCHIERI, L.; Antonelli, A.; Nardi, S.; Alberti, B.; Lepri, A.; Canapicchi. R.; and Fallahi P. Intravenous Immunoglobulin versus Corticosteroid in Treatment of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 1997. Vol. 7, N° 4: 579- 585.
 21. BERKE, R.N. A modified Krönlein operation. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1953; 51:193-231.
 22. BOUZAS, E. A.; Karadimas, P.; Mastorakos, G. Koutras, D. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 2000. vol. 129, N° 5: 618-622.
 23. BURCH, H.B.; Wartofsky, L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14:747.

24. DANESH-MAYER, H.; Savino, P.; Derano, V. et al. Intraocular Pressure Changes after treatment for Graves' Orbitopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:145-150.
25. DAVIES, T. & LARSEN, R. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th. Edition. Boston: Sander, 2002. chap.11. p. 374-393.
26. DEGROOT, L.; Manglabruks, A.; McCormick, M. Comparison of RA131I treatment protocols for Graves' disease. *Journal of Endocrinological Investigation* 1990; 13:111-118.
27. DICKINSON, A.J.; Perros, P. Controversies in the clinical evaluation of active Thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol*. 2001. 55:283-303.
28. DONALDSON, S.S.; Bagshaw, M.; Kriss, J. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37:276-285.
29. DONG, Q.; Ludgate, M.; Vassart, G. Cloning and Sequencing of A Novel 64-kDa Autoantigen Recognized By Patients With Autoimmune Thyroid-Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72:1375-81.
30. EBNER, R.; Devoto, M. H.; Weil, D.; Bordaberry, M.; Mir, C.; Martinez, H.; Bonelli, L.; Niepomniscze, H. Tratamiento de la Oftalmopatia asociada a distiroidismo con triancinolona periorcular. *Arch. Ofalmol. B .Aires* 2000; 55-65.
31. EBNER, R.; Devoto, M. H.; Weil, D.; Bordaberry, M.; Mir, C.; Martinez, H.; Bonelli, L.; Niepomniscze, H. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periorcular injections of triancinolona. *British Journal of oftalmology* 2004; 88:1380-1386.
32. ESCOBAR VÁSQUEZ, C.; Vechio Macuco, M.; Bedin, A.; Almeida Couto de Castro, R. Comparação da qualidade do bloqueio oftálmico periconal com ropivacaína a 1% e 0,75% com punção nos pontos infraorbitário latera e medial da órbita. *Rev. Bras Anesthesiol* 2002; 52(6): 681:688.
33. FELDON, S.; Weiner, J. Clinical significance of extraocular muscle volumes in Graves' Ophthalmopathy. A quantitative computed tomography study. 1982. *Arch Ophthalmol* 100:1266-1269.

34. FELDON, S.E. Graves' ophthalmopathy: is it really thyroid disease? (editorial). *Arch Intern Med.* 1990; 150:948-50.
35. FLEDELIUS, H.C.; Stubgaard, M. Changes in eye position during growth and adult life as based on exophthalmometry, interpupillary distance and orbital distance measurement. *Acta Ophthalmol* 64: 481-6. 1986.
36. FRECKER, M.; Stenszky, V.; Balazs, C.; et al. Genetic factors in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 472-85.
37. FRECKER, M.; Mercer, G.; Skanes, V.M.; et al. Major histocompatibility complex (MHC) factors predisposing to and protecting against Graves' eye disease. *Autoimmunity* 1988; 1: 307-15.
38. GAMBLIN, T.G.; Harpen, D.G.; Galentine, P.; et al. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease-evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *N Eng J Med* 1983; 308:420-4.
39. GAMBLIN, T.G.; Galentine, P.; Chernow, B.; Smallridge, R.; Eil, Ch. Evidence of extraocular muscle restriction in autoimmune thyroid disease. 1985. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61:167-171.
40. GARRITY, J.; Fatourech, V.; Bergstralh, E.; Bartley, G.; Beatty, Ch.; DeSanto, L.; Gorman, C. Results of Transantral Orbital Decompression in 428 Patients with Severe Graves' Ophthalmopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1993. 116:533-547.
41. GOODALL K. L.; Jackson, A.; et al. Enlargement of the Tensor Intermuscularis Muscle in Graves' Ophthalmopathy. A computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 1286-1289.
42. GOLDBERG, M. Complications of anesthesia for ocular surgery. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006; 19(2): 293-307.
43. GORMAN, C.A.; Garrity. J. A.; Fatourech, V.; Bahn, R.; Petersen, I.; Stafford, S.; Earle, J.; Forbes, G.; Kline, R.; Bergstralh, E.; Offord, K.; Rademacher, D.; Stanley, N.; Bartley, G. A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Orbital Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108:1523-1534.

44. GRAVES, R.J. 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.
45. HAGG, E.; Asplund, K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *British Medical Journal* 1987; 295:634-635.
46. HALLIN, H.; Feldon, S. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *British Journal of Ophthalmology*. 1988a; 72: 674-677.
47. HALLIN, H.; Feldon, S.; Luttrell, J. Graves' ophthalmopathy:II. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 1988b, 72:678-682.
48. HALLIN, H.; Feldon, S.; Luttrell, J. Graves' ophthalmopathy:III. Effect of transantral orbital decompression on optic neuropathy. *British Journal of Ophthalmology*. 1988c, 72: 683-687
49. HAMILTON, R.D.; Mayberry, W.E.; McConahey, W.M.; Hanson, K.C. Ophthalmopathy of Graves' disease: a comparison between patients treated surgically and patients treated with radioiodine. *Mayo Clin. Proc.* 1967; 42:812-8
50. HEUFELDER, A.E.; Wenzel, B.E. Scriba, P.C. Antigen receptor variable region repertoires expressed by T cell infiltrating thyroid, retroorbital and pretibial tissue in Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 3733.
51. HEUFELDER, A.E.; Weetman, A.P.; Ludgate, M.; Bahn, R.S. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. In: Prummel MF, Wiersinga WM, eds. *Recent Developments in Graves' Ophthalmopathy*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 15-37.
52. HIROOKA, K.; Shiraga, F.; Tanaka, S.; Baba, T.; Mandai, H. Risk factors for elevated intraocular pressure after trans-tenon retrobulbar injections of triamcinolone. *Jpn J Ophthalmol* 50(3):235-8; 2006.
53. HUDSON, H.L.; Levin, L.; Feldon, S.E. Graves' exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology* 1991; 98:1495-9.

54. HUSTEAD, R.F.; Hamilton, R.C.; Loken, R.G.; Periocular local anesthesia: medial orbital as an alternative to superior nasal injection. *J Cataract Refrac Surg* 1994; 20:197-201.
55. LIUNGGREN, Jan-Gustaf. Swedish journal *Läkartidningen* (1983; No 32-33)
56. JONAS, J.B.; Degenring, R.F.; Kreissig, I.; Akkoyun, I.; Kampeter, B.A. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 112(4): 593-8; 2005.
57. JONAS, J.B. Intravitreal triamcinolone acetonido: a change in paradigm. *Ophthalmic Res.* 38(4):218-45; 2006.
58. JONES, R.; Rhee, D.J. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 17(2): 163-7; 2006.
59. KAHALY, G.; SCHREZENMEIR, J.; KRAUSE, U.; SCHWEIKERT, B.; MEUER, S.; MULLER, M.; DENNEBAUM, R.; BEYER, J. Ciclosporin and prednisona v. prednisona in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur. J. Clin. Invest.* 1986; 16(5):415-22.
60. KAHALY, G.J.; Pitz, S.; Hommel, G.; Dittmar, M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90: 5234-40.
61. KONSTANTOPOULOS, A.; Williams, C.P.; Newsom, R.S.; Luff, A.J. Ocular morbidity associated with intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 19; 2006.
62. LONG J.C. and Ellis G.D. Temporal decompression of the orbit for thyroid exophthalmos. *Am J. Ophthalmol.* 1966. 62:1089.
63. LUDGATE, M.; Baker, G. Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease. *Clin Exp Immunol* 2002; 127:193-198.
64. MACCHIA, P.E.; Bagattini, M.; Lupoli, G.; Vitale, M.; Vitale, G.; Fenzi, G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J. Endocrinol. Invest.* 2001; 24(3):152-8.
65. MARCOCCI, C.; Bartalena, L.; Bogazzi, F. et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinologica* 1989; 120: 473-478.

66. MARCOCCI, C.; Bartalena, L.; Bogazzi, F.; Bruno-Bossi, G.; Lepri, A.; Pinchera, A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J. Endocrinol. Invest.* 1991; 14(10):853-60.
67. MARCOCCI, C. 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: 3562-67.
68. MARINÒ, M.; Morabito, E.; Brunetto, M.R.; Bartalena, L.; Pinchera, A.; Marcocci, C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004. 14: 403-406.
69. McCOOL, J.; NAFFZIGER, H. The pathologic changes in the orbit in progressive exophthalmos, with special reference to alterations in the extra-ocular muscles and the optic Discs. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1932; 30:103-124.
70. McKENZIE, J.M. Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. *Physiol. Rev.* 1968;48:252-310.
71. MIGLIORI, M.E.; Gladstone, G.J. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(4):438-42.
72. MOURITS, M.; Prummel, M.; Wiersinga, W.; Koornneef, L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol.* 1997;47(1):9-14.
73. NAFFZIGER, Howard. Progressive Exoftalmia following thyroidectomy its pathology and treatment. *Ann Surg* 1931; 94 (4): 582-86.
74. OLIVARI, N. Transoalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat. Experience with 147 operations over 5 years. *Plast. Reconstr. Surg.* 1991. 87-627.
75. OHTSUKA, K. et al. Effect of High-dose intravenous Steroid Pulse Therapy Followed by 3-Month Oral Steroid Therapy for Graves' Ophthalmopathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2002; 46:563-567.

76. PARRY, C.H. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitations of the heart. *Elements of Pathology and Therapeutics*. 2: 111-128. 1825. Reprinted in *Medical Classics*, 1940, 5:8-30.
77. PEIXOTO, M.C.; Coeli, C.M.; Vaisman, M. Evaluation of the medical treatment of Graves' disease (GD). *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2005; 49(3): 410-9.
78. PERROS, P.; Crombie, A.L.; Matthews, J.N.S.; Kendall-Taylor, P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 367-372.
79. PERROS, P.; Kendall-Taylor, P. Thyroid-Associated Ophthalmopathy – Pathogenesis and clinical management. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995; 9:115-35.
80. PERROS, et al, *Clinical Endocrinol.* 1995; 42:45-50,.
81. PFEILSCHIFTER, J.; Ziegel, R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs. lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology* 1996; 45:477-481.
82. PINCHERA, A.; Wiersinga, W.; Glinoe, D. et al. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992. 2: 235-236.
83. PRIETO-DÍAZ, J.; Souza-Dias, C. *Estrabismo*. 5º ed. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas, 2005.
84. PRUMMEL, M.F.; Wiersinga, W.M. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-482.
85. PRUMMEL, M.F.; Mourits, M.; Blank, L.; Berghout, A.; Koornneef, L.; Wiersinga, W.M. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342:949-54.
86. RODRIGUEZ-COLEMAN, H.; Spaide, R. Ocular complications of needle perforations during retrobulbar and peribulbar injections. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14: 573-9.
87. ROSEN, C.E.; Burde, R.M. Pathophysiology and etiology of Graves' ophthalmopathy. In: Falk SA, editor. *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radio-therapy*. New York: Raven Press, 1990:255-63.

88. SALVI, M.; Zhang, Z-G.; Haegert, D.; Wall, J. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 70:89.
89. SCHAEFER, U.; Hesselmann, S.; Micke, O.; Schueller, P.; Bruns, F.; Palma, C. and Willich, N. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' Ophthalmopathy. 2002 *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 52, N° I, pp. 192-197.
90. SEGNI, M.; Bartley, G.; Garrity, J. Comparability of Proptosis measurement by different technics. *Am. J. Ophthalmol.* 2002. 133:813-18.
91. STENSZKY, V.; Kozma, L.; Balazs, C.; et al. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61:735-40.
92. STRANC, M.; West, M. A four-wall orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *J Neuro-surg.* 1988, 68:671.
93. TALLSTEDT, L.; Lundell, G.; Topping, O.; et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326:1733-8.
94. TROBE, J.; Glaser, J.; Laflamme, P. Dysthyroid Optic Neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96:1199-1209.
95. TROKEL, S.; Jakobiec, F. Correlation of CT Scanning and Pathologic Features of Ophthalmic Graves' Disease. *Ophthalmology* 1981; 88:553-564.
96. TROTT, K.; Kamprad, F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 1999. 51:197-203.
97. TSUJINO, K.; Hirota, S.; Hagiwara, M.; Fukada, S.; Takada, Y.; Hishikawa, Y.; Kono, M.; Abe, M. Clinical outcomes of Orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2000. vol. 48, N°3, pp857-864.
98. TUNBRIDGE, W.M.G.; Evered, D.C.; Hall, R.; et al. The spectrum of thyroid disease in a community. *Clin. Endocrinol* 1977; 7:483-93.
99. UTIGER, R.D. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. Med.* 1992; 326: 1772-73.

100. VALYASEVI, R.W.; et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol* 1999; 84:2557-2562.
101. VANDERPUMP, M.P.; Tunbridge, W.M.G.; French, J.M.; et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a 20-years follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
102. von BASEDOW, K.A. Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschrift für die gesammte Heilkunde*, Berlin, 1840, 6:197-204; 220-228. *Classic Descriptions of Disease*. Springfield C.C. Thomas, 1932; 2nd edition, 1939; 3rd edition, 1945.
103. WALL, J.R.; Salvi, M.; Bernard, N.F.; et al. Thyroid-associated ophthalmopathy- a model for the association of organ-specific autoimmune disorder. *Immunol. Today* 1991; 12:50.
104. WALLER, R.R.; Jacobson, D.H. Endocrine ophthalmopathy: differential diagnosis. In: Gorman C.A.; Waller, R.R.; Dyer, J.A.; editors. *The eye and orbit in thyroid disease*. New York: Raven Press, 1984:213-9.
105. WEETMAN, A.P.; Cohen, S.; Gatter, K.C.; et al. Immunohistochemical analysis of the retrobulbar tissues in Graves' ophthalmopathy. *Clin. Exp. Immunol.* 1989; 75:222.
106. WERNER, S.C. Euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease; their responses to L-triiodothyronine and thyrotropin. *Am. J. Med.* 1955; 18:608.
107. WIERSINGA, W.M. Preventing Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338:121-2.
108. WIERSINGA, W.M.; Bartalena, L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12(10):855-60.
109. WIERSINGA, W.M.; Prummel, . Graves ophthalmopathy: a racional approach to treatment. *TRENDS in Endocrinology& Metabolism.* 2002; 13 (7): 280-287.
110. WIERSINGA, W.M.; Perros, P.; Kahaly, G.J.; Mourits, M.P.; Baldeschi, L.; Boboridis, K.; Boschi, A.; Dickinson, A.J.; Kendall-Taylor, p.; Krassas, G.E.; LANE, C.M.; Lazarus, J.H.; Marcocci, C.; Marino, M.; Nardi, M.; Neoh, C.; Orgiazzi, J.; Pinchera, A.; Pitz, S.; Prummel, M.F.; Sartini, M.S.; Stahl, M.; von

- Arx, G. 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.
111. WIERSINGA, W.; Drexhage, H.; WEETMAN, A. The Thyroid and Autoimmunity. (Program abstract in: www.eugogo.org) In: Merck European Thyroid Symposium. Noordwijk, NL, June 15-18, 2006. Access in: 01 Dec. 2006.
112. WRIGHT, J.E. Proptose. *Ann. R. Coll. Surg.* 1970; 47: 323-34.
113. YAMADA, M; Li Wu, A.; Wall, J. Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Clinical Features, Pathogenesis, and Management. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2000; 37(6):523-549.
114. <http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm/Graves'Disease: Complications>. Acessado em 31/05/07 às 20:00 h.

ANEXO: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**OFTALMOPATIA DE GRAVES**

NOME: _____ IDADE: _____

PRONTUÁRIO: _____ SEXO: 1. MASCULINO 2. FEMININO

ANTECEDENTES PESSOAIS

HIPERTIROIDISMO: 1. SIM 2. NÃO

HIPOTIROIDISMO: 1. SIM 2. NÃO

EUTIROIDISMO: 1. SIM 2. NÃO

TIROIDITIS: 1. SIM 2. NAO

USO DE I 131: 1. SIM 2. NÃO

FUMA: 1. SIM 2. NAO

USO DE MEDICAMENTOS: 1. SIM 2. NÃO QUAIS: _____

OUTROS: _____

MOTIVO DA CONSULTA

1. DOR OCULAR: 1.1 SIM 1.2 NÃO

2. VERMELHIDAO : 2.1 SIM 2.2 NÃO

3. HIPEREMIA: 3.1 SIM 3.2 NÃO

4. EDEMA PALPEBRAL: 4.1SIM 4.2 NÃO

5. EDEMA DE CARÚNCULA: 5.1SIM 5.2 NÃO

6.QUEMOSE: 6.1 SIM 6.2 NÃO

7.EXOFTALMOS: 7.1 SIM 7.2 NÃO

8.DIPLOPIA: 8.1 SIM 8.2 NÃO

9. DIMINUIÇÃO DE AV. 9.1 SIM 9.2 NÃO

EXAME OFTALMOLÓGICO

DATA: ___ / ___ / ___

AV OD: _____ OE: _____

BIO: _____ Fenda: OD: _____ OE: _____

PIO (PPO) OD: ___ mm Hg OE: ___ mm Hg PIO (UP) OD: ___ mm Hg OE: ___ mm Hg

RFM: OD: 1. PRESENTE 2. AUSENTE OE: 1. PRESENTE 2. AUSENTE

TESTE DAS CORES: OD: _____ OE: _____

EXOFTALMOMETRIA: OD: _____ mm OE: _____ mm (distância inter-cantal ___ mm)

FO: 1. AUSÊNICA DE EDEMA DE PAPILA

2. PAPILA COM BORDOS POUCO NÍTIDOS

3. EDEMA DE PAPILA FRANCO

4. OUTROS ACHADOS _____

CAMPO VISUAL () 30.2 () 24.2

DATA: ___ / ___ / ___

OD: _____ OE: _____

NEUROIMAGEM () RM () TC

DATA: ___ / ___ / ___

1. NORMAL 2. ALTERADO: _____

TESTES DE LABORATORIO

DATA: ___ / ___ / ___

HEMOGRAMA:

GLICEMIA:

CALCEMIA:

T3:

T4 livre:

TSH:

TRAB:

Repeated Peribulbar Injections of Triamcinolone Acetonide: a successful and safe treatment for moderate to severe Graves' Ophthalmopathy

Marcela Bordaberry, MD*
Daniela L. Marques, MD*
Julio C. Pereira-Lima, PhD**
Italo M. Marcon, PhD*
Helena Schmid, PhD**

***Ophthalmology Department, Santa Casa Hospital of Porto Alegre, Brazil**

****Medicine I. Department, Santa Casa Hospital of Porto Alegre, Brazil**

Corresponding Author:

Marcela Bordaberry

Andradas St. 1711 #501, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/Fax: 55 51 30612771

Email: mbordaberry@hotmail.com

ABSTRACT

Purpose: In this study, we aim to evaluate the efficacy of peribulbar triamcinolone injections to treat inflammatory signs of Grave's Ophthalmopathy (GO) in patients with moderate to severe GO and associated optic neuropathy (ON).

Methodology: twenty-one patients with active GO (Clinical Activity Score-CAS ≥ 4) and systemic thyroid disease under control were enrolled in this prospective pilot study. Four doses of 20 mg of peribulbar triamcinolone acetonide were injected in each orbit (42 eyes) with a 2-week interval between each dose. Ophthalmologic examination including Clinical Activity Score (CAS) evaluation, visual field, computer tomography (CT scan) and digital photography were performed before and after treatment. **Results:** 21 patients (11 with moderate GO and 10 severe GO and ON) participated in this study and were followed for at least 14 months. Initial mean CAS was 6.38 ± 1.49 , which dropped to 1.8 ± 1.12 after 6-month treatment ($p=0,01$; mean difference of 4.57 ± 1.56 , range: 1-8 score points). Optic neuropathy (ON) was diagnosed in 10 patients. Of these, 66% improved with peribulbar triamcinolone exclusively. A transitory intra-ocular pressure (IOP) increase in two patients was controlled with topical medication.

Conclusion: Peribulbar triamcinolone injections reduce the inflammatory signs of moderate GO, as measured by CAS, and also could be used as an alternative treatment for ON. Randomized clinical trials are needed to compare the results of triamcinolone peribulbar injections with other treatment modalities.

KEY-WORDS: Graves' Ophthalmopathy, Peribulbar triamcinolone acetonide, Optic Neuropathy, Clinical Activity Score.

WORD COUNT: 216

INTRODUCTION

Graves' disease is a chronic autoimmune condition that affects the thyroid gland, the eyes, and the skin. Thyroidopathy usually presents as diffuse goiter with hyperthyroidism. GO is the ocular inflammatory disease, which accompanies thyrotoxicosis in about 40-50% of Graves' patients. Different factors influence the development of the GO (i.e. older age, male sex and tabagism), and its severity is not related to the severity of thyrotoxicosis. GO may even be present in patients with normal thyroid function and also as hypothyroidism (Allahabadia et al. 2001).

Orbital fibroblast proliferation causes increased secretions and accumulation of glycosaminoglycan, which results in swelling of the orbital muscle and fat tissue. This is the basic immunopathogenic process that characterizes the disease (Campbell et al. 1989, Ohtsuka et al. 1999, Wiersinga et al. 2002). The inflammatory process in the orbit affects muscles, connective and adipose tissues in different degrees, contributing to the variable clinical presentation of the disease (Kahaly et al. 1994).

CAS as modified by *ad hoc* classification, is used in the screening for active GO in patients with Graves' disease. It is based on the four standard signs of inflammation (pain, redness, swelling, and impaired function) and consists of ten clinical items related to GO (pain with movement, pain at rest, eyelid redness, conjunctival hyperemia, eyelid swelling, chemosis, caruncle oedema, proptosis, diplopia and visual acuity decrease). This score is highly predictive of active GO, and patients with 4 or more items (points) have benefited from immunosuppressive therapy (Mourits et al. 1989, Mourits et al. 1997).

Imunosuppressive treatment for active orbital disease consists of steroids, orbital radiation and immunosuppressive drugs such as ciclosporine or immunoglobulins. Oral or intravenous steroids, according to disease severity, are the most popular treatments. Steroids and adjuvant orbital radiotherapy, showed to be more effective than each one isolated. Both treatment modalities have shown different side effects. Optic neuropathy (ON) may be treated with intravenous pulso-therapy, orbital irradiation, orbital decompression or a combination of the three, with an improvement of around 70-90% (Wiersinga et al. 2002, Ben Simon et al. 2006).

Triamcinolone, in a depot steroid formulation, is largely employed, intra-vitreous, sub-tenon or sub-conjunctival by ophthalmologists to treat different inflammatory conditions. Previous studies have reported improvement of GO with orbital injections of methylprednisolone and triamcinolone (Gebertt et al. 1961, Thomas 1984, Marcocci et al. 1987, Ebner et al. 2004, Goldberg et al. 2004, Jonas et al. 2006). However the resolution of inflammatory signs measured by CAS or its use in the treatment of ON have not yet been described.

In this study, we aim to evaluate the use of repeated peribulbar triamcinolone injections in the treatment of inflammatory features of moderate to severe GO, using CAS and ophthalmological examination as disease parameters.

PATIENTS AND METHODS

Patients

232 patients with Graves' Disease were evaluated between 2003 and 2005, using a modified CAS (Table 1) (Mourits et al. 1989, Mourits et al. 1997). Of them, twenty-one patients fit the inclusion criteria, i.e.: moderate to severe GO with $CAS \geq 4$, stable thyroid disease, age 18 or older, absence of other systemic diseases such as diabetes, cancer or tuberculosis, and agree to participate in the study. This study has been approved by the hospital ethics committee.

Methods

Ophthalmologic Examination and CAS analysis

The patients were evaluated pre and post-treatment with the study protocol (clinical score measures, ophthalmic examination, perimeter automated visual field (Humphrey (30.2)) and non-contrasted orbital CT scan.

Ophthalmologic examination included best corrected visual acuity (BCVA) for distance and near, intra-ocular pressure (in primary and up position), color visual test using Ishihara color plates, pupilar reflexes, ocular motility, fundoscopy with indirect ophthalmoscope, and exophthalmometry. Proptosis was measured by the same Hertel exophthalmometer, visual acuity was measured with the Snellen chart in the same room and expressed in feet. Eye movement was measured by active motility (ductions and versions) and eye motility restriction was classified as present or absent.

CAS was applied according to Mourits et al., except for the ocular pain item (Mourits et al. 1989, Mourits et al. 1997), because in our experience, patients had difficulty in distinguishing pain at rest and pain with eye movement, CAS was modified, giving 1 point for pain- instead of 1 point for pain with movement and 1 point for pain at rest. Thus, in this study, the maximum score was 9 points, instead of 10 points in the original CAS (Table 1) (Mourits et al. 1989, Mourits et al. 1997).

The score was divided into three components for analysis: inflammatory symptoms (pain, palpebral redness, conjunctival hyperemia, chemosis, palpebral oedema and caruncle oedema - 6 score points), motility impairment (diplopia and exophthalmos - 2 score points) and visual acuity (blurred vision - 1 score point).

Moderate GO was considered in patients with active ophthalmopathy ($CAS \geq 4$), recent motility impairment (diplopia) with muscle enlargement documented by CT scan with or without increase of proptose, as well as increase of proptose alone. Severe GO was classified as a sight-threatening disease (ON or corneal ulceration diagnosed by ophthalmologic examination).

(table 1)

Treatment

The 21 patients received four doses of 20 mg of peribulbar triamcinolone acetate at a 2-week interval between doses. The injections were made using 0.5mL of a 40mg/mL triamcinolone acetate solution (Acetato de Triamcinolona, Ophthalmos®, Porto Alegre, RS, Brasil) applied to both orbits at the inferolateral and superomedial quadrants, under topical anesthesia (Ebner et al. 2004).

Follow-up

During the follow-up study, patients had periodic ophthalmic examinations. Complete exams were made pre and post-treatment and whenever necessary. Thyroid medication, controlled by our Endocrinology Department, was not changed during the study period. Patients were followed for an average of 14 months. Final examination was made at 6 and 12 months after treatment finished by the same ophthalmologist (M.B.). Patients in which, after one-month of treatment, persisted signs of ON despite local steroid treatment (i.e., decrease of BCVA or impairment in visual field), were referred to our Orbit and Oculoplastics Department for surgical orbital decompression.

Statistical analysis

Nominal variable analysis was performed using Pearson Chi-square test and numeric variable was compared using the Student t paired and independent tests. Statistical significance was considered for a p value less than 0.05 at a 95% confidence interval. The analyses were performed with SPSS program, version 10.1.

RESULTS

This series was composed for 21 patients: 17 women and 4 men, with mean age of 50 ± 13.4 years (ranging from 23 to 81 years old). Eleven patients were considered to have moderate disease and, 10 to have severe GO associated with ON.

Mean initial score was 6.38 ± 1.49 (median 6, range: 4 to 9). After treatment mean score dropped to 1.8 ± 1.12 (median 1, range: zero to 5). The mean score difference after treatment was 4.57 ± 1.56 (median 5) with a minimum change of 1 and a maximum of 8 points ($p=0,01$, CI 95%: 3.85-5.28). No patient had worsened the score during the study period (Table 2).

(Table 2)

Mean initial inflammatory score was 3.95 ± 1.43 , and the post-treatment was 0.76 ± 0.83 , a decreasing of 3.1 ± 1.43 points ($p=0.04$, CI 95% 2.53-3.84). Motility score presented mean initial scored 1.71 ± 0.46 and the final one final 0.76 ± 0.62 , lowering of 0.95 ± 0.74 points ($p=0.01$; CI 95% 0.61-1.28). Blurred vision was referred before treatment by 13 patients (61.9%) and after therapy by 6 patients (28.6%), ($p=0.03$). Objective improvement of visual acuity was also observed ($p=0.03$, **Table 3**).

(Table 3)

There were 6 patients (28.6%) that had previously been submitted to iodotherapy, and 6 were active smokers (28.6%). These factors were not associated, positive or negative, with the treatment response in this series (mean score lowering: $p=0.8$ and $p=0.38$, for iodotherapy and tabagism, respectively). Moderate and severe cases also had similar results, with same mean score lowering ($p=0.37$), mostly due to inflammatory symptoms improvement.

Additional treatment was necessary in 11 cases during the study follow-up period. Three patients were submitted to orbital decompression surgery for nonresponsive optic neuropathy. The other 8 patients were submitted to rehabilitation procedures: 5 patients received botulinum toxin A injections to resolve residual diplopia, 3 patients were submitted to strabismus surgery, and 2 were submitted to lid retraction surgery. This group of patients to whom required extra treatment had a mean score lowering of 3.9 ± 1.3 points, while those that did not require extra treatment had a mean lowering of 5.3 ± 1.56 points ($p=0.03$). This difference in score lowering was related to a higher initial inflammatory score in the group that did not require additional treatment ($p=0.02$) suggesting that other group could have different stage of inflammation with more fibrosis.

In this series, there were 2 patients (9.5%) with increase in IOP. Both cases were controlled with topical anti-glaucomatous drugs used for a 3-4 months period. Two elderly patients developed cataract during follow-up. Two patients required extra injections (2 and 3 injections) after 3 months of follow-up for relapsing symptoms and after that, they responded to the treatment without needed other therapies.

Results in Patients with Optic Neuropathy

Optic neuropathy was diagnosed in 17 eyes of 10 patients (Table 4).

One eye (patient # 10-OS - censored) had optic atrophy with poor visual acuity before treatment, being excluded from the analysis. Another eye (patient # 2-OD - censored) was also excluded because the patient denied surgical decompression procedure to resolve ON.

In the remaining 15 analyzed eyes: 10 (66%) had fully reversed optic neuropathy with peribulbar triamcinolone injections alone, 3 responded to associated decompressive surgery (# 1-OS, # 6-OU), and another 2 had partial improvement with surgery (# 7-OU).

This series achieved 86% (13 of 15 eyes) of success in treating ON, being just 3 patients submitted to surgical orbit decompression. The 66% (10 of 15 eyes) of the eyes with clinical ON, resolved with orbital steroids alone. Only 2 in 15 eyes had a partial response. No patient had worsened his or her visual acuity.

Figure 1 shows patient #5 and **figure 2** patient #10 (in Table 4).

(Table 4)

DISCUSSION

In this study, Triamcinolone peribulbar repeated injections has shown to be a safe and effective treatment modality for the inflammatory features of Graves' Ophthalmopathy. It has achieved success in controlling orbital inflammation, with resolution of soft-tissue signs, improving muscular function, reducing exophthalmos and diplopia, and even in the reversion of ON.

Recently, the European Group of Graves Ophthalmopathy (EUGOGO) recommended several parameters to assess therapeutics responses in these patients. According to the EUGOGO consensus, a therapeutic outstanding response should reflect a 2-points decrease in the CAS. This was observed in 20/21 (95%) of the patients evaluated in this series. An one-point reduction in soft tissue involvement was also considered outstanding, as occurred in all of our cases. A 2mm reduction in exophthalmos, was observed in 38% of our patients. A

diplopia improvement of at least one degree, as occurred in 65%. Finally, a visual function improvement (changes of best corrected visual acuity by ≥ 2 line on Snellen chart, or substantial colour vision change, or significant change of visual fields, or significant changes in optic disc appearance or (dis-)appearance of relative afferent pupillary defect) happened in 66% of our patients with peribulbar steroid injections.

In a previous case control study with 41 moderate GO patients with diplopia, Ebner et al. analyzed response to triamcinolone injections through perimetric measure of binocular area of vision and extra-ocular muscle thickness in orbit tomography. Both factors had a significant improvement in the treatment group. No effects were observed in glucose, calcium and cortisol serum levels, as well as in weight and arterial pressure. This study did not include patients with optic neuropathy and nor evaluated inflammatory items (Ebner et al. 2004).

Muscle oedema reduction, observed by Ebner et al., was directly measured through orbital muscle thickness on CT and binocular area of vision in perimetry. In our study, these findings were indirectly confirmed through clinical improvement of motility, diplopia and exophthalmos lowering (Ebner et al. 2004). Steroids reduce muscle and soft-tissue oedema, thus decreasing the optic nerve compression with consequent improvement of ON. However, these patients must be followed closely, so that in the absence of improvement, surgical orbit decompression can be promptly performed.

Triamcinolone injections have shown excellent results in the treatment of symptoms related to tissue inflammation - this is expected from a biological perspective, since steroids are powerful antiinflammatory drugs. The improvement of motility and ON might be achieved through reduction of tissue oedema, but the patient's (and doctor's!) expectations in relation to complete resolution of diplopia, exophthalmos and optic neuropathy must have some regards. Additional therapy is often necessary for residual motility disturbances. Despite the good results observed in this series, the treatment of ON with peribulbar triamcinolone injections should be employed after comparison to other treatment modalities in randomized clinical trials.

The most frequent side effect of triamcinolone ocular injections is IOP rising, but this tends to be transient and controlled in virtually all cases with topical medication. Orbital steroids have a smaller risk of inducing IOP rising than sub-tenon or intravitreal injections. Previous glaucoma history- personal or familial-, uveitis and young age seem to be related to

a higher risk of IOP rising with steroids use (Jonas et al. 2005, Jones et al. 2006, Jonas et al. 2006, Konstantopoulos et al. 2006, Hirooka et al. 2006).

One criticism that may be made to our study is that we modified the CAS. The original CAS comprises 10 possible points, and our score just 9, because we did not divide pain at rest or at movement. However, this modification strengthened our study, selecting more severe cases. For instance, patients who would have reached 4 points (minimum score for active disease), considering pain at rest and at movement as 2 points, may have been excluded from this study, since in our score they would have reached 3 points. Another criticism that could be argued against our study is the fact that we performed a uncontrolled case series. However, our results are similar to those described for orbital radiotherapy or oral/intravenous steroids for moderate GO in comparative studies (Donaldson et al. 1973, Bartalena et al. 1983, Marcocci et al. 1991, Baschieri et al. 1997, Tsujino et al. 2000, Bartalena et al. 2003, Bartalena et al. 2005, Kahaly et al. 2005). Nevertheless, the injection of poorly absorbable local steroids are known to have less side effect than oral steroids and, mainly, pulse therapy (Ebner et al. 2004). Moreover, our study included 10 cases (half of the patients) with ON, a patient group that is usually excluded from studies that evaluated nonsurgical treatment modalities for GO (Prummel et al. 1993, Gorman et al. 2001, Ebner et al. 2004).

In our study, peribulbar triamcinolone has shown benefits in terms of efficacy for moderate and severe GO that could be, at least, comparable to orbital radiotherapy or systemic steroids. However, this local therapy could be applied in outpatient ophthalmic units, is a low cost drug, easy to use and has no systemic side-effects.

In conclusion, peribulbar triamcinolone injections should be regarded as a treatment alternative for inflammatory features of moderate and severe GO, including ON. Multicentric randomized trials must be performed comparing this therapy with others, available well-known modality treatments.

References

1. Allahabadi A, Heward JM, Nithiyananthan R, Gibson SM, Reuser TT, Dodson PM, Franklyn JA, Gough SC (2001): MHC class II region, CTLA4 gene, and ophthalmopathy in patients with Graves' disease. *Lancet*; 358:984-985.
2. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallaci G, Baschieri L, Pinchera A (1983): Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 56(6):1139-44.
3. Bartalena L, Marcocci C, Gorman CA, Wiersinga WM, Pinchera A (2003): Orbital radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: useful or useless? Safe or dangerous? *J Endocrinol Invest* 26(1):5-16
4. Bartalena L (2005). Editorial: Glucocorticoids for Graves' Ophthalmopathy: How and When. *J Clin Endocrinol Metab* 90(9):5497-5499.
5. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R and Fallahi P (1997): Intravenous Immunoglobulin versus Corticosteroid in Treatment of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 7(4): 579- 585
6. Ben Simon GJ, Syed H, Douglas R, Schwartz R, Goldberg RA, McCann JD (2006): Clinical manifestations and treatment outcome of optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 37(4):284-90.
7. Campbell JC (1989): Immunology of Graves' Ophthalmopathy: retrobulbar histology and histochemistry. *Acta Endocrinol* 121: 9-16.
8. Cant JS (1970). The assessment and treatment of endocrine exophthalmos. *Proc Roy Soc Med* 63:783-6.
9. Della Casa F (1970): Zur Therapie des malignen Exophthalmus. *Ophthalmologica* 161:145-51.
10. Donaldson SS, Bagshaw M, Kriss J (1973): Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 37:276-285.

11. Ebner R, Devoto M, Weil D, Bordaberry M, Mir C et al. (2004): Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with peribulbar injections of triamcinolone. *Brit J Ophthalmol* 88:1380-1386.
12. Garber MI (1966): Methylprednisolone in the treatment of exophthalmos. *Lancet* 1:958-60.
13. Gebertt S (1961): Depot-methylprednisolone for subconjunctival and retrobulbar injections. *Lancet* 2:344-5.
14. Goldberg RA (2004). Editorial: Orbital steroid injections-the ugly sister. *British Journal of Ophthalmology*; 88:1359-60.
15. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn R, Petersen I, Stafford S, Earle J, Forbes G, Kline R, Bergstralh E, Offord K, Rademacher D, Stanley N, Bartley G (2001): A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Orbital Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy. *Ophthalmology* 108:1523-1534.
16. Hirooka K, Shiraga F, Tanaka S, Baba T, Mandai H (2006): Risk factors for elevated intraocular pressure after trans-tenon retrobulbar injections of triamcinolone. *Jpn J Ophthalmol* 50(3):235-8.
17. Ivy HK (1972): Medical approach to ophthalmopathy of Graves' disease. *Mayo Clin Proc* 47:980-5.
18. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kampeter BA (2005): Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 112(4):593-8.
19. Jonas JB (2006): Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in paradigm. *Ophthalmic Res* 38(4):218-45.
20. Jonas JB, Spandau U, Kampeter B, Vossmerbaeumer U, Hander B, Sauder G (2006): Repeated Intravitreal High-dosage Injections of Triamcinolone Acetonide for diffuse Diabetic Macular Oedema. *Ophthalmology* 113:800-804.
21. Jones R, Rhee DJ (2006): Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 17(2): 163-7.
22. Kahaly G (1994): Immunohistochemical Staining of retrobulbar adipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Immunology and Immunopathology* 73: 53-62.

23. Kahaly G, Pitz S, Hommel G, Dittmar M (2005): Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5234-40.
24. Konstantopoulos A, Williams CP, Newsom RS, Luff AJ (2006): Ocular morbidity associated with intravitreal triamcinolone acetonide. *Eye* 19.
25. Kramar P (1974): Management of eye changes of Graves' disease. *Surv Ophthalmol* 18:369-82.
26. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. (1987): Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 27:33-42.
27. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossi G, Lepri A, Pinchera A (1991): Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 14(10):853-60.
28. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, et al. (1989): Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Brit J Ophthalmol* 73:639-644.
29. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L (1997): Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 47:9-14.
30. Ohtsuka K & Hashimoto M (1999): ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy of Retrobulbar Tissue in Graves' Ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 128: 715-719.
31. Prummel MF, Mourits M, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM (1993): Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 342:949-54.
32. Thomas ID, Hart JK (1974): Retrobulbar repository corticosteroid therapy in thyroid ophthalmopathy. *Med J Aust* 2:484-7.
33. Trobe JD, Glaser JS, Laflamme P (1978): Dysthyroid optic neuropathy. Clinical profile and rationale of management. *Arch Ophthalmol* 96:1199-209.

34. Tsujino K, Hirota S, Hagiwara M, Fukada S, Takada Y, Hishikawa Y, Kono M, Abe M (2000): Clinical outcomes of Orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 48(3):857-864.
35. Wiersinga WM, Prummel MF (2002): Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 3(7):280-8.

Manuscript Central - Microsoft Internet Explorer

Arquivo Editar Exibir Favoritos Ferramentas Ajuda

Endereço <http://mc.manuscriptcentral.com/acta> Ir Links >>

Google halmologica scandinavica Search 361 blocked Options acta ophthalmologica >>

You are logged in as Ma

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Acta Ophthalmologica Scandinavica*.

Manuscript ID: ACTA-07-06-0456

Title: Repeated Peribulbar Injections of Triamcinolone Acetonide: a successful and safe treatment for moderate to severe Graves' Ophthalmopathy

Bordaberry, Marcela
Marques, Daniela

Authors: Pereira-Lima, Julio
Marcon, Italo
Schmid, Helena

Date Submitted: 16-Jun-2007

[Print](#) [Return to Dashboard](#)

Concluído Internet

Iniciar Manu... Brasil T... ADS Brasil T... Figure ... http://... 22:43

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)