

O tratamento da oftalmopatia tireoidiana auto-imune

TANIA WEBER FURLANETTO*
 JACOBO MELAMED**
 DANIEL FRIEDMAN***
 GUILHERME SOUZA GOMES****
 MARIA CRISTINA BOELTER*****
 LUÍS HENRIQUE CANANI*****

SINOPSE

Neste artigo revisamos os diferentes tipos de oftalmopatia tireoidiana auto-imune. Inicialmente, consideramos os mecanismos da doença e suas manifestações que necessitam tratamento de urgência ou não. Os tratamentos foram divididos em dois tipos: clínico e cirúrgico. O momento adequado de sua indicação, seus benefícios e complicações potenciais são descritos. A escolha do tratamento deverá ser criteriosamente individualizada para cada paciente.

UNITERMOS: Oftalmopatia, Tireóide, Auto-imune, Tratamento.

ABSTRACT

This paper reviews the different types of treatment for autoimmune thyroid ophthalmopathy. Initially, the mechanisms of this disease and its clinical manifestations that need treatment are discussed. Treatment is divided in two parts: clinical and surgical. The exact moment for its beginning, its benefits and complications are described. The choice of treatment must be carefully individualized for each patient.

KEY-WORDS: Ophthalmopathy, Thyroid, Autoimmune, Treatment.

INTRODUÇÃO

A oftalmopatia tireoidiana auto-imune (OTA) se caracteriza por alterações inicialmente inflamatórias nas partes moles dos tecidos orbitários que, após um período variável de tempo, tendem a evoluir para fibrose das estruturas acometidas, associadas à lesão

auto-imune da tireóide (1). Ocorre, na maioria dos casos, em pacientes que têm doença de Graves e suas primeiras manifestações costumam ocorrer entre os 18 meses que precedem ou sucedem o diagnóstico de hipertireoidismo (2). Entretanto, podem ocorrer em pacientes com tireoidite de Hashimoto e tireoidite silenciosa. Em geral, a OTA tem caráter benigno, no entanto, pode ser muito grave, de difícil manejo e, em casos extremos, levar à cegueira. Os pacientes do sexo masculino e/ou fumantes, com doença de Graves, têm mais chance de desenvolver oftalmopatia grave (3).

PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A tireotoxicose é responsável por algumas das manifestações da OTA, como o retardo palpebral (caracterizado pelo aparecimento da esclera superior à córnea quando o paciente olha para baixo), o lacrimejamento excessivo e o aumento do diâmetro pupilar. O aumento do tônus simpático provoca também a contração dos músculos de Muller, localizados nas pálpebras, determinando o aumento da fenda, a retração palpebral e o olhar fixo saliente (4).

As manifestações inflamatórias de caráter auto-imune são potencialmente mais graves, pois podem comprometer todos os tecidos moles periorbitários e orbitários. Nos músculos extra-oculares, a inflamação crônica causa dor e restrição à movimentação ocular, podendo manifestar-se através de diplopia e cefaléia. Com a progressão da doença, a restrição se acentua, levando à imobilidade por fibrose muscular. As conjuntivas, carúnculas, pálpebras e regiões periorbitárias podem apresentar eritema e edema. No tecido conjuntivo retroorbitário, as reações auto-imunes aumentam o volume desses tecidos, causando anteriorização dos globos oculares, simétrica ou não, manifestada pela proptose (exoftalmia), com retração palpebral e aumento da pressão intra-ocular, em alguns casos. O aumento da pressão intra-ocular na supravisão dos olhos é evidenciada na maior parte dos pacientes com doença de Graves e pode ser explicada pela existência de aderências músculo-fibróticas, principalmente nos músculos reto-inferiores. Esse fenô-

meno, ao restringir a movimentação ocular, exige uma maior contração dos outros músculos para realizar o movimento adequado, provocando uma compressão anormal do globo ocular e o conseqüente aumento da pressão intra-ocular (5). A associação da proptose à retração palpebral causa o lagoftalmo (fechamento incompleto da fenda palpebral com exposição do globo ocular). O fenômeno de Bell (supra-adição fisiológica ocular que ocorre quando as pálpebras se fecham) protege as córneas nos estágios iniciais da doença. Com a acentuação da proptose, porém, há exposição mais freqüente, causando lesão da córnea, que se manifesta por sensação de corpo estranho, fotofobia e ceratite, evoluindo para úlcera de córnea, endoftalmite e atrofia ocular, em casos extremos. As alterações iniciais na percepção fina das cores e a queda na acuidade visual têm etiologia não bem esclarecida. Alguns autores acreditam que ocorrem por compressão apical do nervo óptico na região superior da órbita, o que explica as alterações preferentemente nos quadrantes inferiores dos campos visuais. Uma hipótese mais recente é a da ocorrência de reações auto-imunes no próprio nervo. O borramento da visão pode ocorrer por 3 mecanismos distintos: (a) acúmulo de líquido na superfície corneana, que desaparece quando o paciente pisca, (b) desequilíbrio leve das forças musculares, não suficientes para causar diplopia, desaparecendo quando o paciente fecha um olho, (c) associada à diminuição do brilho das cores ou alterações regionais do campo visual, indicando neuropatia óptica (6,7).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de OTA em pacientes tireotóxicos ou com história de tireotoxicose prévia, com manifestações oftalmológicas evidentes é essencialmente clínico (6).

Em um grupo menor de pacientes com oftalmopatia não há doença da tireóide clinicamente evidente, mas encontram-se anormalidades na regulação funcional da tireóide e/ou anticorpos antitireóide no soro (8). Mais raramente, há quadro clínico clássico de OTA sem anormalidade tireoidiana detectável. Nesses casos, os exames para diagnóstico anatômico, como a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), revelam o espessamento dos músculos e permitem a exclusão de outras doenças. A ecografia da órbita também pode ser utilizada, mas seu poder resolutivo é menor, no ápice da órbita, quando comparada a TC ou RM (6).

TRATAMENTO

O tratamento da OTA nem sempre traz resultados satisfatórios e freqüentemente é associado a pa-

raefeitos sérios; por isso, várias alternativas terapêuticas vêm sendo propostas. Entretanto, é consenso que deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar contendo pelo menos um endocrinologista e um oftalmologista.

O tratamento da OTA pode ser dividido em medidas de suporte, tratamento clínico e tratamento cirúrgico. Em todos os casos com alteração da função da tireóide, deve-se buscar o eutireoidismo.

Tratamento da tireopatia

Os pacientes com hipotireoidismo devem receber hormônio da tireóide em quantidades suficientes para restabelecer o eutireoidismo.

Os pacientes com hipertireoidismo devem ser tratados, idealmente, com drogas antitireoidianas associadas ou não ao hormônio da tireóide. O controle da tireotoxicose melhora a OTA, pois desaparecem a retração palpebral e o olhar fixo (7). A ablação da tireóide utilizando iodo radioativo traz mais risco para o paciente, pois pode associar-se à piora de oftalmopatia pré-existente ou ao surgimento de oftalmopatia (9), embora estudos retrospectivos tenham mostrado conclusões diferentes (10,11). Os mecanismos postulados para esta piora são o aumento da exposição antigênica, pela lesão celular da tireóide, ou o aumento do TSH. Entretanto, o uso de glicocorticóides, nos 3 primeiros meses após o iodo radioativo, preveniu o aparecimento ou a piora da OTA, em pacientes que não tinham oftalmopatia grave prévia (12). A cirurgia tem sido cada vez menos utilizada, em nosso meio, para o tratamento do hipertireoidismo por doença de Graves. Deve ser realizada após preparo adequado do paciente, para reduzir suas complicações.

Medidas de suporte no tratamento da OTA

Em casos leves, isto é, quando não há prejuízo da função ocular ou lesão corneana, apenas as medidas de suporte podem ser suficientes. Essas medidas incluem a aplicação de compressas frias, lágrimas artificiais, colírio de guanetidina (cujo uso foi motivado pelo efeito bloqueador adrenérgico) (13,14), utilização de óculos escuros durante o dia, elevação da cabeceira da cama e diuréticos. À noite, é indicado o uso de pomada oftalmológica contendo lanolina-vaselina, para proteger a córnea. Se essas medidas não forem suficientes, pode-se ocluir o olho com adesivo tipo esparadrapo (15). Em casos mais graves, quando há diplopia, lesão do nervo óptico ou lesão corneana, é indicado o início do tratamento clínico ou cirúrgico, sem, porém, interromper as medidas de suporte (6).

* Prof. Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS, Porto Alegre.

** Prof. Adjunto do Departamento de Oftalmologia da UFRGS, Porto Alegre.

*** Doutorandos da Faculdade de Medicina da UFRGS, Porto Alegre.

**** R3 do Serviço de Oftalmologia do HCPA — Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

***** Médico Endocrinologista.

Trabalho realizado nos Serviços de Oftalmologia e Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência
 Tania Furlanetto

Rua Guararapes, 82 — 90690-340, Porto Alegre, RS

Tratamento clínico da oftalmopatia

Para o tratamento clínico da oftalmopatia tireoideana foram tentadas várias combinações de drogas imunossupressoras, radioterapia e plasmáfereze, com diferentes graus de sucesso. Os principais fármacos utilizados são os glicocorticóides por via oral (40-100 mg de prednisona ou metilprednisolona por dia), reduzindo-se gradualmente, até a estabilização do quadro clínico. A administração sistêmica de corticosteróides alivia a dor ocular, o lacrimejamento, a fotofobia e a injeção conjuntival em 48 horas (16). Em outros aspectos da doença, os corticóides não são tão eficazes. Seu efeito na função dos músculos extra-oculares e na proptose é freqüentemente insatisfatório (17). Como seu uso pode associar-se a parafeitos sérios, os pacientes devem ser revisados amiúde, para que se evitem complicações graves. Os efeitos dos glicocorticóides devem ser medidos logo nos primeiros dias após o início do uso, esperando-se melhor resposta nos pacientes que tenham oftalmopatia de início recente. Os pacientes com doença ativa, caracterizada por modificação no grau de proptose e da motilidade ocular aliados a sinais inflamatórios, geralmente apresentam resposta positiva ao tratamento com glicocorticóides.

A maioria das séries clínicas não comparam as diferentes vias de administração de corticóides entre si. Quando a administração sistêmica dos glicocorticóides for contra-indicada, o uso por via retrobulbar é seguro e eficaz, podendo ser associado à radioterapia da órbita, embora essa associação tenha sido menos eficaz do que corticóides sistêmicos mais radioterapia (17).

A pulsoterapia com metilprednisolona pode ser utilizada nos casos agudos, embora não haja dados comparando seu efeito terapêutico e parafeitos com a administração oral de corticóides (16,18).

A radioterapia da órbita (200 rad/olho/10 sessões/em duas semanas) é um método seguro para o tratamento da doença e, associada aos corticóides por via oral, apresentou melhores resultados do que os corticóides isolados (19) ou radioterapia isolada (20). Em uma série descrita recentemente, na qual foram incluídos apenas pacientes com oftalmopatia moderada, a radioterapia da órbita isolada foi tão eficaz quanto o uso de prednisona oral, com menor número de complicações relacionadas ao tratamento; no entanto, é importante salientar que os casos mais graves que precisariam de efeito mais rápido foram excluídos (21).

O uso de ciclosporina, droga que deprime a imunidade celular, também vem sendo considerado promissor no tratamento da OTA. Em estudo recente, os resultados de seu uso isolado foram menos eficazes do que os obtidos com corticosteróides; entretanto, sua associação a doses menores de corticóides teve a

mesma eficácia dos corticóides em doses mais altas, com menor número de efeitos colaterais (22).

Outros tratamentos, como plasmáfereze ou uso de imunoglobulinas, foram seguros e efetivos; no entanto, são necessários estudos controlados e com acompanhamento a longo prazo para provar sua real eficácia.

Tratamento cirúrgico da oftalmopatia

Deve-se considerar a possibilidade de cirurgia eletiva nos pacientes em que o quadro oftalmológico seja estável por 6 a 12 meses, com persistência de danos funcionais ou estruturais oculares, apesar do tratamento clínico. A descompressão da órbita, de urgência, é indicada quando há risco de perda da visão e não se obteve resposta aos glicocorticóides.

Se um paciente necessita realizar todos os procedimentos cirúrgicos para corrigir os problemas relacionados à OTA — neuropatia compressiva, exoftalmia severa, diplopia por restrição muscular, retração palpebral, persistência de bolsas de gordura — os mesmos deverão ser realizados na seguinte ordem:

1. descompressão da órbita;
2. cirurgia dos músculos extra-oculares;
3. cirurgia palpebral;
4. blefaroplastia (7,15,23,24).

As indicações mais usuais para a descompressão orbitária são a neuropatia óptica, parafeitos inaceitáveis e/ou ausência de resposta aos corticóides, sem resposta a outra alternativa terapêutica e dor ocular persistente ou como estágio preliminar para a cirurgia dos músculos extra-oculares (15). Como o tratamento cirúrgico é paliativo e a doença pode evoluir para melhora ou piora independente da cirurgia descompressiva, os pacientes devem ser alertados para as complicações, que podem ocorrer tardiamente, principalmente o desenvolvimento de diplopia (15).

Em casos mais severos, são necessárias outras medidas, como a ressecção dos músculos elevador da pálpebra e reto inferior e a divisão do ligamento suspensório do fórnix superior (28,29,30). Na retração da pálpebra inferior, são necessários espaçadores para elevar a margem da pálpebra inferior. A tarsorrafia lateral não é efetiva para melhorar a retração palpebral, porém tem valor por razões estéticas (28). A tarsorrafia lateral total ou parcial pode ser de grande utilidade em casos de exposição corneana aguda ou subaguda até a instituição de tratamento mais definitivo.

Outro procedimento cirúrgico é a blefaroplastia, com o objetivo de remover o tecido gorduroso acumulado nas pálpebras e apresenta melhores resultados na pálpebra inferior (28).

CONCLUSÕES

O grande número de alternativas existentes para o tratamento das manifestações oculares que se associam às doenças auto-imunes da tireóide demonstra que esses métodos não são efetivos em todos os pacientes e freqüentemente ocorrem parafeitos ou complicações secundários ao seu emprego. Por esse motivo, os métodos escolhidos para o tratamento de um paciente determinado devem ser rigorosamente escolhidos para o quadro clínico em questão. Muito provavelmente, o aumento do conhecimento sobre os mecanismos da doença permitirão o surgimento de novas alternativas terapêuticas. Além disso, a realização de um maior número de estudos clínicos prospectivos, comparando os diferentes esquemas terapêuticos já existentes e seus efeitos colaterais conferirão bases mais sólidas para a escolha do tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Bahn RS & Heufelder AE. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993, 329(20): 1468-1475.
2. Gorman CA. Temporal relationship between onset of Graves ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis. *Mayo Clin Proc* 1983, 58: 515-519.
3. Shine B, Fells P, Edwards OM. Association between Graves ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990, 335: 1261-1263.
4. Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves ophthalmopathy. *Arch Int Med* 1990, 150: 1098-1101.
5. Gamblin GT, Harper DG, Galentine P, et al. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves disease — evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1983, 308: 420-424.
6. Gorman CA, Bahn RS, Garrity JA. Ophthalmopathy. In: Braverman LE & Utiger RD. *Werner's and Ingbar's The Thyroid*, Chap 31, 6 ed. New York: JB Lipincott Co 1991 p 657-676.
7. Wall JR. Pathogenesis and management of thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Thyroid Today* 1991, 14: 1-9.
8. Salvi M, Zhang ZG, Haegert D. Patients with ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 89-94, 1990.
9. Tallsted L, Lundell G, Torring O, et al. Occurrence of Graves ophthalmopathy after treatment for Graves hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992, 326: 1733-1738.
10. Barth A, Probst P, Brgi H. Identification of a subgroup of Graves disease patients at higher risk for severe ophthalmopathy after radioiodine. *J Endocrinol Invest* 1991, 14(3): 209-12.
11. Sridama V, De Groot LJ. Treatment of Graves disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 1989, 87: 70-73.

12. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989, 321: 1349-1352.
13. Abreu G, Abreu M. Sulfato de guanetidina e exoftalmia tireotóxica. *Arquivos do Instituto Penido Burnier* 1988, 30(1): 36-3.
14. Rodrigues-Alves CA, Bloise W, Feldmann J. Retração da pálpebra superior em tireopatias. Resposta terapêutica ao colírio de guanetidina. *Rev Bras Oftalm* 1992, 51(1): 9-12.
15. Garrity JA. Graves ophthalmopathy. An ophthalmologist perspective. *Thyroid Today* 1992, 15: 1-9.
16. Guy JR, Fagien S, et al. Methylprednisolone pulse therapy in severe disthyroid optic neuropathy. *Ophthalmology* 1989, 96: 1048-1053.
17. Marcocci C, Bartalena L, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 1987, 27: 33-42.
18. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves ophthalmopathy. *Br Med J* 1988, 297: 1574-1578.
19. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56: 1139-1144.
20. Marcocci C, Bartalena L. 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.
21. Prummel MF, Mouritz MP, Blank L. Randomized double blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves ophthalmopathy. *Lancet* 1993, 342: 949-64.
22. Prummel MF, Mouritz MP, Berghout A. Prednisone and cyclosporine in the treatment of graves severe ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989, 321: 1353-1359.
23. Leone CR Jr. The management of ophthalmic Graves disease. *Ophthalmology* 1984, 91(7): 770-9.
24. Shorr N, Seif SR. The four stages of surgical rehabilitation of the patient with disthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1986, 93: 476-483.
25. Rodrigues-Alves CA, Castro Dias, Barbosa ICF. Exoftalmia endócrina e descompressão orbitária. *Rev Bras Oftalm* 1988, 47(1): 41-45.
26. Gardner TA, Kennerdell JS. Treatment of disthyroid myopathy with adjustable suture recession. *Ophthalmic Surg* 1990, 21(7): 519-21.
27. Hedin A. Eyelid surgery in disthyroid ophthalmopathy. *Eye* 1988, 2: 201-6.
28. Thaller VT, Kaden K, Lane CM, Collin RO. Thyroid lid surgery. *Eye* 1987, 1: 609-14.
29. Lessa S, Sebastia R, Pereira PCG, Gonçalves Filho P, Gonçalves Neto P. Amiotomia marginal na correção das retrações palpebrais. *Arq Bras Oftalm* 1987, 50(5): 193-196.
30. Paula RG, Ferreira CAA, Federmann I. Retração palpebral: alternativas para a correção cirúrgica. *Arquivos do Instituto Penido Burnier* 1990, 32(2): 130-136.