

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição VI

Capítulo 6

OFTALMOPATIA TIROIDEANA: ESTUDOS CLÍNICOS DE TERAPIAS ORBITAIS

MATEUS DE LUCA¹
ANA JÚLIA RONCHI DA COSTA¹
MARIA LUÍSA TISCOSKI ANTUNES¹
BEATRIZ GIASSI ZANATTA²
VICTORIA BIZZI SCHVARTZAM²
MANUELA CARDOSO BIFF³
GAIA COSTA POU⁴
ANA MARIA SPILLERE MILIOLI⁵
LAYANE COLLING⁵
LUIZA JOAQUINA BOTTON REGINATTO⁵
GUILHERME FERREIRA DOS SANTOS⁵
GABRIELA CESAR DE BARROS ABRANTES⁶

1. Discente - Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).
2. Discente - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
3. Discente - Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).
4. Discente - Faculdade Ceres de Medicina (FACERES).
5. Discente - Universidade Franciscana (UFN).
6. Discente - Faculdade Nova Esperança (FAMENE).

Palavras-chave

Oftalmopatia Tireoidiana; Terapias Orbitais; Estudos Clínicos.

INTRODUÇÃO

A oftalmopatia tireoidiana (OT), também denominada orbitopatia da doença de Graves, constitui a manifestação extratireoidiana mais prevalente entre as doenças autoimunes da glândula tireoide. Trata-se de um processo inflamatório crônico da órbita ocular, caracterizado por aumento dos músculos extraoculares e do tecido adiposo orbitário, resultante de infiltração linfocitária e deposição de glicosaminoglicanos, o que leva ao remodelamento tecidual e alterações funcionais significativas.

Embora esteja mais comumente associada ao hipertireoidismo da doença de Graves, a oftalmopatia pode ocorrer em pacientes eutireóides ou hipotireóides, sendo considerada uma condição independente, porém intimamente relacionada ao processo autoimune subjacente. Clinicamente, apresenta ampla variabilidade, podendo se manifestar desde formas leves, com retração palpebral e desconforto ocular, até quadros graves, como proptose acentuada, diplopia e neuropatia óptica compressiva, com risco de perda visual irreversível (DOUGLAS, 2020).

Além das repercussões funcionais e estéticas, a OT acarreta impacto negativo expressivo na qualidade de vida dos pacientes, exigindo abordagem terapêutica multidisciplinar envolvendo endocrinologistas, oftalmologistas e especialistas em radioterapia e imunoterapia. As opções terapêuticas incluem corticosteroides, imunossuppressores, radioterapia e agentes biológicos, cuja efetividade varia conforme a fase e a gravidade da doença. O avanço mais recente é o uso do teprotumumabe, anticorpo monoclonal anti-IGF-1R, que demonstrou benefícios significativos na redução da proptose e melhora da diplopia, especialmente em fases iniciais da doença.

MÉTODO

Esta revisão integrativa da literatura teve como propósito realizar uma análise crítica de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que abordam as terapias orbitais utilizadas na oftalmopatia tireoidiana (OT), também conhecida como orbitopatia associada à doença de Graves. O objetivo central foi reunir e interpretar as principais evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, a segurança e a aplicabilidade clínica das diferentes estratégias terapêuticas empregadas no manejo da doença.

A busca bibliográfica foi conduzida entre julho e setembro de 2024 nas bases de dados PubMed (MEDLINE), SciELO, *ScienceDirect*, LILACS e Embase. Para a pesquisa, foram utilizados descritores controlados e palavras-chave em português e inglês, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo: “Oftalmopatia Tireoidiana”, “Orbitopatia de Graves”, “Graves’ Ophthalmopathy”, “Thyroid Eye Disease”, “Orbital Therapy”, “Radiotherapy”, “Immunosuppressive Agents” e “Teprotumumab”.

Foram incluídos artigos que atendessem aos seguintes critérios:

- Publicação entre 2010 e 2024;
- Redação em português ou inglês;
- Disponibilidade do texto completo;
- Abordagem de terapias orbitais farmacológicas, imunossupressoras, biológicas ou cirúrgicas em pacientes diagnosticados com OT.

Foram excluídos estudos experimentais em modelos animais, artigos de opinião, cartas ao editor, relatos de caso isolados e trabalhos sem metodologia claramente definida.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas, iniciando-se pela leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura integral dos textos considerados elegíveis. Para a extração dos dados, foram observadas as seguintes variáveis:

- Tipo e delineamento do estudo;
- Tamanho e características da amostra;
- Intervenção terapêutica avaliada;
- Parâmetros de eficácia (como proptose, diplopia e escore de atividade clínica);
- Principais resultados e efeitos adversos relatados.

Os dados obtidos foram organizados de forma descritiva e comparativa, buscando evidenciar os avanços no tratamento da OT e as tendências atuais do manejo clínico. Além disso, a análise permitiu identificar pontos de convergência e divergência entre os estudos, bem como lacunas de conhecimento que podem orientar futuras pesquisas sobre o tema.

Por se tratar de uma revisão baseada exclusivamente em dados secundários de domínio público, sem coleta direta de informações junto a seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme estabelece a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura evidencia que a oftalmopatia tireoidiana, também denominada orbitopatia associada à doença de Graves, apresenta um espectro clínico variável e desafiador, tanto no diagnóstico quanto no manejo terapêutico. Trata-se da principal manifestação extratireoidiana das doenças autoimunes da tireoide, podendo ocorrer em associação ao hipertireoidismo de Graves, em pacientes eutireoideos ou, menos frequentemente, hipotireoideos, refletindo sua natureza autoimune independente, embora intimamente correlacionada às alterações do eixo tireoidiano (BAHN, 2010).

Estudos recentes confirmam que o manejo terapêutico da oftalmopatia tireoidiana depende essencialmente da fase evolutiva da doença, distinguindo-se em fase ativa inflamatória e fa-

se crônica inativa. Durante a fase ativa, as intervenções imunomoduladoras e anti-inflamatórias são prioritárias, enquanto as cirurgias orbitárias e reabilitadoras são reservadas para a fase de estabilidade (DOUGLAS *et al.*, 2020; RICHARDT *et al.*, 2024).

Definição

A oftalmopatia tireoidiana caracteriza-se por um processo inflamatório crônico autoimune que acomete seletivamente os tecidos orbitários, incluindo fibroblastos, adipócitos e músculos extraoculares. O mecanismo central envolve a ativação cruzada dos receptores do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1R) e do receptor de tireotropina (TSHR), expressos em alta densidade na superfície dos fibroblastos orbitários (MORSHED *et al.*, 2022). Essa resposta leva à deposição de glicosaminoglicanos, moléculas altamente hidrofílicas que atraem água para o espaço extracelular, promovendo edema e remodelamento tecidual, resultando em proptose, diplopia e, em casos graves, neuropatia óptica compressiva (RICHARDT *et al.*, 2024).

Manifestações clínicas

Clinicamente, a oftalmopatia tireoidiana manifesta-se com intensidade variável, podendo apresentar desde formas leves e autolimitadas até quadros graves, potencialmente incapacitantes. Nos estágios iniciais, predominam sinais leves, como retração palpebral, hiperemia conjuntival e sensação de corpo estranho ou secreção ocular, frequentemente acompanhadas de fotofobia, lacrimejamento excessivo e sensação de pressão retrobulbar. À medida que a inflamação orbitária progride, surgem manifestações mais severas, incluindo proptose acentuada, edema periorbitário, diplopia decorrente do espessamento dos músculos extraoculares e, nos

casos mais avançados, neuropatia óptica compressiva, que pode culminar em perda visual irreversível (BAHN, 2010; RICHARDT *et al.*, 2024).

A relevância clínica dessa patologia ultrapassa os aspectos funcionais e estéticos, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Estudos apontam que quase metade dos indivíduos com hipertireoidismo da doença de Graves desenvolvem algum grau de comprometimento ocular (BAHN, 2010). A presença de diplopia persistente, alterações cosméticas marcantes e dor ocular crônica pode levar a transtornos psicossociais, como ansiedade e depressão, exigindo uma abordagem terapêutica multidisciplinar.

Terapias convencionais e imunossupressoras

Os corticosteroides sistêmicos continuam sendo o tratamento de primeira linha na fase ativa moderada a grave, com respostas clínicas em grande parte dos pacientes, embora com alta taxa de recidiva após a descontinuação. A pulso-terapia intravenosa (metilprednisolona em altas doses) tem eficácia superior e menor toxicidade hepática quando comparada ao uso oral prolongado. No entanto, a recorrência da inflamação orbitária, o ganho ponderal e o risco de hepatotoxicidade limitam seu uso prolongado (RICHARDT *et al.*, 2024).

A radioterapia orbital, historicamente empregada como adjuvante, apresenta resultados controversos. Estudos randomizados e revisões sistemáticas apontam benefícios modestos na redução da inflamação e na melhora da motilidade ocular, especialmente quando associada a corticoides. Entretanto, a ausência de impacto significativo em parâmetros como proptose e diplopia após seis meses, com apenas pequenas melhoras após 12 meses, possivelmente atribu-

ídas à remissão natural, sugere que o efeito terapêutico pode refletir parcialmente a evolução natural da doença (RICHARDT *et al.*, 2024).

Os imunossuppressores convencionais, como metotrexato, micofenolato, rituximabe e tocilizumabe, têm resultados variáveis e são indicados principalmente em casos resistentes ou intolerantes aos corticosteroides. O micofenolato associado a corticoides intravenosos demonstrou redução da proptose e atividade clínica, com segurança favorável. Já o metotrexato tem uso restrito a casos refratários ou com contraindicação ao micofenolato, apresentando eficácia variável (RIEDL *et al.*, 2016).

Terapias biológicas e avanços recentes

O maior avanço terapêutico recente é o teprotumumabe, anticorpo monoclonal humano direcionado ao receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1. Ensaios clínicos multicêntricos têm demonstrado melhora significativa da proptose e redução do escore de atividade clínica em comparação ao placebo (DOUGLAS *et al.*, 2020). Além disso, houve melhora funcional e estética, com impacto positivo na qualidade de vida.

O teprotumumabe atua inibindo a via de sinalização IGF-1 e receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSHR), suprimindo a ativação de fibroblastos orbitários e reduzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, o que interrompe o ciclo autoimune local (MORSHED *et al.*, 2022). Estudos subsequentes confirmaram que o benefício é mais pronunciado quando administrado nas fases iniciais, com menor resposta em doença fibrosada ou crônica (RICHARDT *et al.*, 2024). Os eventos adversos relatados incluem hiperglicemia e câibras musculares, geralmente autolimitadas.

Outros agentes biológicos, como rituximabe (anticorpo monoclonal específico para CD20) e tocilizumabe (anticorpo monoclonal específico

do receptor de interleucina-6), têm mostrado resultados heterogêneos. O rituximabe apresenta eficácia incerta, com estudos contraditórios quanto à redução da inflamação, sendo recomendado para casos refratários à corticoterapia. O tocilizumabe, em contrapartida, tem demonstrado melhora significativa dos escores de atividade e redução da necessidade de corticoides, especialmente em pacientes com doença ativa persistente (BAHN, 2010).

Intervenções cirúrgicas orbitárias

A cirurgia de descompressão orbital continua sendo fundamental na doença crônica inativa ou nos casos de neuropatia óptica compressiva aguda não responsiva à terapia medicamentosa, não devendo ser realizada durante a fase inflamatória ativa. A técnica pode envolver remoção de parede óssea, tecido adiposo ou ambos, com o objetivo de reduzir a proptose e aliviar a compressão do nervo óptico. Apesar da alta taxa de sucesso anatômico, complicações como diplopia residual e hipoglobia são relativamente frequentes, reforçando a necessidade de abordagem multidisciplinar (RICHARDT *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A oftalmopatia tireoidiana representa uma das manifestações autoimunes mais complexas e desafiadoras do ponto de vista diagnóstico e terapêutico. Sua fisiopatologia multifatorial, envolvendo mecanismos imunológicos mediados pela ativação dos receptores IGF-1R e TSHR nos fibroblastos orbitários, explica a variabilidade clínica observada e justifica a necessidade de um manejo individualizado conforme a fase evolutiva da doença.

Os achados desta revisão integrativa demonstram que, embora as terapias convencionais com corticosteroides permaneçam como primeira linha na fase ativa moderada a grave, sua eficácia é limitada pela alta taxa de recidiva e pelos efeitos adversos associados ao uso prolongado. A radioterapia orbital, historicamente utilizada como tratamento adjuvante, apresenta benefícios restritos e resultados inconsistentes em relação à melhora funcional sustentada.

Entre os imunossuppressores, o micofenolato se destaca por seu bom perfil de segurança e eficácia na redução da proptose e da atividade clínica, enquanto metotrexato e rituximabe têm aplicação mais restrita a casos refratários. O surgimento do teprotumumabe representa o maior avanço terapêutico das últimas décadas, por atuar diretamente sobre os mecanismos imunológicos centrais da doença, promovendo melhora significativa e sustentada dos parâmetros clínicos, especialmente quando empregado nas fases iniciais.

O manejo da oftalmopatia tireoidiana, portanto, deve ser pautado em uma abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, oftalmologistas e especialistas em terapias imunológicas, com a seleção do tratamento baseada na fase, gravidade e resposta individual de cada paciente. Apesar dos progressos alcançados, persistem lacunas importantes na padronização de protocolos terapêuticos e na avaliação a longo prazo dos agentes biológicos, o que reforça a necessidade de novos ensaios clínicos controlados e de estratégias personalizadas para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos portadores dessa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAHN, R.S. Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, v. 362, p. 726, 2010. doi: 10.1056/NEJMra0905750.

DOUGLAS, R.S. The pathophysiology of thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): recent advances and future prospects. *Eye*, v. 34, p. 200, 2020.

DOUGLAS, R.S. *et al.* Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 341, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1910434.

MORSHED, S.A. *et al.* Mechanisms in Graves eye disease: apoptosis as the end point of insulin-like growth factor 1 receptor inhibition. *Thyroid*, v. 32, p. 429, 2022. doi: 10.1089/thy.2021.0176.

RICHARDT, E. *et al.* Terapias de intervenção na oftalmopatia de Graves: uma revisão sobre efetividade e mecanismos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 1783, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n11p1783-1797.

RIEDL, M. *et al.* Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 39, p. 687, 2016. doi: 10.1007/s40618-016-0441-9.

UGRADAR, S. *et al.* Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab. *British Journal of Ophthalmology*, v. 106, p. 755, 2022. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318314.