**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

RODRIGO OTÁVIO DO ESPÍRITO SANTO

**Retração da pálpebra inferior na orbitopatia de
Graves: uma análise quantitativa do contorno
palpebral**

**RIBEIRÃO PRETO
2018**

RODRIGO OTÁVIO DO ESPÍRITO SANTO

**Retração da pálpebra inferior na orbitopatia de
Graves: uma análise quantitativa do contorno
palpebral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Morfofisiologia de
Estruturas Faciais.

**Orientador: Prof. Dr. Antonio
Augusto Velasco e Cruz**

RIBEIRÃO PRETO

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Espírito Santo, Rodrigo Otávio do

Retração da pálpebra inferior na orbitopatia de Graves: uma análise quantitativa do contorno palpebral. / Rodrigo Otávio do Espírito Santo; Orientador, Antonio Augusto Velasco e Cruz. Ribeirão Preto. - 2018.

93p.: 36il.; 30 cm

Tese (Doutorado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de Concentração: Morfofisiologia de Estruturas Faciais. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

1. Contorno palpebral. 2. Retração palpebral. 3. Curvas de Bézier. 4. Orbitopatia de Graves. 5. Pálpebra inferior

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: ESPÍRITO SANTO, Rodrigo Otávio do

Título: Retração da pálpebra inferior na orbitopatia de Graves: uma análise quantitativa do contorno palpebral.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Morfofisiologia de
Estruturas Faciais.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

Ao Professor Antonio Augusto Velasco e Cruz

Ao Denny Marcos Garcia

Pela contribuição e inspiração, que me permitiram chegar até aqui

Agradecimentos

A Deus, por tantas bênçãos em minha vida!

Ao meu amado pai, por seu amor incondicional, irrestrito, compreensivo e sereno. Por ser exemplo de ser humano e profissional. Obrigado, meu anjo da guarda!

À minha amada mãe, por todo o esforço e dedicação. Tudo o que fizeste para mim e por mim, ajudou a me tornar esta pessoa que sou hoje.

Ao meu amor, Paula, por ser sempre tão companheira e amorosa. Com você descobri um amor leve e intenso. Obrigado pelo apoio, pela compreensão, paciência, ajuda e pelo carinho nos momentos difíceis. Vamos seguindo além dos 81, viu?!

Às minhas irmãs, Aninha e Carol, por tantos anos de amizade, companheirismo e amor. Obrigado por estarem próximas de mim, mesmo estando quase sempre tão longe.

Ao querido Prof. Dr. Antonio Augusto Velasco e Cruz, mestre admirável e exemplo para que eu seja sempre o meu melhor na profissão. Obrigado por me inspirar, pelas orientações e pela ajuda sempre valiosa nos momentos difíceis. Minha eterna gratidão por tantas oportunidades e conhecimentos compartilhados!

Ao extraoficial segundo orientador, meu querido amigo Denny Marcos Garcia, pela amizade que tanto valorizo, prezo e pela ajuda irrestrita em tantos projetos. Você é brilhante, uma mente privilegiada! Obrigado por tudo o que fez por mim nestes últimos anos!

Ao querido Marcelo Blochtein Golbert! Meu irmão de alma, você é especial! A profissão e a vida me apresentaram com a sua amizade e seu companheirismo! Sempre aguerrido, um exemplo para mim. Obrigado por ajudar a tornar a passagem por Ribeirão Preto tão prazerosa e enriquecedora!

À querida Dra. Patrícia Mitiko Santello Akaishi, pela amizade, pelos ensinamentos, pelas dicas, conselhos nos momentos difíceis e pela compreensão! Minha admiração e gratidão por tudo!

Ao meu querido amigo, José Pedro D'Agostini, parceiro do Laboratório de Oculoplástica, pela valorosa amizade e tantos momentos alegres e divertidos vividos! Zezinhoooooooo!!!!!!

Às queridas amigas da Oculoplástica, Gherusa Helena Milbratz e Sara Filipa Teixeira Ribeiro, pela amizade, ajuda e disponibilidade para a concretização deste estudo.

Aos amigos de longa data e colegas de profissão, Leonardo Diniz e Ícaro Perez Soares, companheiros nessa caminhada de dedicação aos pacientes, obrigado pela parceria e amizade! Com vocês, a Oculoplástica fica mais fácil e prazerosa!

Aos amigos que conheci no Hospital das Clínicas da USP de Ribeirão Preto e que faço questão de levar no meu coração, representados pelos queridos Rogério, Ceci, Rita, Eliane, Edson e toda a equipe de Enfermagem, sempre tão atenciosos e carinhosos!

Aos amigos e oftalmologistas brilhantes, Fábio Nogueira e Murilo Alves Rodrigues, que me incentivaram e torceram para a conclusão desta tese, quando eu mais precisei! Muito obrigado! Vocês foram cruciais para que a retomada acontecesse!

Ao Dr. Adriano Antonio Baccega, por tantos ensinamentos e conhecimento compartilhado!

Aos pacientes, representados pelo nome do querido Maurício Joaquim Machado Gonzaga e família, por quem tenho um carinho muito especial. Obrigado pela confiança. Parte do meu aprendizado, dentro e fora da medicina, deve-se a todos vocês.

A todos que, de um jeito ou de outro, contribuíram para a realização deste sonho. Estando perto ou longe, carrego comigo o carinho pelos momentos especiais! Minha eterna gratidão por tudo que fizeram.

“Ninguém cruza nosso caminho por acaso”.

Epígrafe

O futuro têm muitos nomes.
Para os incapazes, o inalcançável.
Para os medrosos, o desconhecido.
E para os valentes, a oportunidade.

Victor Hugo

Resumo

ESPÍRITO SANTO, R. O. **Retração da pálpebra inferior na orbitopatia de Graves: uma análise quantitativa do contorno palpebral**. 2018. 93f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2018.

Objetivos: Descrever um novo método, baseado nas curvas de Bézier, de obtenção e análise quantitativa do contorno da pálpebra inferior de pacientes com orbitopatia de Graves. **Casuística e Métodos:** Foram estudados dois grupos de sujeitos, pareados por sexo e idade, sendo 41 pacientes portadores de orbitopatia de Graves e 43 sujeitos normais. Foi realizada exoftalmometria de Hertel em todos os integrantes do estudo e empregados cortes coronais de ressonância magnética orbitária para medir a área do músculo reto inferior de 17 pacientes e 16 controles. O programa *ImageJ*, com a ferramenta da curva de Bézier, foi usado para obtenção do contorno palpebral inferior de um dos olhos de todos os integrantes dos dois grupos a partir de fotografias digitais da fenda palpebral. O programa *MatLab* foi utilizado para se obterem, de ambos os grupos, o pico do contorno palpebral inferior, a distância margem reflexo 2 (MRD₂), o índice de circularidade do contorno da pálpebra, o ângulo lacrimal, a área de exposição escleral delimitada pelo contorno palpebral bem como a razão entre as áreas temporal e medial dessa área. **Resultados:** A análise do contorno da porção ciliar da pálpebra inferior demonstrou que a retração palpebral está significativamente correlacionada ao grau de proptose do olho nos pacientes portadores de orbitopatia de Graves e ao deslocamento inferior do tubérculo lacrimal. Não houve correlação entre a magnitude da retração e o aumento da área do músculo reto inferior. O contorno da porção ciliar da palpebral inferior não apresentou deformações setoriais, achado este comprovado pela ausência de diferença significativa da posição do pico palpebral entre os dois grupos estudados, pela distribuição simétrica entre as áreas temporal e medial do contorno palpebral e pelo maior grau de circularidade detectado nas pálpebras dos portadores de orbitopatia de Graves. A retração deslocou significativamente o tubérculo lacrimal da pálpebra afetada. **Conclusão:** A curva de Bézier mostrou-se uma ferramenta útil para o estudo do contorno palpebral inferior. A análise do contorno evidenciou que não há *flare* temporal na retração palpebral inferior na orbitopatia de Graves. Os resultados possibilitaram melhor entendimento da retração palpebral, assim como planejamento cirúrgico mais preciso para correção dessa patologia palpebral.

Palavras-chave: Contorno palpebral. Curva de Bézier. Orbitopatia de Graves. Retração palpebral. Pálpebra inferior.

Abstract

ESPÍRITO SANTO, R. O. **Graves lower eyelid retraction: a qualitative eyelid contour analysis.** 2018. 93f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2018.

Purpose: To describe a new method, based on the Bézier curves, to obtain and analyze quantitatively the lower eyelid contour of patients with Graves orbitopathy. Magnetic. **Casuistic and Methods:** Two groups of sex and age matched subjects were studied: patients with Graves orbitopathy (n = 41) and normal controls (n= 43). Hertel exophthalmometry was performed in all subjects. Coronal slices of Magnetic resonance imaging were employed to estimate the area of the inferior rectus muscle of 17 patients and 16 controls. The Image J NIH software, equipped with the Bézier plugin, was used to obtain the lower eyelid contour of one eye of all participants from digital images of the palpebral fissure. With the software Matlab it was measured in all contours the following variables: margin reflex distance 2, the contour peak, the circularity index, the lacrimal angle and the total area of the lid contour as well the medial and lateral portions of this area. **Results:** The contour analysis of the ciliated portion of the lower eyelid showed that the lid retraction is significantly correlated with the degree of proptosis and with the displacement of the lacrimal tubercle of the lid. There is no correlation between the magnitude of retraction and the inferior rectus area. The ciliated portion of the lower eyelid does not show segmental deformities as demonstrated by the absence of difference between the temporal and medial areas of the contour as well by the highest index of circularity of the retracted lids. Lower eyelid retraction displaces significantly the lacrimal tubercle of the affected lid. **Conclusions:** The Bézier curve proved to be a useful tool for the study of the lower eyelid contour. The contour analysis showed that there is no lateral flare on the lower eyelid retraction of the Graves orbitopathy. The results allow a better understanding of the lid retraction and a precise surgical planning of this lid pathology.

Keywords: Eyelid contour. Bézier curves. Graves orbitopathy. Eyelid retraction. Lower eyelid.

Lista de Figuras

Figura 1 -	Corte axial da órbita, no nível de sua maior dimensão: observar a relação do globo com a cavidade óssea, o formato e a dimensão da cavidade	20
Figura 2 -	Visão anteromedial dos músculos extraoculares e anel de Zinn	22
Figura 3 -	Porções lacrimal (traço azul) e ciliar (linha vermelha) da pálpebra inferior	23
Figura 4 -	(A) corte transversal em detalhe da margem palpebral inferior, demonstrando a divisão lamelar; (B) visão geral da composição das lamelas na pálpebra inferior	25
Figura 5 -	Músculo orbicular ocular (MOO) e suas divisões	26
Figura 6 -	Visão frontal e sagital do músculo tarsal inferior	28
Figura 7 -	Fáscia cápsulo-palpebral e ligamento suspensor de <i>Lockwood</i> , posteroinferior à fáscia	29
Figura 8 -	Visão geral da composição das lamelas na pálpebra inferior	29
Figura 9 -	Estrutura tarso-ligamentar palpebral	32
Figura 10 -	Descrição ilustrativa da MRD ₂	33
Figura 11 -	Visão bidimensional da fissura palpebral e a respectiva representação gráfica	34
Figura 12 -	Extração do contorno palpebral por meio de múltiplas distâncias radiais oblíquas. A análise do contorno é expressa matematicamente por uma função polinomial	34
Figura 13 -	Retração palpebral de paciente com orbitopatia de Graves	39
Figura 14 -	Demarcação do centro pupilar pelo operador (realçado externamente pelo círculo pontilhado amarelo), utilizando-se a ferramenta de pontos do programa <i>ImageJ</i>	48
Figura 15 -	Ajuste do contorno inferior utilizando a ferramenta curva de Bézier do programa <i>ImageJ</i>	50
Figura 16 -	Processo de binarização da imagem com a ferramenta limiar de cor - <i>Threshold Color</i> do programa <i>NIH ImageJ</i>	51
Figura 17 -	Curva resultante da segmentação da imagem do contorno. À direita o detalhe é amplificado mostrando o efeito de pixelização e suavização, em vermelho com um filtro de Savitz-Golay	52
Figura 18 -	Caracterização do contorno monocular e determinação do pico (seta) em relação ao centro pupilar (linha vertical tracejada)	53

Figura 19 -	Modelo esquemático ilustrando as variáveis analisadas para caracterização do contorno palpebral inferior	53
Figura 20 -	Ilustração gráfica da aplicabilidade do conceito de circularidade na caracterização do contorno palpebral	55
Figura 21 -	Demarcação do canto medial, realizado pelo operador (realçado externamente pelo círculo pontilhado amarelo), utilizando-se a ferramenta de pontos do programa <i>ImageJ</i>	56
Figura 22 -	Imagem de ressonância magnética de órbitas, corte coronal, primeiro corte posterior ao globo ocular, para aquisição da imagem do músculo reto inferior.....	57
Figura 23 -	Distribuição das MRD ₂ do grupo controle	60
Figura 24 -	Distribuição das MRD ₂ do grupo Graves.....	61
Figura 25 -	Distribuição dos valores exoftalmométricos nos dois grupos estudados	61
Figura 26 -	Relação entre valores exoftalmométricos e retração nos dois grupos estudados. Acima pacientes, abaixo controles.....	62
Figura 27 -	Diferentes tipos de contorno palpebral inferior de sujeitos normais.....	63
Figura 28 -	Diferentes tipos de retração palpebral inferior em pacientes	64
Figura 29 -	Distribuição dos índices de circularidade.....	65
Figura 30 -	Distribuição das áreas delimitadas pelo contorno palpebral inferior.....	66
Figura 31 -	Distribuição das razões entre as áreas temporal e nasal delimitadas pelo contorno palpebral inferior	66
Figura 32 -	Distribuição do pico do contorno da pálpebra inferior no GC e GG	67
Figura 33 -	Ângulo formado entre o ponto lacrimal inferior e o vértice do canto medial	68
Figura 34 -	Relação entre o ângulo lacrimal e a retração da pálpebra inferior (MRD ₂)	68
Figura 35 -	Distribuição dos valores da área do músculo reto inferior nos grupos controle e Graves.....	69
Figura 36 -	Distribuição dos valores de MRD ₂ , de acordo com a área do músculo reto inferior no grupo Graves.....	70

Lista de Símbolos e Abreviaturas

®-	Marca registrada
DP-	Desvio padrão
EP-	Erro padrão
FCP-	Fáscia cápsulo-palpebral
GC-	Grupo controle
GG-	Grupo Graves
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
LSL-	Ligamento suspensor de <i>Lockwood</i>
mm-	Milímetro
mm²-	Milímetro quadrado
MOE-	Músculos oculares extrínsecos
MOI-	Músculo oblíquo inferior
MOO-	Músculo orbicular do olho
MRD₂-	Distância do reflexo luminoso à margem palpebral inferior
OG-	orbitopatia de Graves
PI-	Pálpebra inferior
PT-	Placa tarsal
RI-	Músculo reto inferior
RPI-	Retratores da pálpebra inferior

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Órbita.....	19
1.2. Fissura ou fenda palpebral	22
1.3. Pálpebra inferior	24
1.3.1. Anatomia.....	24
1.3.2. Estruturas anatómicas condicionantes do contorno palpebral.....	30
1.3.3. Métodos clínicos de mensuração da posição da pálpebra inferior.....	32
1.3.4. Contorno	33
1.4. Exoftalmometria.....	35
1.5. Orbitopatia de Graves.....	36
1.5.1. Conceito.....	36
1.5.2. Quadro clínico.....	37
1.5.3. Manifestações palpebrais	38
1.6. Retração inferior	39
1.6.1. Etiologia da retração palpebral inferior na orbitopatia de Graves	40
2. OBJETIVOS.....	43
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	45
3.1. Considerações éticas	46
3.2. Casuística	46
3.3. Obtenção do contorno palpebral inferior.....	47
3.4. Análise da porção ciliar do contorno palpebral.....	53
3.4.1. Distância Margem Reflexo 2 (MRD ₂).....	54
3.4.2. Posição do pico.....	54
3.4.3. Área delimitada pela porção ciliar do contorno palpebral	54
3.4.4. Razão entre as áreas temporal (AT) e medial (AM)	54
3.4.5. Circularidade do contorno palpebral inferior.....	55
3.5. Ângulo lacrimal.....	55
3.6. Exoftalmometria	56
3.7. Dimensões musculares	56
3.8. Análise estatística	58
4. RESULTADOS.....	59
4.1. Posição da pálpebra inferior	60
4.2. Relação entre exoftalmometria e retração palpebral.....	63
4.3. Análise do contorno palpebral inferior	63
4.4. Circularidade	64
4.5. Área delimitada pelo contorno palpebral.....	65
4.6. Posição do pico do contorno palpebral	67
4.7. Ângulo lacrimal.....	67
4.8. Relação entre dimensão do músculo reto inferior (RI) e retração palpebral.....	69
5. DISCUSSÃO	71
6. CONCLUSÕES.....	79
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
8. ANEXOS	90

1- Introdução

Por definição, as pálpebras são estruturas móveis, flexíveis e multilamelares, que têm como função principal a proteção do globo ocular. Além disso, fornecem elementos fundamentais para a composição do filme lacrimal e auxiliam na distribuição adequada da lágrima sobre a superfície ocular, propelindo-a em direção ao canto medial, onde ocorre a drenagem para via lacrimal (CRUZ et al., 2011; JONES, 1957).

O presente estudo versa sobre as alterações do contorno da retração da pálpebra inferior (PI) em pacientes portadores de orbitopatia de Graves (OG), estabelecendo parâmetros para o melhor entendimento do comportamento clínico, dos métodos de avaliação e modelos de tratamento dessa patologia palpebral.

A maior parte das informações sobre anatomia advém da clássica obra de Whitnall (1932). Assim, no curso desta tese, a palavra pálpebra diz respeito unicamente à inferior. Quando necessário, outras contribuições mais modernas serão citadas.

Na Nomina Anatômica, o olho é referido como bulbo ocular. Contudo, seguindo a nomenclatura clínica empregada em todas as publicações internacionais de oftalmologia, o termo “globo ocular” será empregado indistintamente como sinônimo de olho.

1.1 Órbita

As órbitas são as cavidades ósseas localizadas entre o crânio e o terço médio da face, onde se situam os globos oculares, delimitadas anteriormente pelas pálpebras. A cavidade orbitária tem formato piramidal (Figura 1), com base anterior e ápice posterior. Sete ossos formam a órbita, distribuídos em quatro paredes; ou seja,

a parede medial é formada pelo processo frontal do maxilar, lacrimal, etmoide e asa menor do esfenoide; a inferior ou assoalho é constituída pela lâmina orbitária do maxilar, palatino e zigomático, a lateral é composta pelo processo frontal do zigomático, processo zigomático do frontal e asa maior do esfenoide e, por fim, a parede superior ou teto onde se encontram apenas o osso frontal e parte da asa menor do esfenoide.

Figura 1 - Corte axial da órbita, no nível de sua maior dimensão: observar a relação do globo com a cavidade óssea, o formato e a dimensão da cavidade

Fonte: Modificado de Rootman, Stewart e Goldberg (1995).

A órbita contém, além do globo ocular, uma complexa rede vascular e nervosa imersa na gordura orbitária onde são encontradas outras estruturas, como os seis músculos oculares extrínsecos (MOE), quatro retos e dois oblíquos, responsáveis pela motilidade ocular, o músculo levantador da pálpebra superior, a glândula lacrimal e o sistema fascial. A gordura orbitária preenche completamente a cavidade e provê sustentação e estabilidade necessárias para a movimentação do globo ocular.

O complexo sistema reticular de septos, constituídos por tecido conjuntivo frouxo ajuda a promover a sustentação das estruturas orbitárias e a adequada manutenção das relações anatômicas e motilidade dos seus componentes. (Figura 2). Anatomicamente, o sistema fascial pode ser dividido em três segmentos: a cápsula de Tenon, as bainhas musculares e as extensões que conectam essas bainhas musculares à periórbita e às pálpebras (KOORNNEEF, 1979).

A periórbita, ou periósteo orbitário, é uma membrana de tecido conectivo que reveste toda a superfície óssea da órbita à qual é fracamente aderida. Na rima orbitária, a periórbita forma o arco marginal (*arcus marginalis*), que se dirige anteriormente fundindo-se ao septo orbitário, estrutura palpebral que delimita o conteúdo orbitário anteriormente.

Os quatro músculos retos que se originam no ápice orbitário no anel (ou ânulo) de *Zinn* são interconectados pelo sistema fascial formando um espaço importante denominado de intracônico. O músculo oblíquo inferior (MOI) é o único que não se origina do ápice da órbita. Esse músculo tem a sua origem no assoalho, no osso maxilar, imediatamente atrás e lateralmente à fossa nasolacrimonial. A partir de sua origem ele se estende ao longo do assoalho abaixo do reto inferior (RI), inserindo-se no quadrante inferolateral do olho. Nesse trajeto, mantém íntima relação com o RI que será detalhada mais adiante na descrição da anatomia da PI.

O volume da órbita, respeitadas as diferenças raciais e entre sexos, é no adulto, de 30 cm³ (ROOTMAN; STEWART; GOLDBERG, 1995). Como o globo ocular possui volume médio de 7cm³, a projeção anterior do olho é definida pela relação entre ele e o volume da órbita. Qualquer aumento do conteúdo da órbita

implica na alteração dessa relação e consequente projeção anterior ocular, sinal conhecido como proptose ou exoftalmia.

Figura 2 - Visão anteromedial dos músculos extraoculares e anel de Zinn

Fonte: (ROOTMAN; STEWART; GOLDBERG, 1995).

1.2 Fissura ou fenda palpebral

A fissura ou fenda palpebral é o espaço delimitado pelas pálpebras superior e inferior no estado de vigília. No adulto jovem, a fissura palpebral mede aproximadamente 10 a 11 mm no seu eixo vertical. Embora o comprimento horizontal da fissura seja comumente referido como aproximadamente 30 a 31 mm (DUTTON, 2011), essa medida varia conforme a idade e o sexo, sendo que os valores médios no adulto situam-se entre 26,7 mm (mulheres) e 27,2 mm (homens) (FOX, 1966; van den BOSCH; LEENDERS; MULDER, 1999).

A pálpebra superior se une à PI nos cantos medial e lateral. Diferentemente do canto lateral, que se encontra em íntimo contato com o globo ocular, o canto medial encontra-se discretamente distanciado, formando o “lacus lacrimalis”, ou lago lacrimal. No final da porção ciliar das margens palpebrais, há uma pequena elevação ou tubérculo que abriga o ponto lacrimal, que conduz o fluido lacrimal para dentro do canalículo lacrimal (Figura 3).

Figura 3 - Porções lacrimal (traço azul) e ciliar (linha vermelha) da pálpebra inferior

Fonte: Modificado de Codner e McCord (2017, p. 6).

Quando as pálpebras estão completamente abertas, o canto lateral apresenta uma angulação bem definida, aguda, de aproximadamente 30° a 60° (WOLFF; LAST, 1961). Normalmente, o canto lateral é cerca de 2 mm mais alto que o medial (HANADA et al., 2001; van den BOSCH; LEENDERS; MULDER, 1999). Essa obliquidade da fenda é dita positiva ou “mongolóide”. A obliquidade inversa ou negativa, que ocorre quando o ângulo lateral é mais baixo que o medial, é quase sempre sinal de anomalia cantal. (BASHOUR; GEIST, 2007). O canto medial é mais obtuso. O segmento cantal inferior é quase horizontal e o superior inclinado para cima; ambos anatomicamente relacionados aos canalículos inferior e superior, respectivamente (WOLFF; LAST, 1961).

A área de esclera exposta na região interpalpebral de cada lado da córnea constitui os denominados triângulos esclerais, cujos ápices constituem os ângulos cantal medial e lateral. A percepção da fissura é, de fato, baseada no formato e na área dos triângulos esclerais de cada lado da córnea (CODNER; McCORD, 2017). A área do triângulo medial é mais constante do que a do lateral, em virtude do frequente alongamento do ligamento cantal lateral, que ocorre com o avanço da idade, e maior mobilidade do canto lateral nas rotações oculares (CRUZ; FERNANDES TÁVORA; MARTIN, 2008).

1.3 Pálpebra inferior

1.3.1 Anatomia

Embora a estrutura da PI seja similar à da superior, do ponto de vista funcional, seus movimentos são menos pronunciados e, de certa maneira, menos relevantes para a proteção ocular do que os da superior. A PI é formada por pele, músculo orbicular ocular (MOO), septo orbitário, elementos retratores, tarso, conjuntiva e estrutura ligamentar. Cirurgicamente, pode ser dividida em duas lamelas: anterior e posterior (Figura 4).

Figura 4 - (A) corte transversal em detalhe da margem palpebral inferior, demonstrando a divisão lamelar; **(B)** visão geral da composição das lamelas na pálpebra inferior

Fonte: Modificado de Codner e McCord (2017, p. 9).

A lamela anterior inclui a pele e o MOO. Uma distinta transição existe entre a pele palpebral, que apresenta uma fina camada de derme e ausência de gordura subcutânea; já a pele mais espessa da região infraorbitária é constituída por uma camada dérmica bem definida e gordura subcutânea. Logo abaixo da fina pele palpebral encontra-se o MOO, esfíncter palpebral, responsável pela contração e consequente oclusão da fenda palpebral, integrando o sistema músculo aponeurótico superficial da face. O MMO consiste de duas partes: a palpebral, que se subdivide em porção pré-tarsal e pré-septal, e a orbital (Figura 05).

Figura 5 - Músculo orbicular ocular (MOO) e suas divisões

Fonte: Modificado de Dutton (2011 p. 153).

A porção palpebral está relacionada ao piscar e fechamento involuntário, enquanto que a porção orbital, à oclusão palpebral voluntária forçada (SCHMIDTKE; BÜTTNER-ENNEVER, 1992).

O tarso é constituído por tecidos fibroso denso e elástico, se estendendo lateralmente de um ponto a 7 mm do tubérculo orbitário lateral ao ponto lacrimal. A placa tarsal (PT) mede aproximadamente 25 mm em seu eixo horizontal e apresenta-se ligeiramente curvada, permitindo um ajuste à curvatura anterior do globo ocular (DUTTON, 2011). A altura vertical do tarso no centro da PI é 3,5 a 5,0 mm (CODNER; McCORD; HESTER, 1998). O segmento terminal de ambas as placas tarsais têm a sua inserção nas margens orbitárias através dos ligamentos cantais medial e lateral. Posteriormente à lamela anterior, encontra-se o septo, que atua como um diafragma, retendo o conteúdo orbitário. Estruturalmente, é fibroso e inelástico, ainda que apresente certa frouxidão, apropriada à mobilidade palpebral, com múltiplas camadas finas, de espessuras variáveis. No terço lateral, apresenta-se mais espesso do que no terço medial. O septo orbitário origina-se do arco

marginal, formado pela fusão do septo com a periórbita e o perióstio do rebordo orbitário. Desconsiderando diferenças inter-raciais, o septo orbitário une-se aos retratores da PI (RPI) a aproximadamente 5 mm abaixo da borda tarsal inferior (HAWES; DORTZBACH, 1982); e anatomicamente é dividido em duas partes: uma porção superior, mais densa, relacionada à fáscia cápsulo-palpebral (FCP), e uma inferior, sem relação anatômica com a FCP (SADOVE, 2007).

A lamela posterior é constituída pelos RPI, PT e conjuntiva. Os elementos RPI compreendem a FCP e o músculo tarsal inferior, este último constituído por fibras musculares lisas (HAWES; DORTZBACH, 1982; KAKIZAKI et al., 2009a) (Figura 6). A FCP é formada, inicialmente, pela fáscia do RI, originando-se do tendão deste músculo. Em seguida, divide-se para envolver e fundir-se com a bainha do MOI. Anteriormente ao MOI, a FCP emite prolongamentos horizontais para formar o ligamento suspensor de *Lockwood* (LSL). A FCP estende-se anteriormente, enviando expansões para o fórnice da conjuntiva, formando o ligamento suspensor do fórnice. Após a fusão com o septo orbital, o conjunto FCP/septo insere-se na borda inferior do tarso (Figura 7). Na região do fórnice inferior, encontram-se as fibras do músculo tarsal inferior que, portanto, não estão inseridas na margem inferior do tarso.

Figura 6 - Visão frontal e sagital do músculo tarsal inferior

Fonte: Modificado de Codner e McCord (2017).

Estudos anatômicos recentes sugerem que os RPI são formados por duas camadas. A camada mais interna é formada pelo músculo tarsal inferior e parte posterior da FCP. A camada mais anterior é representada pela porção externa da FCP e pelo prolongamento septal. Essas duas camadas são distintas e podem ser dissecadas separadamente (KAKIZAKI et al., 2006). Além disso, os RPI apresentam cornos medial e lateral, sendo o corno lateral mais espesso que o medial (KAKIZAKI et al., 2009ab).

Figura 7 - Fásia cápsulo-palpebral e ligamento suspensor de *Lockwood*, posteroinferior à fásia

Fonte: Modificado de Codner e McCord (2017, p. 23).

Figura 8 - Visão geral da composição das lamelas na pálpebra inferior

Fonte: Modificado de Kakizaki et al. (2006).

1.3.2 Estruturas anatômicas condicionantes do contorno palpebral

O contorno da PI depende principalmente da sua estrutura tarso-ligamentar e da tensão gerada nessa estrutura pelos seus elementos retratores.

O ligamento palpebral lateral tem sua inserção na proeminência óssea denominada tubérculo de Whitnall (WHITNALL, 1911), a 2,5 mm atrás da rima orbitária lateral, sendo assim, posterior ao septo orbitário. Mede 5 mm a 7 mm de comprimento, o que representa a distância entre o aspecto lateral da PT e a rima orbitária lateral, em olhos não proeminentes. O ligamento é formado pelas expansões fibrosas das PTs superior e inferior. Ele entra na composição do retínaculo lateral juntamente com o ligamento de frenagem do reto lateral (*check ligament*), a inserção do LSL, o ligamento transverso de *Whitnall* e o corno lateral da aponeurose do músculo levantador da pálpebra superior (CODNER; McCORD; HESTER, 1998; GIOIA; LINBERG; McCORMICK, 1987).

O ligamento palpebral medial é uma banda de tecido fibroso que atua como um tendão de inserção para o MOO. É formado pelas expansões ligamentares das PTs superior e inferior, que se unem para originar um ligamento comum que se divide em três ramos: o anterior (ou superficial), o posterior e o superior (ANDERSON, 1977; POH et al., 2012).

O ramo anterior apresenta uma extensão de 8 mm - 10 mm em seu maior eixo e insere-se no processo orbital do osso maxilar, em frente e acima da crista lacrimal anterior. Este ramo provém o principal suporte para o ângulo cantal medial (DUTTON, 2011).

O ramo posterior origina-se do ligamento comum, próximo à junção da crura superior e inferior para então seguir entre os canálculos, estendendo-se ao longo da

face posterolateral do saco lacrimal, e fundindo-se a essa estrutura por meio de uma camada de fáscia fibrovascular. Este ramo direciona o vetor de forças do ângulo cantal para trás, possibilitando a aproximação da pálpebra ao globo ocular.

O ramo superior do ligamento cantal medial origina-se como um amplo arco de fibras oriundas dos ramos posterior e anterior, direcionando-se 7 mm a 10 mm superiormente, se inserindo junto ao processo orbital do osso frontal (DUTTON, 2011). A porção posterior do músculo orbicular pré-septal insere-se neste ramo, cuja fusão anatômica constitui o arcabouço do teto da fossa do saco lacrimal, provendo não somente suporte vertical para o canto medial, mas acredita-se, também, que desempenha importante papel no mecanismo da bomba lacrimal (ANDERSON, 1977; ELNER et al., 2007).

Estabilizada pelos elementos RPI, a PT é a estrutura que atua como ponte entre os ligamentos medial e lateral, funcionando como um esqueleto e, assim, fornecendo a integridade estrutural da pálpebra. A esse conjunto formado pelos ligamentos cantais e tarso dá-se o nome de estrutura tarso-ligamentar (Figura 9), que provê suporte e elasticidade palpebral durante movimento e repouso (SISLER, 1973).

Figura 9 - Estrutura tarso-ligamentar palpebral

Fonte: Modificado de Dutton (2011, p. 146).

1.3.3 Métodos clínicos de mensuração da posição da pálpebra inferior

O diagnóstico das retrações palpebrais é calcado na medida da posição da margem palpebral afetada. Durante muito tempo o referencial para a medida do posicionamento palpebral inferior foi o limbo córneo-escleral (SHORE, 1985). O termo *scleral show* (exposição escleral) deriva desse referencial sendo usado para designar posição da margem abaixo do limbo (LOEB, 1988). Atualmente, adota-se o centro pupilar como a principal referência para essa medida. Assim, a distância, em milímetros, entre a margem palpebral inferior, na posição de VI horas, e o centro pupilar, ficou conhecida na literatura oculoplástica como distância margem-reflexo ou MRD₂ (sigla derivada da abreviação de *Margin Reflex Distance*) (PUTTERMAN, 2012). Essa denominação advém do uso do reflexo corneano durante a fixação de uma fonte luminosa para se estimar o centro da pupila (Figura 10).

A medida da MRD₂ apresenta grande aplicabilidade na prática clínica com baixa variabilidade entre diferentes observadores (BOBORIDIS et al., 2001), sendo amplamente utilizada como critério quantitativo de retração palpebral. Embora a

MRD₂ represente um importante instrumento de avaliação clínica, ela não traduz o contorno palpebral, que é um parâmetro fundamental, não só do ponto de vista estético, mas também funcional. Dessa forma, na posição primária do olhar (PPO), a margem da PI, normalmente, encontra-se em média a 5,1 - 6,3 mm de distância do centro da pupila, podendo apresentar variações nesses valores dependendo da idade e sexo (van den BOSCH; LEENDERS; MULDER, 1999; RIBEIRO et al., 2016).

Figura 10 - Descrição ilustrativa da MRD₂

Fonte: Modificado de Putterman (2012).

1.3.4 Contorno

Geometricamente, o contorno palpebral pode ser definido como a linha que tangencia a margem da pálpebra, consistindo na representação gráfica do formato da interface entre a margem da pálpebra e o olho. O contorno palpebral representa uma curva tridimensional, uma vez que a pálpebra perfaz um arco ao longo do globo ocular. As fotografias usadas para mensuração do contorno capturam o arco palpebral apenas em duas dimensões. Diferentes métodos foram descritos para descrever ou medir o contorno palpebral. A análise do contorno de pálpebras normais ou operadas já foi objeto de análises geométricas (MALBOUISSON;

BACCEGA; CRUZ, 2000) (Figura 11), ou caracterizada por meio de múltiplas distâncias entre o centro pupilar e a margem palpebral (MILBRATZ et al., 2012) (Figura 12).

Figura 11 - Visão bidimensional da fissura palpebral e a respectiva representação gráfica

Fonte: (MALBOUISSON; BACCEGA; CRUZ, 2000).

Figura 12 - Extração do contorno palpebral por meio de múltiplas distâncias radiais oblíquas. A análise do contorno é expressa matematicamente por uma função polinomial

Fonte: (MILBRATZ et al., 2012).

Na literatura oculoplástica, as alterações da forma ou curvatura da PI estão geralmente associadas à descrição de alterações relacionadas à senilidade (FITZGERALD, 2013; HAHN; DESAI, 2016) ou complicações cirúrgicas estéticas

(BRAVO; KUFKE; PASCUAL, 2013; GOLDBERG, 2003; JACOBS, 2003; ROSENBERG; LATTMAN; SHAH, 2007). Entretanto, em termos gerais, a semiologia dessas alterações de mal posicionamento palpebral recai sobre a temática da retração palpebral.

1.4 Exoftalmometria

No ambiente clínico, a avaliação da órbita inicia-se com a inspeção, que possibilita inferir qualitativamente sinais como distopia, deslocamento do globo no sentido vertical ou horizontal, e exoftalmia, deslocamento do globo ocular no sentido anterior do plano anatômico. As informações coletadas com a inspeção são qualitativas e geralmente seguidas pela obtenção de medidas.

O grau de protrusão ocular é medido pela exoftalmometria, com o uso do exoftalmômetro, instrumento utilizado para obtenção de valores do posicionamento anteroposterior do olho. Essa medida é definida como a distância entre dois planos paralelos, um tangente ao ápice da córnea com o olho na posição primária e o outro passando pela margem orbital lateral. Embora existam diversos modelos de instrumentos para mensurar esse valor (DREWS, 1957), há controvérsias a respeito do método mais acurado para obter a medida da exoftalmometria (CHANG et al., 1995; FRUEH W. T.; FRUEH, B. R., 2007; KASHKOULI et al., 2003). No entanto, o exoftalmômetro de Hertel continua sendo o instrumento utilizado com maior frequência na prática clínica.

1.5 Orbitopatia de Graves

1.5.1 Conceito

A orbitopatia de Graves é uma doença inflamatória autoimune, potencialmente ameaçadora à visão, objeto de interesse de médicos e cientistas há quase dois séculos (VON BASEDOW, 1840). É também conhecida como oftalmopatia distiroideana, ou doença tiroideana ocular, porque frequentemente está associada ao hipertireoidismo (BURCH; WARTOFSKY, 1993). O curso da doença orbitária é próprio e independente dos níveis séricos de hormônios tireoidianos (BAHN, 2010).

O receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH-R) é provavelmente o principal autoantígeno responsável pelo processo autoimune desenvolvido na OG (BARTALENA; PINCHERA; MARCOCCI, 2000), embora não o único, pois tem sido demonstrado que anticorpos contra o receptor do fator de crescimento I tipo insulina (IGF-1R) estão envolvidos na produção da resposta inflamatória orbitária (PRITCHARD et al., 2003).

Os fibroblastos orbitais são as células-alvo da agressão autoimune. Essas células são heterogêneas e quando ativadas produzem diferentes tipos de citocinas, o que pode explicar a variabilidade clínica da orbitopatia caracterizada por graus distintos de adipogênese e miopatia (BAHN, 2010; KOUMAS; SMITH; PHIPPS, 2002; SMITH et al., 2017).

Na maioria dos casos, a OG apresenta-se clinicamente simultânea à doença de Graves, mas ocasionalmente, a doença pode preceder o início do quadro de hipertireoidismo em muitos anos (WIERSINGA et al., 1988). A ocorrência de OG em

pacientes portadores de hipertireoidismo varia de 13% a 69% (BHATTI; DUTTON, 2014), sendo que quase metade desses pacientes relatam sintomas de olho seco e irritação ocular, fotofobia, lacrimejamento excessivo, diplopia e sensação de pressão retro-ocular (BAHN, 2010). Aproximadamente 3% a 5% dos pacientes portadores de OG desenvolvem formas mais severas da doença, que cursam com intensa dor, inflamação, úlcera corneana grave com potencial de perda visual ou neuropatia compressiva (WIERSINGA; BARTALENA, 2002). A condição apresenta taxa de incidência anual aproximada de 16 mulheres e três homens por 100.000 habitantes (BARTLEY, 1994; EPSTEIN; BAHN; HEUFELDER, 1993). Casos mais severos de OG demonstram incidência ainda menor (BARTALENA, 2013), sendo a prevalência na população geral entre 0,1 e 0,3% (LAZARUS, 2012).

1.5.2 Quadro clínico

Pacientes portadores de OG apresentam-se em duas fases distintas (BARTALENA; PINCHERA; MARCOCCI, 2000; WIERSINGA; PRUMMEL, 2002). A fase inflamatória ativa é caracterizada por eritema e edema periorbitais, quemose, inflamação orbital e congestão, associados à retração palpebral, proptose e diplopia. É frequentemente leve e autolimitada e, muitas vezes, requer apenas uma intervenção de suporte (por exemplo, lágrimas artificiais) (BARTLEY et al., 1996). Após um período de tempo variável, a fase inflamatória é seguida pela fase quiescente associada à fibrose orbital, deposição de glicosaminoglicanos e aumento dos músculos extraoculares (BHATTI; DUTTON, 2014).

Bartley e Gorman (1995) definiram critérios diagnósticos específicos para a OG, que deve ser considerada quando se observa retração palpebral associada a

pelo menos um dos seguintes sinais: disfunção tireoidiana, exoftalmo, neuropatia óptica e/ou acometimento da musculatura ocular externa. Na ausência de retração palpebral, o diagnóstico somente é estabelecido diante da disfunção tireoidiana com exoftalmo, neuropatia óptica e/ou envolvimento da musculatura ocular externa.

A proptose acontece em cerca de 60% dos pacientes com OG e se relaciona ao aumento de volume dos tecidos orbitários muscular e/ou adiposo (BARTLEY et al., 1996; KENDLER; LIPPA; ROOTMAN, 1993). A protrusão ocular nos pacientes com OG geralmente é simétrica, porém pode haver assimetria em 9% dos pacientes (SOROUDI; GOLDBERG; McCANN, 2004).

O aumento da musculatura ocular externa na OG ocorre em aproximadamente 55% dos pacientes (BARTLEY et al., 1996), podendo variar desde aumento discreto de alguns músculos, mais comumente os retos medial e inferior, até o alargamento de todos os músculos (BURCH; WARTOFSKY, 1993). Dentre os pacientes com OG, 43% desenvolvem alteração da oculomotricidade e 6% evoluem para neuropatia óptica por compressão do nervo óptico no ápice da órbita (BARTLEY et al., 1996), a complicação mais temida devido ao risco de perda visual grave e irreversível.

1.5.3 Manifestações palpebrais

A retração palpebral superior, também conhecida como sinal de Dalrymple, é o achado mais comum da OG (BARTLEY et al., 1996; FRUEH, 1984; WALLER, 1982) presente em aproximadamente 90% dos pacientes (DAY, 1957) e considerado um dos principais critérios diagnósticos para a doença (BARTLEY; GORMAN, 1995).

Sendo assim, é natural encontrar uma vasta e rica literatura médica especializada a respeito da retração superior (CRUZ et al., 2013a) (Figura 13).

Figura 13 - Retração palpebral de paciente com orbitopatia de Graves

Apesar do envolvimento das pálpebras superiores ser o achado clínico mais comum, as Pls também podem estar comprometidas. A retração palpebral resulta, além do comprometimento estético, em epífora e sintomas corneanos secundários a alterações do filme lacrimal, devido à maior exposição da superfície ocular (CRUZ et al., 2011). Tão relevante quanto a retração palpebral superior, a RPI relaciona-se, assim como na superior, a sintomas como lagoftalmo, ceratite de exposição, lacrimejamento, fotofobia e representa frequentemente queixa cosmética pelo paciente (BHATTI; DUTTON, 2014; RIBEIRO et al., 2016).

1.6 Retração inferior

Aproximadamente 20% dos pacientes portadores de OG apresentam RPI no momento do diagnóstico (BARTLEY et al., 1996), e embora seja igualmente um sinal importante na OG (FRUEH, 1984), existem poucas publicações a respeito do mecanismo implicado na etiologia da retração palpebral inferior secundária à OG.

Clinicamente, a RPI é definida como um deslocamento inferior anormal da PI. Entretanto, este conceito é intrinsicamente dependente dos parâmetros quantitativos usados para a definição do posicionamento normal da PI. Em comparação com a pálpebra superior, dados sobre a posição da PI são escassos na literatura. Classicamente, como regra geral, considera-se normal que a PI tangencie o limbo córneo-escleral (JONES, 1960). Abaixo dessa posição é considerada retraída, expondo a esclera inferior (SHORE, 1985). Entretanto, MacKinnon et al. (1987) concluíram que aproximadamente 10% da população normal apresentam exposição escleral, igual ou maior que 2 mm. Por outro lado, van Den Bosch, Leenders e Mulder (1999) afirmaram que, tanto em homens como em mulheres, a distância entre o centro da pupila e a margem palpebral inferior aumenta com a idade, sugerindo como causa a frouxidão palpebral que ocorre com o envelhecimento. Outros autores também estimam que a idade é um fator cujo impacto deve ser considerado na avaliação da posição normal da PI (FITZGERALD, 2013; SHORE, 1985).

1.6.1 Etiologia da retração palpebral inferior na orbitopatia de Graves

A retração palpebral inferior na orbitopatia de Graves (RPIG) parece ter origem multifatorial. Muitas teorias já foram propostas para explicar a RPIG. A princípio, três mecanismos, não necessariamente excludentes, estão envolvidos na etiologia da RPI: (1) hiperestimulação muscular; (2) teoria cicatricial e restritiva e (3) efeito da proptose (RIBEIRO et al., 2016).

O primeiro mecanismo proposto foi o aumento da estimulação adrenérgica do músculo tarsal inferior, similar ao músculo de Müller na pálpebra superior, pela ação

direta do hormônio tireoidiano (EDEN; TROTTER, 1942; HEDIN, 1988; POCHIN, 1939; WALLER, 1982). Esse mecanismo só explicaria a retração em pacientes hipertireoideos (FELDMAN; PUTTERMAN; FARBER, 1992; GARDNER; KENNERDELL; BUERGER, 1992; KIM; ELLIS; STEWART, 1999; NORRIS et al., 2011) e, portanto, não é válido em casos de retração de pacientes que se encontram na fase quiescente da OG, ou com hipotireoidismo, ou mesmo eutireoideos. Outra possibilidade seria o aumento do tônus do RI com consequente tração da FCP, em um contexto de contratura do RS (HEDIN, 1988; WALLER, 1982) É improvável que esse mecanismo desempenhe papel decisivo, porque na grande maioria dos casos, o reto superior é menos afetado que o inferior (FORBES et al., 1986; TIAN et al., 2000).

Como já foi aludido anteriormente, o complexo da PI é intrinsecamente conectado aos MOI e RI pela FCP (HAWES; DORTZBACH, 1982; KAKIZAKI et al., 2009b). Alterações nesse sistema afetam a altura palpebral nos moldes da retração pós-cirúrgica nas ressecções do RI (BUFFAM; ROOTMAN, 1978; KUSHNER, 1992; LIAO; SHIH; LIN, 2006; LUEDER et al., 1992; WALLER, 1982). A segunda teoria se baseia na hipótese de que o aumento nas dimensões do RI, achado frequente na OG, ou um quadro fibrótico da CFP, poderia retrair a margem palpebral secundariamente à excessiva tensão sobre ela (FELDMAN; PUTTERMAN; FARBER, 1992; FLANAGAN, 1980; FRUEH, 1984; GARDNER; KENNERDELL; BUERGER, 1992; KARESH, 1987; OLVER et al., 1998). Por fim, a RPI poderia ser secundária ao deslocamento anterior do olho (exoftalmia), causado pelo incremento nos compartimentos de gordura e da órbita muscular. Embora a influência da protrusão do globo na posição da PI pareça ser consensual, os dados sobre essa

relação não são robustos. Por exemplo, Rajabi et al. (2014) mediram a retração palpebral e a proptose em uma série de pacientes com OG e afirmaram haver correlação significativa entre a posição da margem palpebral inferior e a proptose. No entanto, essa conclusão foi baseada em gráfico sem pontos experimentais e nenhuma medida da inclinação da reta ajustada.

2. Objetivos

O presente estudo objetivou:

1. Aplicar um novo método de obtenção do contorno palpebral, baseado nas curvas de Bézier, para análise dos RPI.
2. Caracterizar o contorno da PI em relação aos seguintes parâmetros:
  - Simetria;
  - Circularidade;
  - Morfologia do canto medial.
3. Analisar a relação entre a magnitude da retração palpebral e:
  - Valores da exoftalmometria;
  - Dimensões do RI.

3. Casuística e Métodos

3.1 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), processo nº 14097/2010 (Anexo A).

Todos os pacientes foram orientados quanto à natureza e os objetivos da pesquisa, enfatizando que a não aceitação não acarretaria em interrupção ou alteração do tratamento. Apenas aqueles que concordaram em participar do estudo e espontaneamente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram incluídos.

3.2 Casuística

Foram estudados dois grupos, cujos integrantes foram pareados por sexo e idade. O grupo Controle (GC) composto por 43 sujeitos (27 mulheres) com idade média de 38,3 anos $\pm$ 11 DP (desvio padrão) e o grupo de pacientes portadores de orbitopatia de Graves (GG). Nos dois grupos apenas um olho foi objeto de estudo. No GC o olho considerado foi definido de forma aleatória por meio de sorteio; e no GG estudou-se o olho mais afetado.

A amostra do GC foi constituída por voluntários recrutados entre funcionários e médicos do hospital. Nesse grupo, os critérios de exclusão foram: presença de quaisquer alterações palpebrais e orbitárias bem como cirurgias oculares, palpebrais e orbitárias prévias. Os indivíduos não apresentavam ao exame oftalmológico (inspeção, biomicroscopia da superfície ocular e segmento anterior, exame das rotações oculares) quaisquer anormalidades. As análises foram realizadas em

apenas um dos olhos de cada sujeito do grupo controle, definido de forma aleatória por meio de sorteio.

O GG foi composto por 41 pacientes com diagnóstico de orbitopatia de Graves (32 mulheres) com idade média de 41,9 anos $\pm$ 14,4 DP, oriundos do ambulatório de oftalmologia do HCFMRP-USP. Pacientes descomprimidos ou com cirurgia palpebral prévia não foram incluídos. Todos os pacientes estudados estavam na fase inativa da doença, ou seja, grau <3 no item atividade da classificação VISA (Anexo B) (DOLMAN; ROOTMAN, 2006; MAWN et al., 2018). Também não foram incluídos no estudo pacientes com alterações de motilidade ocular secundárias à orbitopatia e com sinais de disfunção do nervo óptico.

3.3 Obtenção do contorno palpebral inferior

A análise do contorno palpebral foi realizada nos dois grupos a partir de fotografias da fenda palpebral, obtidas de forma padronizada. Todos os integrantes de ambos os grupos foram orientados a se posicionarem confortavelmente, com os olhos em PPO, alinhados ao eixo da câmera. Utilizou-se a mesma distância focal de 100 cm, com lentes macro 50 mm, marcas Nikon e Canon, abertura do diafragma 22.

O *NIH ImageJ*, programa de domínio público (disponível gratuitamente e obtido para *download* através do endereço eletrônico <https://imagej.nih.gov/ij>), foi utilizado para a obtenção do contorno palpebral, utilizando-se o *plug-in* curvas de Bézier do aplicativo. Inicialmente, o diâmetro horizontal da córnea, assumido como 11,5 mm, foi usado para permitir a conversão de pixels em mm. As coordenadas x e

y do centro da pupila foram estimadas pelo operador e registradas como um ponto central de referência para análise gráfica (Figura 14).

Figura 14 - Demarcação do centro pupilar pelo operador (realçado externamente pelo círculo pontilhado amarelo), utilizando-se a ferramenta de pontos do programa *ImageJ*

Utilizando a ferramenta curva de Bézier do programa, clicava-se no canto lateral e na extremidade medial da porção ciliar da pálpebra inferior (próximo ao tubérculo lacrimal inferior) para criar uma linha reta definida por dois pontos de controle (Figura 15A). Clicando-se em qualquer um dos dois pontos e arrastando-os, a linha reta era ajustada de acordo com a curvatura palpebral (Figura 15B). Em seguida, a linha de Bézier resultante era desenhada com uma cor de linha pré-selecionada (Figura 15C). Foi usado o tom amarelo, porém qualquer cor que não tenha correspondência com o espectro de tons faciais humanos pode ser empregada. Finalmente, a imagem era binarizada de tal forma que apenas os pixels

que formavam o contorno eram exibidos em preto. Os pixels restantes eram convertidos em branco e não exibidos (Figura 16A). Para isso, foi usada a ferramenta limiar de cor (*color threshold*). Como mostra a Figura 16B, o parâmetro *Hue* foi fixado na faixa do amarelo e a saturação e o brilho foram maximizados. Colocando-se o limiar de cor em negro-branco (B&W), obtinha-se a curva mostrada na Figura 17.

Figura 15 - Ajuste do contorno inferior utilizando a ferramenta curva de Bézier do programa *ImageJ*

Figuras 16 - Processo de binarização da imagem com a ferramenta limiar de cor - *Threshold Color* do programa *NIH ImageJ*

As coordenadas numéricas da linha que representam o contorno eram copiadas e transferidas para um *software* desenvolvido pelo físico Dr. Denny Marcos Garcia (colaborador do Laboratório de Oculoplástica do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de medicina de Ribeirão Preto-USP) para análise gráfica na plataforma Matlab MathWorks ® 8.5 (The MathWorks Inc., Natick, MA). A linha que expressa o contorno palpebral foi reamostrada para conter 1000 pontos (resolução espacial de

aproximadamente 0,03 mm) e suavizada com um filtro de Savitz-Golay. A linha de contorno final em relação ao centro da pupila é exibida na Figura 18.

Figura 17 - Curva resultante da segmentação da imagem do contorno. À direita, o detalhe é amplificado mostrando o efeito de pixelização e suavização, em vermelho com um filtro de Savitz-Golay

Figura 18 - Caracterização do contorno monocular e determinação do pico (seta) em relação ao centro pupilar (linha vertical tracejada)

3.4 Análise da porção ciliar do contorno palpebral

O estudo do contorno da porção ciliar da PI baseou-se em cinco variáveis: MRD_2 , posição do pico, área total delimitada pelo contorno e razão entre as áreas medial e temporal e circularidade (Figuras 19 e 20). Todas calculadas pelo *software MatLab*.

Figura 19 - Modelo esquemático ilustrando as variáveis analisadas para caracterização do contorno palpebral inferior

3.4.1 Distância Margem Reflexo 2 (MRD₂)

Inicialmente, foi realizada a conversão entre pixel e mm na imagem, conforme descrito anteriormente no item 3.1. Utilizando-se o *software ImageJ*, a partir do ponto localizado no centro da pupila, estimado pelo operador, obtiveram-se as coordenadas x e y, que permitiam a mensuração da MRD₂ em mm.

3.4.2 Posição do pico

O pico do contorno palpebral relaciona-se à distância horizontal a partir do centro da pupila até o ponto mais baixo da PI, definido como o ponto em que a derivada da curva é igual a zero (CRUZ et al., 1998). Os valores negativos indicam posição lateral e os positivos, posição medial.

3.4.3 Área delimitada pela porção ciliar do contorno palpebral

Utilizando-se o tubérculo lacrimal e o ângulo do canto lateral como pontos de referência, uma reta foi traçada entre estes dois pontos, delimitando a área palpebral.

3.4.4 Razão entre as áreas temporal (AT) e medial (AM)

As áreas temporal e medial foram obtidas dividindo-se a área total tendo como referência a linha vertical da correspondente à MRD₂.

3.4.5 Circularidade do contorno palpebral inferior

O grau de circularidade foi estimado a partir de um descritor matemático. Um círculo perfeito possui todos os raios de mesmo tamanho, ou seja, variância zero.

Por outro lado, uma forma irregular possui inúmeros raios de diferentes tamanhos. A partir desse conceito pode-se definir uma assinatura quanto à circularidade de uma forma qualquer. A razão entre a variância das distâncias radiais pela sua média possui valor 0 para um círculo perfeito e valor próximo a 1 para uma forma não circular. Esse descritor foi adaptado de Xu et al (2012).

Figura 20 - Ilustração gráfica da aplicabilidade do conceito de circularidade na caracterização do contorno palpebral

3.5 Ângulo lacrimal

O ângulo lacrimal foi definido como o ângulo formado entre uma linha de base horizontal e a linha que une o ponto central do canto medial ao tubérculo lacrimal. (Figura 21).

Figura 21 - Demarcação do canto medial, realizado pelo operador (realçado externamente pelo círculo pontilhado amarelo), utilizando-se a ferramenta de pontos do programa *ImageJ*

3.6 Exoftalmometria

A medida de projeção do globo ocular em relação à rima orbitária lateral foi obtida com exoftalmômetro de Hertel para todos os pacientes (HERTEL; SIMONSZ, 2008). As medidas obtidas para o GC foram obtidas no HCFMRP-USP. As medidas realizadas nos pacientes portadores de OG foram obtidas em pacientes atendidos na mesma instituição e em duas clínicas privadas, localizadas em Florianópolis e na cidade do Porto, em Portugal, por diferentes examinadores.

3.7 Dimensões musculares

Os subgrupos do GC ($n = 17$) e do GG ($n = 18$) foram submetidos ao exame de ressonância nuclear magnética de órbitas para mensuração da espessura do RI. Foram selecionados indivíduos que não apresentavam contra indicações ao exame (claustrofobia, implantes metálicos, tamanho corporal maior do que o permitido para o exame). O exame foi realizado utilizando um sistema de ressonância magnética de

alto campo (3 Tesla Philips Achieva®, Holanda), sem administração intravenosa de contraste com a aquisição ponderada em T1 sem supressão de gordura. Foi solicitado a cada participante que permanecesse com os olhos fechados suavemente durante a execução do exame. Após a aquisição das imagens foi realizada a medição dos músculos, utilizando o *software* OsiriX MD® (OsiriX.app versão 3.9.4 para computador Apple). A aquisição da espessura do RI foi realizada obtendo-se sua área (SZUCS-FARKAS et al., 2002) no primeiro corte coronal posterior ao globo ocular, posição na qual é possível distingui-lo do assoalho da órbita (Figura 22).

Figura 22 - Imagem de ressonância magnética de órbitas, corte coronal, primeiro corte posterior ao globo ocular, para aquisição da imagem do músculo reto inferior

3.8 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média $\pm$ DP. A análise exploratória dos dados utilizou-se de recursos gráficos como histogramas e *box-plot*. As variáveis do estudo foram comparadas entre os dois grupos aplicando-se o teste t de Student. A regressão linear foi empregada para explorar possíveis relações entre as variáveis. Todos os procedimentos foram realizados pelo *software Microcal Origin* 8.5 (OriginLab, Northampton, MA). Adotou-se para significância estatística $p < 0.05$.

4. Resultados

4.1 Posição da pálpebra inferior

Como era de se esperar, os valores médios das distribuições da MRD₂ exoftalmometria, mostradas nas Figuras 23 a 25, foram significativamente diferentes entre os grupos, posto que essas variáveis são definidoras da OG (MRD₂, GC = 5,4 mm $\pm$ 0,95; GG = 6,8 mm $\pm$ 1,04; $t = 6,48$; $p < 0,0001$; exoftalmometria, GC = 16,5 mm $\pm$ 1,7; GG = 21,7 mm $\pm$ 2,9; $t = 9,8$; $p < 0,0001$).

Figura 23 -Distribuição das MRD₂ do grupo controle

Figura 24 - Distribuição das MRD₂ do grupo Graves **Figura 25** - Distribuição dos valores exoftalmométricos nos dois grupos estudados

4.2 Relação entre exoftalmometria e retração palpebral

A Figura 26 mostra que a relação entre exoftalmometria e retração palpebral nos pacientes seguiu um modelo linear ($F = 11,85$; $r=0,48$; $p<0,0001$), o que não ocorreu nos controles ($p=0,69$).

Figura 26 - Relação entre valores exoftalmométricos e retração nos dois grupos estudados. Acima pacientes, abaixo controles

4.3 Análise do contorno palpebral inferior

As Figuras 27 e 28 ilustram diferentes contornos palpebrais de sujeitos do GC e do GG.

Figura 27 - Diferentes tipos de contorno palpebral inferior de sujeitos normais

Figura 28 - Diferentes tipos de retração palpebral inferior em pacientes

4.4 Circularidade

Na Figura 29 estão comparadas as distribuições do índice de circularidade dos contornos palpebrais. Os valores mais próximos de zero indicam maior

semelhança com o círculo. O valor médio do GG ($0,28 \pm 0,12$) foi significativamente menor do que o do GC ($0,49 \pm 0,17$), ($t = 6,42$; $p < 0,0001$).

Figura 29 - Distribuição dos índices de circularidade

4.5 Área delimitada pelo contorno palpebral

A comparação das distribuições das áreas delimitadas pelos contornos palpebrais (Figura 30) mostra que o valor médio desse parâmetro foi significativamente maior no GG ($63,02 \pm 15,84$) do que no GC ($35,94 \pm 12,04$); ($t = 8,84$; $p < 0,0001$). Entretanto, quando as razões entre as áreas temporais e nasais foram comparadas (Figura 31), os dois grupos não diferiram (GG = $2,21 \pm 0,58$; GC = $2,44 \pm 0,55$).

Figura 30 - Distribuição das áreas delimitadas pelo contorno palpebral inferior **Figura 31** - Distribuição das razões entre as áreas temporal e nasal delimitadas pelo contorno palpebral inferior

4.6 Posição do pico do contorno palpebral

A posição do pico palpebral não diferiu entre o GC ($-2,06 \pm 1,04$) e o GG ($-1,73 \pm 1,23$); ($t = 1,29$, $p=0,2$) (Figura 32).

4.7 Ângulo lacrimal

O ângulo formado entre o ponto lacrimal inferior e o vértice do canto medial foi significativamente diferente entre os grupos (GG = $-10,7^0 \pm 6,9$; GC = $1,21 \pm 7,0$) (Figura 32). No GG, além de a maioria dos ângulos apresentar valor negativo (ponto lacrimal abaixo do vértice do canto medial), os valores foram maiores do que os do GC, que se distribuíram simetricamente em torno da média. Os dados mostram que o ângulo lacrimal é dependente da magnitude da MRD₂. Como mostra a Figura 33, há uma relação linear entre a MRD₂ e o valor do ângulo ($r = -0,50$, $p < 0,0001$).

Figura 32 - Distribuição do pico do contorno da pálpebra inferior no GC e GG

Figura 33 - Ângulo formado entre o ponto lacrimal inferior e o vértice do canto medial **Figura 34** - Relação entre o ângulo lacrimal e a retração da pálpebra inferior (MRD₂)

4.8 Relação entre dimensão do músculo reto inferior e retração palpebral

A média das áreas do RI no GC foi de $19,7 \text{ mm}^2 \pm 1,8$; e no GG foi de $21,5 \text{ mm}^2 \pm 2,5$. A diferença entre os grupos não foi significativa ($t = 1,8$; $p=0,09$) (Figura 35).

Figura 35 - Distribuição dos valores da área do músculo reto inferior nos grupos controle e Graves

A área do RI não foi correlacionada à magnitude da retração inferior ($r = 0,35$; $t = 1,44$; $p = 0,17$) (Figura 36).

Figura 36 - Distribuição dos valores de MRD_2 , de acordo com a área do músculo reto inferior no grupo Graves

5. Discussão

A aparência tem papel importante na autopercepção, bem como na percepção da sociedade na qual o indivíduo está inserido. Nenhuma área do corpo traduz com tanta precisão aspectos da personalidade e dos sentimentos como a face, como alguns autores demonstram ao concluírem o profundo impacto da forma de expressão sobre o bem-estar geral (REILLY et al., 2015; SPRINGER et al., 2012).

Estando localizada na região central da face, a região periocular é preferencialmente analisada quando se avalia o grau de envelhecimento ou atratividade do sujeito (NGUYEN; ISAACOWITZ; RUBIN, 2009).

No campo da cirurgia oculoplástica, conceitos como função e estética caminham pareados. Não só a área periocular é o núcleo da unidade estética da face, como também é responsável pela proteção e pelo adequado funcionamento do olho e do sistema visual como um todo.

Quadros clínicos de mau posicionamento palpebral afetam, desde a autoestima do paciente, pelo inerente comprometimento estético, até as atividades diárias, devido aos sintomas associados à maior exposição do globo ocular. Exemplos dessa associação são os pacientes portadores de sequelas de paralisia facial (KARADENIZ UĞURLU; KARAKAŞ, 2017), ou complicações cirúrgicas estéticas palpebrais.

Pacientes com orbitopatia de Graves são frequentemente acometidos por alterações palpebrais, uma vez que o principal achado clínico da doença é a retração da pálpebra superior (BARTLEY et al., 1996; CRUZ et al., 2013). Consequentemente, esses pacientes experimentam considerável prejuízo psicológico e funcional com repercussões significativas na qualidade de vida

(DELFINO et al., 2017; ESTCOURT et al., 2008; FARID et al., 2005; TERWEE et al., 2002, 2001; WIERSINGA, 2012; YEATTS, 2006).

Até os dias atuais, a medida da retração inferior era obtida unicamente por meio da quantificação da MRD₂, ou seja, tendo como referência um único ponto do contorno palpebral. Classicamente, a avaliação das anomalias de contorno tem sido meramente subjetiva e qualitativa, incluindo descrições como “aceitável”, “bom” ou “excelente”. Norris et al. (2011), por exemplo, sem efetuarem medida alguma, sugeriram que a retração da PI apresenta na orbitopatia de Graves a mesma deformação encontrada na superior, denominada de *flare lateral*.

Partindo desse ponto, uma ferramenta que fosse capaz de tornar objetiva a avaliação do contorno inferior vem assumindo maior importância nos últimos anos (CHANG, 2004; COELHO et al., 1997; CRUZ et al., 1998; MALBOUISSON; BACCEGA; CRUZ, 2000; SHORE, 1996). O desenvolvimento de um método eficiente e de fácil execução para expressar as anomalias de contorno é desafiador e várias foram as tentativas para resolver este problema metodológico.

Recentemente, a análise do contorno deixou de se basear unicamente na medida realizada com régua e/ou fotografia de película, cujos resultados apresentavam variabilidade significativa, e vem utilizando cada vez mais o processamento de imagem digital (COOMBES et al., 2007; EDWARDS et al., 2004). Apesar da limitação da natureza bidimensional desse tipo de imagem, ela ainda é a mais utilizada, apesar de tecnologias emuladoras de tridimensionalidade estarem surgindo como proposta promissora para mensuração de superfície (TYACK et al., 2017).

Um método simples para desenhar o contorno palpebral é utilizar um processador de imagens como o *ImageJ*®, e manualmente colocar uma linha de pontos na margem palpebral projetada na tela do computador. Algumas ferramentas presentes neste tipo de programa podem ser utilizadas para se definir manualmente, ponto a ponto, o limite entre a margem palpebral e a conjuntiva (CHANG, 2004). Esses pontos podem ser, então, representados matematicamente como uma linha em um gráfico. Esse método obteve sucesso em provar que o contorno da pálpebra superior normal pode ser representado por uma curva de segundo grau (CRUZ et al., 1998). Porém, esse método gráfico não é clinicamente útil para caracterizar anomalias específicas de contorno. As deformidades palpebrais geralmente não seguem uma função matemática simples e para quantificar o contorno dessa forma, o examinador teria que lidar com equações mais complexas.

A medida da área da porção superior e inferior da fenda palpebral pode ser utilizada para identificar assimetrias temporal/nasal (BRAVO; KUFEKE; PASCUAL, 2013; CRUZ; AKAISHI; COELHO, 2003). Mas esse tipo de quantificação também falha em identificar a localização específica de anomalias do contorno, como depressões ou picos.

Recentemente, um novo método baseado em múltiplas distâncias radiais entre o centro pupilar e a margem palpebral obteve êxito na mensuração de anomalias de contorno da pálpebra superior (MILBRATZ et al., 2012; RIBEIRO et al., 2012), mas mostrou-se insuficiente para a análise da deformidade em PIs, principalmente nos ângulos extremos medial e lateral, e em pálpebras que apresentam menor curvatura; o que limita a obtenção de dados a partir das linhas

radiais que tangenciam a margem palpebral. A mesma dificuldade foi verificada por Kang et al. (2016).

Anomalias localizadas de contorno demandam que a curva extraída contenha grande quantidade de pontos para viabilizar uma análise vetorial mais precisa. Nesse sentido, o emprego das curvas de Bézier, método já aplicado em outras áreas da medicina (GAN et al., 2014), possibilitou a elaboração de uma representação gráfica aplicável para mensurar o contorno de PIs.

A curva de Bézier é definida por meio da interpolação linear entre alguns pontos representativos, chamados de pontos de controle. O conceito matemático da curva foi desenvolvido em 1962 pelo francês Pierre Bézier, que o aplicava na indústria automobilística em projetos de automóveis. A curva de Bézier utiliza, a princípio, três pontos de controle para sua definição, podendo chegar a inúmeros pontos (WIKIPEDIA, 2017). Essa característica do método propicia versatilidade na confecção do traçado, permitindo compor curvas suaves e homogêneas, contendo inúmeros pontos.

Pouco se sabe a respeito dos fatores que podem influenciar as alterações de contorno da PI na OG (KANG et al., 2016). Dessa forma, o uso da ferramenta curvas de Bézier, do programa *ImageJ*, se mostrou de grande utilidade e principalmente, inovador para exprimir graficamente o contorno palpebral inferior.

Na OG, a retração palpebral é o achado clínico mais frequente e a inferior, de acordo com Bartley et. al (1996), acomete aproximadamente 85% dos pacientes no momento do diagnóstico. A MRD_2 , distância linear entre a margem palpebral inferior e o centro pupilar, mede o grau de retração palpebral, alteração considerada um critério de grande relevância para o diagnóstico da doença. A medida é de grande

utilidade na prática clínica, mas não traduz a anomalia do contorno palpebral. Vale lembrar que a retração inferior já foi associada à idade (SHORE, 1985; van den BOSCH; LEENDERS; MULDER, 1999), devido a alterações no sistema de sustentação palpebral, como aumento da frouxidão do sistema tarso-ligamentar e ao enoftalmo senil (BENGER; MUSCH, 1989). No presente estudo, os valores médios de MRD₂ encontrados tanto no GG (6,81mm $\pm$ 1,04) como no GC (5,4mm $\pm$ 0,95) são semelhantes aos da literatura especializada (BARTLEY et al., 1996; RIBEIRO et al., 2016).

Outro sinal clínico importante da OG é a proptose ou exoftalmia (BARTLEY et al., 1996), situação em que o olho se projeta em um plano mais anterior, em relação à linha interzigomática. Os resultados obtidos mostram correlação positiva linear entre o grau de protrusão ocular e a retração inferior ($F=11,85$ e $p<0,0001$). Isso se explicaria pelo fato de que a PI, por ser uma estrutura passiva, não tem como modular o seu posicionamento em função do deslocamento anterior do globo.

Uma vez que os RPI apresentam íntima relação anatômica com o RI, foi verificada a relação entre a dimensão deste músculo e o grau de retração da PI. Embora o aumento do RI seja um achado frequente nas formas miopáticas da OG, esse tipo de orbitopatia não foi incluída no presente estudo. Assim, os valores médios da área do RI dos pacientes, apesar de superiores aos do grupo controle, não foram significativamente diferentes e não houve correlação entre a magnitude da retração e o aumento volumétrico do RI.

Na literatura inexistem dados que quantifiquem parâmetros morfométricos relativos ao contorno palpebral, tanto em indivíduos com OG quanto em sujeitos normais. Neste estudo, com a finalidade de avaliar a simetria dos setores temporal e

medial das PIs, foi realizado o cálculo da área de exposição escleral delimitada por uma reta cujas extremidades foram posicionadas entre o canto lateral e o tubérculo lacrimal inferior. Como era de se esperar, uma vez que a retração palpebral e a proptose são sinais característicos da doença e clinicamente relacionados a sintomas de olho seco devido a maior exposição da superfície ocular, confirmou-se que a área de esclera exposta foi significativamente maior no GG ($63,02 \pm 15,84$) que no GC ($35,94 \pm 12,04$).

Foi calculada, também, a razão entre as áreas medial e temporal de exposição escleral, com o intuito de se verificar a presença de assimetrias de contorno nos pacientes. Os dados do presente estudo mostram, pela primeira vez, que a retração palpebral inferior na OG não apresenta deformações setoriais, pois a razão entre as áreas medial e temporal do GG não diferiu significativamente daquela encontrada no GC. Isso significa que a magnitude da retração medial é semelhante à temporal. Este resultado conflita e anula a afirmação de que exista um *flare* temporal nos pacientes portadores de retração de PI por OG, como proposto por Norris et al. (2011). Este resultado é corroborado por dois outros achados deste estudo: pela posição do pico palpebral, que não diferiu entre os dois grupos, como demonstrado na Figura 32, comprovando a inexistência de distorção temporal do contorno na PI e pelo cálculo da circularidade dos contornos palpebrais.

Como mostrou a Figura 29, o índice de circularidade foi maior no GG que no GC, constatando-se que a PI foi mais circular no primeiro grupo, secundariamente ao maior grau de retração palpebral; levando-se em conta que quanto mais circular um objeto, melhor será a distribuição do contorno.

O fato de a retração afetar tanto o contorno medial como o lateral explica a significativa deformidade na morfologia do canto lateral dos pacientes. Com efeito, o ângulo formado entre o tubérculo lacrimal e o ápice do canto medial torna-se com frequência negativo devido ao deslocamento inferior da margem medial. Este achado sugere que a epífora observada em grande número de pacientes com retração palpebral inferior seja influenciada pela anomalia cantal medial da pálpebra retraída.

Do ponto de vista prático, cirurgias com o objetivo de corrigir a retração da PI deverão levar em conta essa distribuição mais simétrica do RPI nos pacientes com OG; não se justificando, pois o uso de espaçadores ou debilitamentos setoriais. Especial atenção deve ser dada à correção do contorno palpebral da porção lacrimal.

6. Conclusões

Após a análise dos resultados, concluiu-se que:

- A retração palpebral da OG está associada à magnitude da proptose e não mostra relação com as dimensões do RI.
- A retração palpebral aumenta o ângulo do canto medial deslocando inferiormente a altura do ponto lacrimal inferior.
- O deslocamento inferior do ponto lacrimal é linearmente correlacionado à magnitude da retração.
- O contorno da pálpebra retraída apresenta grau de circularidade maior que o da pálpebra normal.
- A posição do pico do contorno palpebral inferior na OG encontra-se deslocada temporalmente, em média, $2,06 \pm 1,04$, não diferindo significativamente da dos controles ($1,73 \pm 1,23$).
- Embora a área delimitada pelo contorno palpebral inferior seja significativamente maior do que a dos controles, a razão entre as áreas temporal e nasal não difere da encontrada em pessoas normais.
- Em conjunto, os dados mostram que a retração palpebral inferior da OG não induz a alterações segmentares do contorno palpebral.

7. Referências Bibliográficas¹

---

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

ANDERSON, R. L. Medial Canthal Tendon Branches Out. **Arch Ophthalmol**, v. 95, n. 11, p. 2051-2052, 1 nov. 1977.

BAHN, R. S. Graves' Ophthalmopathy. **N Engl J Med**, v. 362, n. 8, p. 726-738, 2010.

BARTALENA, L.; PINCHERA, A.; MARCOCCI, C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. **Endocr Rev**, v. 21, n. 2, p. 168-199, abr. 2000.

BARTALENA, L. Graves' orbitopathy: Imperfect treatments for a rare disease. **Eur Thyroid J**, v. 2, n. 4, p. 259-269, 1 jan. 2013.

BARTLEY, G. B. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. **Trans Am Opth Soc**, v. 92, p. 477-588, 1994.

BARTLEY, G. B.; GORMAN, C. A. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. **Am J Ophthalmol**, v. 119, n. 6, p. 792-795, 1995.

BARTLEY, G. B. et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. **Am J Ophthalmol**, v. 121, n. 3, p. 284-290, 1996.

BASHOUR, M.; GEIST, C. Is medial canthal tilt a powerful cue for facial attractiveness? **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 23, n. 1, p. 52-56, jan. 2007.

BENGER, R. S.; MUSCH, D. C. A Comparative study of eyelid parameters in involutional entropion. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 5, n. 4, p. 281-287, jan 1989.

BHATTI, M. T.; DUTTON, J. J. Thyroid eye disease. **J Neuroophthalmol**, v. 34, n. 2, p. 186-197, 2014.

BOBORIDIS, K. et al. Repeatability and reproducibility of upper eyelid measurements. **Br J Ophthalmol**, v. 2001, n. 85, p. 99-101, 2001.

BRAVO, F. G.; KUFEKE, M.; PASCUAL, D. Incidence of lower eyelid asymmetry. **Aesthetic Surg J**, v. 33, n. 6, p. 783-788, ago. 2013.

BUFFAM, F. V.; ROOTMAN, J. Lid retraction--its diagnosis and treatment. **Int Ophthalmol Clin**, v. 18, n. 3, p. 75-86, 1978.

BURCH, H. B.; WARTOFSKY, L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. **Endocr Rev**, v. 14, n. 6, p. 747-793, 1993.

CHANG, A. A. et al. Clinical exophthalmometry: a comparative study of the Luedde and Hertel exophthalmometers. **Aust N Z J Ophthalmol**, v. 23, n. 4, p. 315-318, 25 nov. 1995.

CHANG, E. L. Normalization of Upper Eyelid Height and Contour After Bony Decompression in Thyroid-Related Ophthalmopathy: A Digital Image Analysis. **Arch Ophthalmol**, v. 122, n. 12, p. 1882, 1 dez. 2004.

CODNER, M. A.; MCCORD, C. D.; HESTER, T. R. The lateral canthoplasty. **Oper Tech Plast Reconstr Surg**, v. 5, n. 2, p. 90-98, 1 jan. 1998.

CODNER, M. A.; MCCORD, C. D. **Eyelid and Periorbital Surgery**. 2ª Ed.. Taylor & Francis, 2017, 1436p.

COELHO, R. P. et al. Eyelid contour measurement. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**, v. 38, n. 4, 1997.

COOMBES, A. G. et al. A standardized digital photography system with computerized eyelid measurement analysis. **Plast Reconstr Surg**, v. 120, n. 3, p. 647-656, jun. 2007.

CRUZ, A. A. et al. Digital image processing measurement of the upper eyelid contour in graves disease and congenital blepharoptosis. **Ophthalmology**, v. 105, n. 5, p. 913-918, maio 1998.

CRUZ, A. A. V.; AKAISHI, P. M. S.; COELHO, R. P. Quantitative Comparison Between Upper Eyelid Retraction Induced Voluntarily and by Graves Orbitopathy: **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 19, n. 3, p. 212-215, maio 2003.

CRUZ, A. A. V.; FERNANDES TÁVORA, D. B.; MARTIN, L. F. T. Effect of Eyelid Saccades on the Position of Lateral Canthus in Young and Older Subjects. **Orbit**, v. 27, n. 1, p. 1-4, jan. 2008.

CRUZ, A. A. V. et al. Spontaneous eyeblink activity. **Ocul Surf**, v. 9, n. 1, p. 29-41, jan 2011.

CRUZ, A. A. V. et al. Graves upper eyelid retraction. **Surv Ophthalmol**, v. 58, n. 1, p. 63-76, 2013.

DAY, R. Ocular manifestations of thyroid disease: current concepts. **Trans Am Ophth Soc**, v. 57, p. 572-601, 1957.

DELFINO, L. C. et al. Related quality of life questionnaire specific to dysthyroid ophthalmopathy evaluated in a population of patients with Graves' disease. **Arch Endocrinol Metabolism**, v. 61, n. 4, p. 374-381, 16 fev. 2017.

DOLMAN, P. J.; ROOTMAN, J. VISA classification for graves orbitopathy. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 22, n. 5, p. 319-324, set. 2006.

DREWS, L. C. Exophthalmometry. **Am J Ophthalmol**, v. 43, n. 1, p. 37-58, jan. 1957.

DUTTON, J. J. **Atlas of clinical and surgical orbital anatomy**. 2ª Ed. Saunders, 2011, 280p.

EDEN, K. C.; TROTTER, W. R. Lid-retraction in toxic diffuse goitre. **Lancet**, v. Oct. 3, p. 385-387, 1942.

EDWARDS, D. T. et al. Eyelid position measurement in Graves' ophthalmopathy. **Ophthalmology**, v. 111, n. 5, p. 1029-1034, maio 2004.

ELNER, V. M. et al. Transcaruncular medial canthal ligament plication for repair of lower eyelid malposition. **Arch Ophthalmol**, v. 125, n. 3, p. 374-379, 1 mar. 2007.

EPSTEIN, F. H.; BAHN, R. S.; HEUFELDER, A. E. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. **N Engl J Med**, v. 329, n. 20, p. 1468-1475, jan. 1993.

ESTCOURT, S. et al. The impact of thyroid eye disease upon patients' wellbeing: a qualitative analysis. **Clin Endocr**, v. 68, n. 4, p. 635-639, abr. 2008.

FARID, M. et al. Psychological Disturbance in Graves Ophthalmopathy. **Arch Ophthalmol**, v. 123, p. 6, 2005.

FELDMAN, K. A.; PUTTERMAN, A. M.; FARBER, M. D. Surgical treatment of thyroid-related lower eyelid retraction: A modified approach. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 8, n. 4, p. 278-286, 1992.

FITZGERALD, R. Contemporary concepts in brow and eyelid aging. **Clin Plastic Surg**, v. 40, n. 1, p. 21-42, 2013.

FLANAGAN, J. C. Retraction of the eyelids secondary to thyroid ophthalmopathy--its surgical correction with sclera and the fate of the graft. **Trans Am Oph Soc**, v. 78, p. 657-685, nov. 1980.

FORBES, G. et al. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 7, n. 4, p. 651-656, 1986.

FOX, S. A. The Palpebral Fissure. **Am J Ophthalmol**, v. 62, n. 1, p. 73-78, jul. 1966.

FRUEH, B. R. Graves' eye disease: orbital compliance and other physical measurements. **Trans Am Oph Soc**, v. 82, p. 492-598, 1984.

FRUEH, W. T.; FRUEH, B. R. Errors of Single-Mirror or Prism Hertel Exophthalmometers and Recommendations for Minimizing the Errors. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 23, n. 3, p. 197-201, 2007.

GAN, H. S. et al. Medical image visual appearance improvement using bihistogram bezier curve contrast enhancement: Data from the osteoarthritis initiative. **Sci World J**, v. 2014, p. 1-13, jan. 2014.

GARDNER, T. A.; KENNERDELL, J. S.; BUERGER, G. F. Treatment of dysthyroid lower lid retraction with autogenous tarsus transplants. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 1992.

GIOIA, V. M.; LINBERG, J. V.; McCORMICK, S. A. The Anatomy of the Lateral Canthal Tendon. **Arch Ophthalmol**, v. 105, n. 4, p. 529-532, 1 abr. 1987.

GOLDBERG, R. A. Review of prophylactic lateral canthopexy in lower blepharoplasties. **Arch Facial Plastic Surg**, v. 5, n. 3, p. 272, 1 maio 2003.

HAHN, S.; DESAI, S. C. Lower Lid Malposition. **Facial Plast Surg Clin North Am**, v. 24, n. 2, p. 163-171, 1 maio 2016.

HANADA, A. L. et al. Comparison of palpebral fissure obliquity in three different racial groups. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 17, n. 6, p. 423-426, 2001.

HAWES, M. J.; DORTZBACH, R. K. The Microscopic Anatomy of the Lower Eyelid Retractors. **Arch Ophthalmol**, v. 100, n. 8, p. 1313-1318, 1982.

HEDIN, A. Eyelid surgery in dysthyroid ophthalmopathy. **Eye (Basingstoke)**, v. 2, n. 2, p. 201-206, 1988.

HERTEL, E.; SIMONSZ, H. J. A Simple Exophthalmometer. **Strabismus**, v. 16, n. 2, p. 89-91, jan. 2008.

JACOBS, S. W. Prophylactic lateral canthopexy in lower blepharoplasties. **Arch Facial Plast Surg**, v. 5, n. 3, p. 267-271, 1 maio 2003.

JONES, L. T. Epiphora. **Am J Ophthalmol**, v. 43, n. 2, p. 203-212, 1 fev. 1957.

JONES, L. T. The anatomy of the lower eyelid and its relation to the cause and cure of entropion. **Am J Ophthalmol**, v. 49, n. 1, p. 29-36, 1960.

KAKIZAKI, H. et al. The Lower Eyelid Retractor Consists of Definite Double Layers. **Ophthalmology**, v. 113, n. 12, p. 2346-2350, 2006.

KAKIZAKI, H. et al. Medial and lateral horns of the lower eyelid retractors. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 25, n. 1, p. 10-12, 1 jan. 2009a.

KAKIZAKI, H. et al. Lower eyelid anatomy: An update **Ann Plast Surg**, v. 63, n. 3, p. 344-351, set. 2009b.

KANG, D. et al. Analysis of Lid Contour in Thyroid Eye Disease With Upper and Lower Eyelid Retraction Using Multiple Radial Midpupil Lid Distances. **J Craniofac Surg**, v. 27, n. 1, p. 134-136, 1 jan. 2016.

KARADENİZ UĞURLU, Ş.; KARAKAŞ, M. Rehabilitation of Eyelid Malpositions Secondary to Facial Palsy. **Turk J Ophthalmol**, v. 47, n. 3, p. 149-155, 1 jun. 2017.

KARESH, J. W. Polytetrafluoroethylene as a graft material in ophthalmic plastic and reconstructive surgery. An experimental and clinical study. **Ophthal Plast Reconstr Surg**, v. 3, n. 3, p. 179-185, 1987.

KASHKOULI, M. B. et al. Hertel exophthalmometry: Reliability and interobserver variation. **Orbit**, v. 22, n. 4, p. 239-245, 1 jan. 2003.

KENDLER DL; LIPPA J; ROOTMAN J. The initial clinical characteristics of graves' orbitopathy vary with age and sex. **Arch Ophthalmol**, v. 111, n. 2, p. 197-201, 1 fev. 1993.

KIM, J. W.; ELLIS, D. S.; STEWART, W. B. Correction of lower eyelid retraction by transconjunctival retractor excision and lateral eyelid suspension. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 15, n. 5, p. 341-348, 1999.

KOORNNEEF, L. Orbital Septa: Anatomy and Function. **Ophthalmology**, v. 86, n. 5, p. 876-880, 1979.

KOUMAS, L.; SMITH, T. J.; PHIPPS, R. P. Fibroblast subsets in the human orbit: Thy-1+ and Thy-1- subpopulations exhibit distinct phenotypes. **Eur J Immunol**, v. 32, n. 2, p. 477-485, fev. 2002.

KUSHNER BJ. A surgical procedure to minimize lower-eyelid retraction with inferior rectus recession. **Arch Ophthalmol**, v. 110, n. 7, p. 1011-1014, 1 jul. 1992.

LAZARUS, J. H. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 26, n. 3, p. 273-279, 1 jun. 2012.

LIAO, S. L.; SHIH, M. J.; LIN, L. L. K. A procedure to minimize lower lid retraction during large inferior rectus recession in graves ophthalmopathy. **Am J Ophthalmol**, v. 141, n. 2, p. 340-345, 2006.

LOEB, R. Scleral show. **Aesthetic Plast Surg**, v. 81, n. 12, p. 165-170, 1988.

LUEDER, G. T. et al. Long-term Results of Adjustable Suture Surgery for Strabismus Secondary to Thyroid Ophthalmopathy. **Ophthalmology**, v. 99, n. 6, p. 993-997, 1 jun. 1992.

MAcKINNON, S. E. et al. The incidence and degree of scleral show in the normal population. **Plastic and Reconstr Surg**, v. 80, n. 1, p. 15-20, 1987.

MALBOUISSON, J. M. J. M. C.; BACCEGA, A. A.; CRUZ, A. A. V. A. A. The geometrical basis of the eyelid contour. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 16, n. 6, p. 427-431, 1 nov. 2000.

MAWN, L. A. et al. Soft Tissue Metrics in Thyroid Eye Disease. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, p. 1-3, fev. 2018.

MILBRATZ, G. H. et al. Multiple radial midpupil lid distances: A simple method for lid contour analysis. **Ophthalmology**, v. 119, n. 3, p. 625-628, 1 mar. 2012.

NGUYEN, H. T.; ISAACOWITZ, D. M.; RUBIN, P. A. Age- and fatigue-related markers of human faces: an eye-tracking study. **Ophthalmology**, v. 116, n. 2, p. 355-360, 2009.

NORRIS, J. H. et al. A review of combined orbital decompression and lower eyelid recession surgery for lower eyelid retraction in thyroid orbitopathy. **Br J Ophthalmol**, v. 95, n. 12, p. 1664-1669, nov. 2011.

OLVER, J. M. et al. Correction of lower eyelid retraction in thyroid eye disease: A randomised controlled trial of retractor tenotomy with adjuvant antimetabolite versus scleral graft. **Br J Ophthalmol**, v. 82, n. 2, p. 174-180, abr. 1998.

POCHIN, E. E. The mechanism of lid retraction in Graves' disease. **Clin Sci (Lond)**, v. 4, p. 91-101, 1939.

POH, E. et al. Anatomy of medial canthal tendon in Caucasians. **Clin Exp Ophthalmol**, v. 40, n. 2, p. 170-173, 1 mar. 2012.

PRITCHARD, J. et al. Immunoglobulin activation of t cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor i receptor pathway. **J Immunol**, v. 170, n. 12, p. 6348-6354, 15 jun. 2003.

PUTTERMAN, A. M. Margin Reflex Distance (MRD) 1, 2, and 3. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 28, n. 4, p. 308-311. Jul-Aug 2012.

RAJABI, M. B. T. et al. Lower lid retraction in thyroid orbitopathy: Lamellar shortening or proptosis? **Int Ophthalmol**, v. 34, n. 4, p. 801-804, nov. 2014.

REILLY MJ et al. Effect of facial rejuvenation surgery on perceived attractiveness, femininity, and personality. **JAMA Facial Plast Surg.**, v. 17, n. 3, p. 202-207, 1 maio 2015.

RIBEIRO, S. F. T. et al. Pre- and Postoperative Quantitative Analysis of Contour Abnormalities in Graves Upper Eyelid Retraction. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 28, n. 6, p. 429-433, 2012.

RIBEIRO, S. F. T. et al. Graves lower eyelid retraction. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 32, n. 3, p. 161-169, 2016.

ROOTMAN, J.; STEWART, B.; GOLDBERG, R. A. **Orbital surgery**: a conceptual approach. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995, cap. 7, p. 79-146.

ROSENBERG, D. B.; LATTMAN, J.; SHAH, A. R. Prevention of Lower Eyelid Malposition After Blepharoplasty. **Arch Facial Plast Surg**, v. 9, n. 6, p. 434-438, 1 nov. 2007.

SADOVE, R. C. Transconjunctival Septal Suture Repair for Lower Lid Blepharoplasty. **Plastic Reconstr Surg**, v. 120, n. 2, p. 521-529, ago. 2007.

SCHMIDTKE, K.; BÜTTNER-ENNEVER, J. A. Nervous control of eyelid function. A review of clinical, experimental and pathological data. **Brain**, v. 115 Pt 1, n. 1, p. 227-247, fev. 1992.

SHORE, J. W. Changes in lower eyelid resting position, movement, and tone with age. **Am J Ophthalmol**, v. 99, n. 4, p. 415-423, 1985.

SHORE, J. W. Author's reply. **Ophthalmology**, v. 103, n. 11, p. 1713-1714, nov. 1996.

SISLER, H. A biomechanical and physiological approach to corrective surgery for senile entropion. **Ann Ophthalmol**, v. 5, n. 4, p. 483, 1973.

SMITH, T. J. et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. **N Engl J Med**, v. 376, n. 18, p. 1748-1761, 4 maio 2017.

SOROUDI, A. E.; GOLDBERG, R. A.; MCCANN, J. D. Prevalence of Asymmetric Exophthalmos in Graves Orbitopathy. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 20, n. 3, p. 224-225, 2004.

SPRINGER, I. N. et al. Mirror, mirror on the wall...: Self-perception of facial beauty versus judgement by others. **J Craniomaxillofac Surg.**, v. 40, n. 8, p. 773-776, 1 dez. 2012.

SZUCS-FARKAS, Z. et al. Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? **AJR Am J Roentgenol**, v. 179, n. 4, p. 1005-1010, 1 out. 2002.

TERWEE, C. B. et al. Graves' ophthalmopathy through the eyes of the patient: A state of the art on health-related quality of life assessment. **Orbit**, v. 20, n. 4, p. 281-290, jan. 2001.

TERWEE, C. et al. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. **Eur J Endocrinol.**, v. 146, n. 6, p. 751-757, 1 jun. 2002.

TIAN, S. et al. MRI measurements of normal extraocular muscles and other orbital structures. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 238, n. 5, p. 393-404, 2000.

TYACK, Z. et al. The reproducibility and clinical utility of the 3D camera for measuring scar height, with a protocol for administration. **Skin Res Technol.**, v. 23, n. 4, p. 463-470, nov. 2017.

van den BOSCH, W. A.; LEENDERS, I.; MULDER, P. Topographic anatomy of the eyelids, and the effects of sex and age. **Br J Ophthalmol**, v. 83, n. 3, p. 347-352, 1 mar. 1999.

VON BASEDOW, K. A. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zillgewebes in der Augenhöhle. **Wochenschr Helik**, v. 6, p. 197-204; 220-228, 1840.

WALLER, R. R. Eyelid malpositions in Graves's ophthalmopathy. **Trans Am Oph Soc**, v. 80, p. 855-855, 1982.

WHITNALL, S. E. On a tubercle on the malar bone, and on the lateral attachments of the tarsal plates. **J Anat Physiol**, v. 45, n. 4, p. 426-432, 1911.

WHITNALL, S. E. **The anatomy of the human orbit and accessory organs of vision**. 2nd Ed. Oxford, England: Humphrey Milford, 1932; p. 143-51.

WIERSINGA, W. M. et al. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. **J Endocrinol Invest**, v. 11, n. 8, p. 615-619, 1 set. 1988.

WIERSINGA, W. M.; BARTALENA, L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. **Thyroid**, v. 12, n. 10, p. 855-860, 1 out. 2002.

WIERSINGA, W. M.; PRUMMEL, M. F. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. **Trends Endocrinol Metab.**, v. 13, n. 7, p. 280-287, 1 set. 2002.

WIERSINGA, W. M. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 26, n. 3, p. 359-370, jun. 2012.

WIKIPEDIA. Curva de Bézier. 2017. Disponível em https://pt.wikipedia.org/wiki/Curva_de_B%C3%A9zier. Acesso em: 17/07/2018.

WOLFF, E.; LAST, R. J. **The anatomy of the eye and orbit**: including the central connections, development, and comparative anatomy of the visual apparatus. 5ª Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1961, 500p.

XU, J. et al. A comprehensive descriptor of shape: Method and application to content-based retrieval of similar appearing lesions in medical images. **J Digit Imaging**, v. 25, n. 1, p. 121-128, fev. 2012.

YEATTS, R. P. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. **Am J Ophthalmol**, v. 141, n. 6, p. 1175, jun. 2006.

8. Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 27 de abril de 2011

Ofício nº 1411/2011
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“CORRELAÇÃO MORFOMÉTRICA-FUNCIONAL NA ANÁLISE DOS MOVIMENTOS PALPEBRAIS EM PACIENTES COM RETRAÇÃO POR ORBITOPATIA DE GRAVES”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 322ª Reunião Ordinária realizada em 25/04/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 14097/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

GHERUSA HELENA MILBRATZ

PROF. DR. ANTONIO AUGUSTO VELASCO E CRUZ

Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço

ANEXO B

PROTOCOLO DE PESQUISA

PROTOCOLO DE PESQUISA

Protocolo
Orbitopatia
de Graves

Registro:

Idade:

Telefone:

Nome:

Data:

TIREÓIDE

#No início do quadro:

#No momento do exame:

#Tratamento:

• TSH :

• T4L:

• T3L:

• TSH :

• T4L:

• T3L:

Hiper / Hipo / Eu

Hiper / Hipo / Eu

#Anticorpos:

APARÊNCIA/ EXPOSIÇÃO - VISA

MRD:

OD

OE

1

2

Cómea:
(BUT)

EPS:

Pio:

Exoftalmometria:

• Lid Lag:

• Flare:

Cirurgia:

Data:

TOTAL: Normal / Severo

VISÃO - VISA

- AV:
- Campo Visual:
- Visão de cores:
- Reflexo pupilar:
- Nervo óptico:

TOTAL: Presente/ Ausente

INFLAMAÇÃO - VISA

No pior olho:

- Edema caruncular (0-1):
- Quemose (0-2):
- Hiperemia conjuntival (0-1):
- Hiperemia palpebral (0-1):
- Edema palpebral (0-2):
- Dor retrobulbar (0-2):
- Variação diurna (0-1):

Quemose:

- 1 – atrás da linha cinzenta
- 2 – ultrapassa linha cinzenta

Edema palpebral:

- 1 – edema sem dobras
- 2 – edema causando dobras, inclusive festoons

Dor (dor profunda, diferente de irritação de superfície):

- 1 – com movimentação ocular
- 2 - em repouso

TOTAL (0-10):

ESTRABISMO - VISA

Diplopia

- Nenhuma (0)
- Com posição olhar (1)
- Intermitente PPO (2)
- Constante PPO (3)

TOTAL:

Diplopia: /3

Restrição: /3

Versões: