Hélio Angotti Neto

**Avaliação da veia oftálmica superior por meio do Doppler
colorido nas diferentes formas e estágios da orbitopatia de
Graves**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de: Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Angotti Neto, Hélio

Avaliação da veia oftálmica superior por meio do Doppler colorido nas diferentes formas e estágios da orbitopatia de Graves / Hélio Angotti Neto. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftalmologia.

Orientador: Mário Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Oftalmopatia de Graves 2.Orbitopatia de Graves 3.Ultrassonografia Doppler em cores 4.Órbita 5.Veia oftálmica superior 6.Olho/irrigação sanguínea

USP/FM/DBD-503/10

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa e fiel auxiliadora, Joana, e ao meu filho Arthur. Todas as palavras do mundo não seriam suficientes para descrever a alegria que me proporcionam.

Dedico também à minha avó Fernanda, exemplo de vida e de coragem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao constante auxílio, à compreensão nos momentos mais difíceis e aos inúmeros exemplos éticos, profissionais e científicos de meu orientador Mário Luiz Ribeiro Monteiro. Seu apoio e seu caráter foram peças essenciais nesta obra e em minha vida.

Ao indispensável apoio de Joseph Elias Benabou, e à sua disposição em descobrir novos caminhos a explorar.

Aos grandes amigos, que jamais hesitaram em oferecer incondicional e total apoio: Fábio Petersen Saraiva, Yoshitaka Nakashima, Leonardo Provetti Cunha e Fábio Gasparin.

À equipe de médicos e amigos do Serviço de Órbita: Rodrigo Bernal da Costa Moritz, Frederico Castelo Moura e Allan Christian Pieroni Gonçalves.

À amizade, ao profissionalismo e à inesgotável disposição em colaborar de Regina Ferreira Almeida.

Ao trabalho de correção realizado por Yoshitaka Nakashima, Milton Ruiz Alves, Alberto Jorge Betinjane e Suzana Matayoshi.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Página

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Orbitopatia de Graves – História e Fisiopatologia.....	01
1.2 Sinais e Sintomas, Formas de Apresentação.....	08
1.3 Diagnóstico Clínico da Doença.....	14
1.4 Atividade Clínica e Tratamento	15
1.5 Exames de Imagem.....	21
1.6 Doppler Colorido de Órbitas.....	23
1.7 Objetivos.....	28
2 MÉTODOS.....	30
2.1 Locação e Aspectos Éticos do Estudo.....	30
2.2 Pacientes.....	30
2.3 Exames Clínicos e Grupos de Estudo.....	31
2.4 Doppler Colorido de Órbitas.....	33
2.5 Análise Estatística.....	34
3 RESULTADOS.....	37
4 DISCUSSÃO.....	46
4.1 Direção do Fluxo.....	47

4.2 Velocidade do Fluxo Venoso.....	51
4.3 Orbitopatia de Graves em Atividade.....	55
4.4 Considerações sobre Amostragem e Fatores de Confusão....	57
4.5 Considerações Finais.....	60
5 CONCLUSÕES.....	62
6 APÊNDICE.....	63
Anexo A – Aprovação da Comissão de Ética.....	63
Anexo B – Dados dos pacientes incluídos no estudo	64
Anexo C – Trabalho Publicado	70
7 REFERÊNCIAS	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Análise de Variância	ANOVA
Anticorpo Anti-Receptor do Hormônio Tireoestimulante	TRAb
Anticorpo Estimulador da Tireóide de Ação Prolongada	LATS
Centímetros por segundo	cm/s
Doppler Colorido de Órbitas	DCO
E outros; et alii; et aliae; et alia	et al.
Escore de Atividade Clínica	EAC
Fator de Necrose Tumoral Alfa	TNF- α
Glicosaminoglicanas	GAG
Graves' Orbitopathy	GO
Hipertensão Arterial Sistêmica	HAS
Hormônio Tireoestimulante	TSH
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	HCFMUSP
Imagem por Ressonância Magnética	IRM
Índice de Restrição Muscular Final	IRF
Interleucina-1	IL-1

Milímetros	mm
Músculo	m.
Nervo Óptico	NO
Neuropatia Óptica Distireoidiana	NOD
Orbitopatia de Graves	OG
Por cento	%
Receptor de Hormônio Tireoestimulante	TSHR
Tomografia Computadorizada de Órbitas	TCO
Veia Oftálmica Superior	VOS
Velocidade Máxima do Fluxo Sanguíneo na Veia Oftálmica Superior	VOS-Max
Velocidade Média do Fluxo Sanguíneo na Veia Oftálmica Superior	VOS-Média
Velocidade Mínima do Fluxo Sanguíneo na Veia Oftálmica Superior	VOS-Min

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Página

Tabela 1 – Média e desvio-padrão da idade e da exoftalmometria em pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 38

Tabela 2 – Valores mínimos, percentis 25, medianas, percentis 75 e valores máximos do índice de restrição muscular final, da velocidade máxima do fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior, da velocidade mínima do fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior e do critério de atividade clínica segundo Mourits em pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 39

Tabela 3 – Direção do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior verificada por meio do Doppler colorido de órbitas em pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 40

Tabela 4 – Velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior* aferida por meio do Doppler colorido de órbitas em pacientes com

Orbitopatia de Graves e em pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 41

Tabela 5 – Velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior* aferida por meio do Doppler colorido de órbitas em pacientes com Orbitopatia de Graves e em pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 41

Tabela 6 – Intervalo entre velocidade máxima e velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior de pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo..... 42

Tabela 7 –. Comparação da velocidade máxima* do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior entre os pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio ativo com diagnóstico de neuropatia óptica compressiva distireoideana e pacientes do mesmo grupo sem diagnóstico de neuropatia óptica compressiva distireoideana..... 43

Tabela 8 – Comparação da velocidade mínima* do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior entre os pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio ativo com diagnóstico de neuropatia óptica compressiva distireoideana e pacientes do mesmo grupo sem diagnóstico de neuropatia óptica compressiva distireoideana..... 43

RESUMO

Angotti-Neto H. Avaliação da veia oftálmica superior por meio do Doppler colorido nas diferentes formas e estágios da orbitopatia distireoideana [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 89p.

INTRODUÇÃO: A orbitopatia de Graves é uma doença autoimune cujas manifestações clínicas ocorrem por infiltração tecidual inflamatória. Apresenta estágio ativo inicial e estágio sequelar posteriormente, podendo se manifestar nas formas clínicas miogênica ou lipogênica. A inflamação da órbita pode gerar importante congestão, agravando manifestações clínicas e comprometendo o sucesso da terapia específica em alguns pacientes. O objetivo deste trabalho é a avaliação da congestão orbitária feita pelo estudo das características do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior, por meio do Doppler colorido de órbitas, nos grupos de pacientes com orbitopatia de graves em fase ativa, em fase sequelar miogênica e em fase sequelar lipogênica, além do grupo controle. **MÉTODOS:** Estudo transversal prospectivo realizado entre maio de 2006 e abril de 2008 no Serviço de Órbita do HCFMUSP. Noventa órbitas de 46 pacientes com orbitopatia de Graves foram incluídas, assim como 38 órbitas de 20 pacientes do grupo controle. Foi feito exame oftalmológico completo e avaliação pelo DCO em todos os pacientes. Pacientes com orbitopatia de Graves foram divididos em grupos com doença em atividade e doença em estágio sequelar nas apresentações miogênicas ou lipogênicas. O sentido, as velocidades máxima e mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior, e o intervalo entre as mesmas, foram aferidos. Os achados foram comparados entre os diferentes grupos e analisados também em relação à restrição muscular, exoftalmometria, escore de atividade clínica, idade, sexo, lado estudado, comorbidades e tabagismo. **RESULTADOS:** Foi encontrada diferença no sentido do fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior ($p<0,001$), na velocidade máxima ($p=0,001$), na velocidade mínima ($p=0,002$) e no intervalo entre a velocidade máxima e a mínima do mesmo ($p<0,001$) entre os grupos de estudo. A velocidade máxima do fluxo sanguíneo apresentou correlação com a restrição muscular ($p=0,003$), o escore de atividade clínica ($p<0,001$) e a exoftalmometria ($p=0,015$), enquanto a velocidade mínima correlacionou-se com restrição muscular ($p<0,001$) e escore de atividade clínica ($p=0,006$). **CONCLUSÕES:** Há diferença mensurável na velocidade e no sentido do fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior entre pacientes dos diferentes grupos de estudo.

Descritores: 1.Oftalmopatia de Graves 2.Orbitopatia de Graves 3.Ultrassonografia Doppler em cores 4.Órbita 5.Veia oftálmica superior 6.Olho/irrigação sanguínea

SUMMARY

Angotti-Neto H. Evaluation of the superior ophthalmic vein by color Doppler in different forms and stages of Graves' Orbitopathy [thesis]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2010. 89p.

INTRODUCTION: Graves' orbitopathy is an autoimmune disease whose clinical manifestations are secondary to inflammatory tissue infiltration. It presents an initial active stage and a later latent stage, and can manifest myogenic or lipogenic clinical forms. Inflammation of the orbit can generate significant congestion, worsening clinical manifestations and limiting the success of specific therapy in some patients. The objective of this study is to evaluate orbital congestion studying the characteristics of blood flow in the superior ophthalmic vein with the color Doppler in groups of patients with Graves' Orbitopathy in active stage, lipogenic latent stage and myogenic latent stage, and patients from the control group. **METHODS:** Transversal study made between May 2006 and April 2008 in the Orbit Department of University of São Paulo Medical School. Ninety orbits from 46 patients with Graves' orbitopathy and 38 orbits from 20 patients of the control group were included. All patients underwent complete ophthalmological exams including color Doppler of the orbits. Patients with Graves' orbitopathy were divided in active stage, latent lipogenic stage and latent myogenic stage groups. The direction of venous blood flow in the superior ophthalmic vein and its maximum and minimum velocities - including the interval between them - were measured. The results were compared among the groups and analyzed also in relation to muscular restriction, exophthalmometry, clinical activity score, age, sex, studied orbit side, comorbidities and use of tobacco. **RESULTS:** There was difference in blood flow direction of the superior ophthalmic vein ($p<0,001$), blood flow maximum speed ($p=0,001$), blood flow minimum speed ($p=0,002$) and blood flow speed interval ($p<0,001$) among the groups of this study. Blood flow maximum speed presented correlation with muscle restriction ($p=0,003$), clinical activity score ($p<0,001$) and exophthalmometry ($p=0,015$). Blood flow minimum speed presented correlation with muscle restriction ($p<0,001$) and clinical activity score ($p=0,006$). **CONCLUSIONS:** There are measurable difference in speed and direction of blood flow in the superior ophthalmic vein among patients of the different groups of this study.

Keywords: 1.Graves' Ophthalmopathy 2.Graves' orbitopathy 3.Color Doppler ultrasound 4.Orbit 5.Superior ophthalmic vein 6.Eye/blood flow

1 – INTRODUÇÃO

1.1 Orbitopatia de Graves – História e Fisiopatologia

A Orbitopatia Distireoidiana, ou Orbitopatia de Graves (OG), é uma afecção autoimune sistêmica cujas principais alterações ocorrem na glândula tireóide, nas órbitas, nos membros inferiores (edema pré-tibial) e nos ossos (acrofacia).

A primeira descrição da OG foi feita pelo médico britânico Caleb Hillier Parry, famoso pelo seu estudo da fisiopatologia da angina, ao descrever 13 pacientes com bócio e taquicardia. Um dos pacientes desse grupo, examinado em 1786, apresentava também exoftalmia. No entanto, infelizmente, os dados só foram publicados pelo filho de Parry em 1825, após a morte do mesmo. (Enersen, 2008a).

Quem batizou a OG, porém, foi o médico irlandês Robert James Graves, um professor de medicina com intensa atividade acadêmica e maior notoriedade. Foi descrita uma série de três casos de bócio associado à taquicardia, na qual uma paciente apresentava também manifestações exoftálmicas importantes. Suas observações feitas em palestras foram publicadas em 1835, e as alterações encontradas foram creditadas ao aumento do ritmo cardíaco, o que possivelmente causaria uma congestão tecidual e um edema da glândula tireóide, além das órbitas (Enersen, 2008c).

Um enfoque com descrições oftálmicas mais detalhadas foi feito posteriormente por Karl Adolph Von Basedow, em 1840, que descreveu outros achados clínicos, como perda de peso e nervosismo, associados à tríade descrita previamente (bócio, exoftalmia e atividade cardíaca aumentada) (Enersen, 2008b).

Cerca de quarenta anos depois, Rehn e Mobius apontaram o hipertireoidismo como “causa” da doença, contrariando concepções prévias de que o aumento do ritmo cardíaco gerava a congestão tecidual observada, concentrando a atenção de seus estudos na glândula tireóide (Duke-Elder, 1974).

Rundle (1945) fez observações histopatológicas importantes, evidenciando o fato de que há aumento do tecido muscular livre de gordura assim como também há aumento da gordura propriamente dita, e negando uma sugestão previamente levantada de que aconteceria na órbita uma degeneração muscular com substituição por gordura, foi o primeiro a sugerir o mecanismo de neoadipogênese na OG. Também fez importantes observações que definiram a história natural da doença, indicando a presença de uma curva de atividade da doença pareada com suas manifestações clínicas (Curva de Rundle) (Hales e Rundle, 1960).

Com a descoberta do Hormônio Tireoestimulante (TSH) no início do século XX por Loeb e Basset, a hipersecreção de tal hormônio chegou a ser considerada a causa da OG e das manifestações tireoidianas, mas tal teoria provou ser falsa quando alterações orbitárias importantes foram observadas

freqüentemente na ausência de níveis elevados de TSH. Posteriormente, na metade do século XX, foi identificado um anticorpo estimulador da tireóide de ação prolongada (LATS) no soro de pacientes submetidos à ablação de glândula hipofisária, e creditou-se a tal substância a proptose observada na OG, já que 80% dos pacientes com tireotoxicose não tratada apresentavam LATS em estudos sorológicos. No entanto, exoftalmia importante foi descrita em pacientes sem a presença do LATS, o que fez com que o papel etiológico de tal substância permanecesse indefinido (Mourits, 2007).

Foi somente na segunda metade do século XX que a fisiopatologia da OG começou a ser desvendada, apontando para uma etiologia multifatorial com fatores genéticos predisponentes (Hall et al., 1960) e fatores exógenos, como o tabagismo, capazes de alterar o curso da doença (Krassas e Wiersinga, 2006; Cawood et al., 2007; Thornton et al., 2007).

A partir da presença de um antígeno causal de origem ainda incerta, o que se formulou então por meio de diversas pesquisas é a existência de uma cascata de eventos culminando na ativação dos fibroblastos especializados na órbita pelos linfócitos B e T (Arnold e Weetman, 1996). Os processos patológicos que ocorrem na órbita incluem inflamação, expansão do tecido adiposo dentro do tecido conectivo do endomísio e perimísio, expansão do tecido adiposo que cerca os músculos e produção de glicosaminoglicanos (GAG) pelos fibroblastos, o que leva ao aumento do volume muscular. O continente formado pelas paredes ósseas, pelo septo anterior e pelo bulbo ocular aliado a um crescimento de volume do conteúdo orbitário gera, por fim, o aumento da tensão orbitária e a proptose.

Do ponto de vista histopatológico ocorre inicialmente uma infiltração de células mononucleares no endomísio, no tecido conectivo e no tecido adiposo da órbita. A maioria das células do infiltrado inflamatório se compõe de linfócitos T do tipo CD4+ ou CD8+, assim como CD45RO+ e CD45RB+. Linfócitos B são mais raros. Macrófagos estão presentes em maior número no início, decrescendo até o fim da doença, e mastócitos são poucos, distribuindo-se ao redor dos vasos (Heufelder e Bahn, 1993).

Fibroblastos expressam HLA-DR e são observados tanto na fase inicial quanto na fase tardia da orbitopatia. Produzem colágeno e mucopolissacarídeos, preenchendo tecidos orbitários, como os músculos e a gordura, com mucina e água. Posteriormente os músculos sofrem um processo cicatricial com fibrose tecidual (Smith, 1996; White e Rootman, 2003).

Já os neoadipócitos, que são uma subpopulação dos fibroblastos da órbita capaz de diferenciação em adipócitos (Sorisky et al., 1996), sofrem um acréscimo em sua população com o aumento da expressão de substâncias como o PPAR-Gama, fator pré-adipócito 1, adiponectina e leptina, entre outras (Lantz et al., 2005). Tal neoadipogênese pode muitas vezes ser observada sem o comprometimento importante do tecido muscular (Van der Gaag et al., 1996).

Provavelmente a órbita é afetada imunologicamente pela Doença de Graves por meio de um processo denominado mecanismo de antígeno compartilhado, no qual o mesmo antígeno é reconhecido em dois ou mais

locais do organismo. O envolvimento do tecido orbitário pode ser causado pela presença de tais antígenos reconhecidos por células T que participam também nas doenças auto-imunes da tireóide. Uma população especializada de fibroblastos que apresentam receptores semelhantes e estão presentes tanto na órbita quanto na glândula tireóide, aliada à suscetibilidade genética, também colabora com a patogênese da OG (Prabhakar et al., 2003).

Outros fatores que podem contribuir no estudo da fisiopatologia da OG foram observados. Há uma drenagem linfática compartilhada entre tireóide e região orbitária, achado este que pode ser aliado ao conhecimento de que existem vasos linfáticos na órbita, ambos fatos recentemente estudados por técnicas imuno-histoquímicas (Drexhage, 2006; Dickinson e Gausas, 2006). Postula-se também uma possível ação de células B na órbita, já que pacientes que usaram agentes anti-linfócitos B como o Rituximab® apresentaram uma melhora no quadro clínico da orbitopatia (Salvi et al., 2006).

O elemento causal inicial, porém, ainda é controverso e teorias são pesquisadas. Uma reação cruzada disparada por microorganismos (como a *Yersinia enterocolitica*) ou outros fatores ainda não esclarecidos poderiam gerar o processo de auto-imunidade, o que levaria a uma resposta contra o receptor de hormônio tireoestimulante (TSHR) presente nos fibroblastos orbitários especializados e, em alguns casos comprovados, em fibroblastos de outras regiões também acometidas, como a pele pré-tibial. Quanto ao tipo de manifestação da doença, uma vez ativado o sistema imune, a produção de GAG no músculo e a neoadipogênese seriam geradas por diferentes

grupos e concentrações de citocinas, podendo predominar a manifestação miogênica, lipogênica ou uma mistura das duas conforme o padrão de resposta do paciente (Prabhakar et al., 2003).

Num modelo *in vitro* a ação combinada de Interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) promoveu a produção de GAG, mas no que diz respeito à neoadipogênese, apresentou efeitos opostos. A IL-1 teve efeito promotor da neoadipogênese e da produção de GAG, enquanto o TNF- α apresentou função supressora da neoadipogênese (Cawood et al., 2006). Tais achados reforçam e embasam fisiopatologicamente o que clinicamente já fora observado por outros autores que subdividiram a OG em formas de apresentação lipogênica ou miogênica (Nunery, 1991).

O auto-antígeno inicial ainda não pode ser definido com certeza, mas a expressão do TSHR nos fibroblastos orbitários, em grande parte dos pacientes com OG, justifica o quadro clínico da doença e as particularidades de sua apresentação. Os níveis de expressão do TSHR mostraram-se altos nos estágios iniciais da doença e sofreram redução progressiva nas fases mais tardias (Boschi et al., 2005). Em praticamente todos os pacientes com tireoidite autoimune e na grande maioria dos pacientes com OG, o anticorpo anti-receptor do hormônio tireoestimulante (TRAb) apresenta títulos séricos positivos. O TRAb também se correlaciona de forma positiva com o grau de seriedade da doença. Mas a presença isolada do anticorpo não explica satisfatoriamente a manifestação da OG, visto que existem casos nos quais o mesmo se encontra elevado sem um quadro clínico de OG presente, como no hipertireoidismo neonatal (Gerding et al., 2000).

O mecanismo autoimune da doença é, de fato, o mais verossímil e ocupa lugar de destaque nas pesquisas atuais sobre a OG, mas outros fatores podem influenciar o curso clínico e as manifestações da OG, e é um destes possíveis fatores, de ordem secundária, que levou à realização deste trabalho.

Nos casos de manifestação clínica mais exuberante, importantes sinais congestivos são observados e creditados, em parte, a fenômenos de ordem secundária como a compressão de tecidos orbitários infiltrados e ingurgitados pelas paredes rígidas da órbita. Tal fato leva a considerar a congestão orbitária como forma análoga à presenciada nas síndromes compartimentais em outros locais do organismo humano, e não somente como um fenômeno inflamatório mais simples. Uma experiência que ilustra tal raciocínio é a realizada por Saber et al. (1996), onde a veia oftálmica superior (VOS) de felinos é ligada cirurgicamente para um posterior exame clínico e histopatológico. As cobaias apresentaram um quadro clínico muito semelhante ao de pacientes com OG, incluindo proptose, hiperemia e edema importante, além de um aspecto histopatológico semelhante ao da OG.

Os eventos autoimunes na órbita humana precedem os eventos predominantemente congestivos, mas o quanto a congestão secundária à compressão tecidual pode agravar ou perpetuar a condição patológica do paciente ainda não foi devidamente esclarecido.

A tentativa de elucidar e quantificar o fator congestivo da OG levou diversos autores ao estudo do fluxo sanguíneo orbitário (Nakase et al., 1994; Benning et al., 1994; Alp et al., 2000; Somer et al. 2002; Yanik et al., 2005) . Um maior conhecimento do estado hemodinâmico da órbita poderia fornecer pistas importantes para investigar até onde a congestão orbitária pode influenciar a história natural da OG, e nos leva a considerar até mesmo em quais situações uma terapia cirúrgica voltada primariamente para a descompressão local poderia ser justificada com evidências científicas quantitativas.

1.2 Sinais e Sintomas, Formas de Apresentação

A queixa inicial mais comum dos pacientes com OG é a mudança de aparência, principalmente por causa da retração palpebral superior, associada ou não à proptose (Bartley et al., 1996). Com a evolução da doença, sintomas como sensação de corpo estranho, fotofobia, lacrimejamento, diplopia e dor orbitária associada ou não a limitações das versões oculares podem ocorrer. Dor retro-ocular não associada à movimentação ocular, costuma ocorrer em casos mais graves e congestivos (Mourits et al., 1989; Khan et al., 1995). Já as queixas relacionadas à neuropatia óptica podem se apresentar como baixa visão ou alteração da visão de cores, além dos outros sinais e sintomas compatíveis com formas exuberantes da doença (Bartley et al., 1996).

A subluxação do bulbo ocular é rara, podendo ser encontrada nos casos com predomínio de aumento do tecido adiposo orbitário, que apresentam proptose importante (deslocamento anterior do bulbo ocular por aumento do conteúdo orbitário) e ceratopatia por exposição (Rubin et al., 1998).

O sinal mais comum e específico da OG é a retração palpebral superior, afetando de 90 a 98% dos pacientes (Bartley et al., 1996; Saks et al., 2001). A retração palpebral apresenta variação conforme a atenção do olhar, o que reforça a teoria de hiperatividade simpática do músculo de Mueller como um dos fatores causais secundários (Cruz e Oliveira, 2001). Já a ausência da retração, não somente coloca em dúvida o diagnóstico, como também pode ser indicativa de uma comorbidade como a Miastenia Gravis. Outros sinais comuns e caracteristicamente congestivos são a hiperemia, o edema conjuntival e o edema periorbitário, que também podem ser usados para definir a atividade da doença (Mourits et al., 1989; Bartley et al., 1996).

Proptose, presente em 62,3% dos pacientes, pode causar ceratopatia por exposição, agravada nos casos de restrição importante da suproversão por comprometimento do reto inferior. A restrição muscular (presente em 42,6% dos pacientes) pode acometer todos os músculos, embora seja mais comum nos retos inferiores e nos retos mediais. Sinais menos comuns são a ceratoconjuntivite límbica superior e a inflamação da carúncula e prega semilunar. A neuropatia óptica distireoidiana (NOD) também é incomum, afetando cerca de 5% dos pacientes (Bartley et al., 1996).

A OG afeta pessoas de todas as etnias, com algumas variações de suscetibilidade genética. Europeus parecem estar mais suscetíveis a desenvolverem OG do que japoneses, por exemplo. É necessário considerar também que existem variações exoftalmométricas entre pessoas saudáveis de diferentes etnias, o que pode dificultar a comparação de exames e conclusões realizados em serviços diferentes (Tellez et al., 1992).

Em relação à idade, existe uma tendência à maior gravidade da doença em pacientes mais velhos, com restrição importante da musculatura extraocular, principalmente acima dos 50 anos (Perros e Kendall-Taylor, 1998). Em pacientes mais velhos há também uma maior tendência à NOD (Trobe et al., 1978; Neigel et al., 1988), assim como uma maior proporção de OG unilateral ou assimétrica (Kendler et al., 1993).

Crianças e adolescentes, por outro lado, raramente precisam de tratamento específico, apresentando formas menos agressivas da doença (Dnairaf et al., 2006).

Há predominância do sexo feminino na incidência de OG na proporção de 9,3 em sua manifestação leve. Já na orbitopatia moderada, com proptose e restrição muscular, a proporção cai para 3,2 enquanto que nos casos graves, com ceratopatia por exposição e NOD, observa-se uma proporção de 1,4 mulheres para cada homem afetado. Os números mais expressivos de OG com manifestações graves no sexo masculino podem ter sua interpretação confundida pelo fato de existir uma maior prevalência de tabagistas como fator associado justamente na população masculina

(Bartley et al., 1995; Perros e Kendall-Taylor, 1998; Bartalena et al., 2000; Wiersinga e Bartalena, 2002).

Em relação ao *status* tireoidiano, a grande maioria dos pacientes apresenta hipertireoidismo no momento do diagnóstico da OG (90%), com um número bem menos expressivo de eutireóideos (5,8%), portadores de tireoidite de Hashimoto (3,3%) e hipotireoidismo primário (0,8%). Edema pré-tibial e acrofacia são achados relativamente raros (4,2% e 0,8% respectivamente) e a doença pode estar associada a outros distúrbios como carcinoma de mama (2,5%), diabetes não-insulinodependente (1,7%), miastenia gravis (0,8%), artrite reumatóide (0,8%), colite ulcerativa (0,8%), doença de Crohn (0,8%) e vitiligo (0,8%), entre outros, indicando o caráter sistêmico da doença (Bartley et al., 1996; Cruz, 2007).

Além do fato de ser observada uma maior proporção de pacientes diabéticos na população acometida por OG do que na população geral, há também a tendência de se observar incidência maior de NOD nos pacientes diabéticos do que no restante dos pacientes com OG (Kalmann e Mourits, 1999; Neigel et al., 1988).

A enorme gama de achados clínicos é capaz de gerar, no paciente, diversas queixas relacionadas com os tipos de manifestação da doença encontrados. A exposição ocasionada pela retração palpebral e proptose pode levar à ceratopatia gerando, desde desconforto e lacrimejamento, até dor importante e baixa visual, com perfuração ocular nos casos mais dramáticos.

A restrição da motilidade ocular pode levar a queixas de diplopia, seja na posição primária do olhar, seja nas versões, principalmente à supravversão.

A inflamação e a congestão tecidual podem gerar dor retro-ocular espontânea importante, ou dor à tentativa de versão dos olhos.

A compressão do nervo óptico (NO) pelo espessamento muscular pode levar à NOD, gerando queixas de perda da visão de cores, da sensibilidade ao contraste e da acuidade visual propriamente dita, culminando em cegueira nos casos recalcitrantes ou muito graves.

A predominância de espessamento muscular leva à forma miogênica ou restritiva da doença, enquanto a predominância da proliferação de tecido gorduroso leva à forma lipogênica ou não-restritiva. Variações contendo os dois fenômenos de forma mista representam, porém, uma parte expressiva dos casos (Van der Gaag et al., 1996). Tal predominância muscular ou lipídica no aumento do conteúdo orbitário levou Nunery (1991) a classificar a orbitopatia em subtipos I (lipogênico ou não-restritivo) e II (miogênico ou restritivo).

O subtipo lipogênico acarretaria limitações discretas da motilidade ocular, com proptose muitas vezes importante. Os sinais inflamatórios de atividade seriam mais sutis e quadros mais graves como o da neuropatia óptica seriam eventos excepcionais e controversos. A NOCD em pacientes com OG lipogênica seria causada provavelmente pelo estiramento do NO, como Anderson tentou demonstrar em um relato de três casos com possível

NOCD em pacientes portadores de OG do tipo I (Anderson et al., 1989). O grupo mais acometido por este subtipo de OG seria o de mulheres de meia idade.

Já o subtipo miogênico seria caracterizado pela importante infiltração muscular e restrição da motilidade, levando os pacientes mais graves ao desenvolvimento da NOD. Acometeria indivíduos do sexo masculino numa proporção semelhante à de mulheres, e assumiria suas formas mais graves, com NOD ou diplopia importante, mais freqüentemente em indivíduos tabagistas, diabéticos ou de idade mais avançada (Neigel et al., 1988).

Considerando a órbita como um continente cuja única abertura significativa disponível para protrusão de tecidos em expansão é a anterior, e ainda assim, restrita pelo bulbo ocular e pelo tecido conectivo do septo orbitário firmemente aderido à periórbita e ao periósteo, temos a possibilidade de compressão tecidual intraorbitária importante. Uma das estruturas que pode ser comprimida, por exemplo, é o NO, próximo ao ápice orbitário. A compressão do nervo no local de menor continente da órbita (seu ápice) leva à perda axonal importante e gliose reacional, que se manifesta posteriormente como atrofia óptica secundária à NOD (Hufnagel et al., 1984). Assim como o NO é comprovadamente passível de compressão e comprometimento de suas funções, todas as estruturas que se localizam em região apical da órbita também podem ser comprimidas.

Neste trabalho a estrutura a ser estudada é a VOS, que em seu trajeto ântero-posterior passa pelo ápice da órbita para alcançar o seio

cavernoso através da fissura orbitária superior e é responsável pela parte mais significativa da drenagem venosa da órbita.

1.3 Diagnóstico Clínico da Doença

Um critério diagnóstico baseado principalmente em dados clínicos foi proposto por Bartley e Gorman (1995) no qual o paciente é diagnosticado como portador de OG se apresentar:

1 – Retração palpebral associada à disfunção tireoidiana, exoftalmia, neuropatia óptica ou restrição muscular;

2 – Disfunção tireoidiana associada à exoftalmia, neuropatia óptica ou restrição muscular.

A formulação de tais critérios diagnósticos levou em conta a alta especificidade da retração palpebral e a presença significativa da disfunção tireoidiana nos pacientes com OG.

Métodos diagnósticos mais recentes, baseados em princípios radiológicos, têm ajudado a caracterizar e diagnosticar de forma mais segura a OG (Kahaly, 2001), mas o raciocínio diagnóstico ainda depende principalmente da avaliação clínica.

Tais exames complementares, como a tomografia computadorizada de órbitas (TCO), são requisitados principalmente para afastar diagnósticos diferenciais em casos mais duvidosos, qualificar qual a forma de

manifestação da doença e verificar particularidades como “*apical crowding*” (preenchimento do ápice da órbita pelos músculos extraoculares espessados), que podem colaborar no planejamento terapêutico clínico e cirúrgico e na orientação prognóstica do paciente (Neigel et al., 1988; Nugent et al., 1990).

1.4 Atividade Clínica e Tratamento

Na avaliação clínica do paciente é necessário não somente classificá-lo em estágio ativo ou sequelar, mas também descrever a gravidade da doença. A definição o mais exata possível é crucial para orientar o tratamento do paciente.

A atividade clínica da doença, seja na forma lipogênica ou na forma miogênica, é o fator mais importante a ser considerado na decisão de se tratar o paciente clinicamente, embora a forma miogênica seja a que traga maiores riscos de complicação e possa indicar uma cirurgia em caráter de urgência. Uma contribuição decisiva no conceito de atividade clínica da doença foi dada por Hales e Rundle (1960). Seu trabalho detalhou a evolução dos sinais clínicos em pacientes com OG no período de 18 meses, selecionando um grupo menor para acompanhamento por quinze anos. O resultado permitiu a elaboração de uma curva que ajudou a definir a história natural da doença, mostrando que pacientes sem tratamento pioram progressivamente até alcançar um patamar (fase dinâmica da doença), no qual ocorre estabilização, para depois evoluir com uma melhora quase

sempre parcial das manifestações clínicas (fase estática). Tal análise colaborou para o conceito de atividade da doença e embasou cientificamente o momento certo de tratar clinicamente a OG.

A busca para determinar a partir de qual ponto se faz necessário um tratamento clínico, e que sinais ou sintomas poderiam determinar êxito terapêutico, levou Mourits et al. a publicarem em 1989 um critério de atividade clínica com o fim de selecionar adequadamente quais pacientes mereceriam tratamento medicamentoso. Mourits et al. observaram a presença de sinais congestivos como hiperemia palpebral, hiperemia conjuntival difusa, quemose, edema de carúncula e aumento da proptose; sintomas relacionados à inflamação tecidual como dor retro-ocular e dor à versão ocular; e achados clínicos compatíveis com uma piora da função visual explicada por alterações provocadas na OG, como redução da acuidade visual de uma ou mais linhas no período entre 1 e 3 meses e redução da motilidade ocular em 5º em qualquer direção no período de 1 a 3 meses. A cada um destes achados, atribuiu-se um ponto numa escala que varia de 0 a 10 pontos, quando a soma era acima de três pontos, todos os pacientes apresentaram melhora clínica com o tratamento imunossupressor em seu experimento.

O escore de atividade clínica (EAC) desenvolvido por Mourits et al. (1989) pode ser criticado no que se refere à sua subjetividade, embora produza resultados que são reprodutíveis em uma percentagem elevada (86%) quando realizados por profissionais experientes (Anderton et al., 2000). Uma segunda crítica é o peso semelhante dado a sinais e sintomas

que possuem diferentes graus de importância clínica, como o fato de pontuar igualmente NOD e hiperemia conjuntival difusa. E por fim, critica-se a limitação de realizar um seguimento adequado, já que não existe uma graduação de sinais ou sintomas e, sim, um sistema de respostas binário (sim ou não) (Dickinson e Perros, 2001). Mas seu uso pode ser associado a outros métodos de seguimento do paciente para melhor controle do quadro clínico (Dolman e Rootman; 2006), além de ser acessível e reprodutível satisfatoriamente após um período de treino adequado. O valor do uso do EAC pode ser demonstrado ao se observar a correlação entre o seu nível aferido e a resposta do paciente à imunomodulação. Considerando valores positivos aqueles maiores que ou iguais a 4, o valor preditivo positivo do teste é de 80%, enquanto o valor preditivo negativo é de 64% (Mourits et al., 1997). Outra evidência positiva é sua correlação com níveis séricos de TRAb (Gerding et al., 2000).

Os sinais congestivos identificados por Mourits podem ter origem nos eventos inflamatórios, nos eventos compressivos de ordem mecânica ou numa mistura dos dois. O quanto cada fator (inflamatório ou mecânico compressivo) contribui é impossível divisar com objetividade no presente momento.

Uma vez caracterizada a OG como doença em atividade, opta-se pela terapia com o fim de reduzir a atividade imunológica do paciente, usando corticóide, por via oral ou endovenosa, e radioterapia em casos cuja motilidade ocular apresenta comprometimento importante e progressivo (Mourits et al., 2001; Krassas e Heufelder, 2001; Marcocci et al., 2001).

Cirurgia na fase aguda ou ativa da doença está preconizada nos casos de NOD sem melhora satisfatória com o tratamento corticóide ou imunossupressor, ou nos casos de exposição corneana grave. A descompressão orbitária com remoção óssea, combinada ou não com gordura, é realizada nesses casos visando à interrupção da compressão do NO e o aumento do continente orbitário. Tal aumento provoca redução da proptose e, conseqüentemente, redução da pressão orbitária, melhorando assim o fluxo sanguíneo de forma análoga à descompressão realizada numa síndrome compartimental em outro local do organismo (Mourits et al., 2001; Wiersinga e Bartalena, 2002). No entanto, preferencialmente, a cirurgia é reservada para a fase sequelar ou cicatricial da doença, na qual os achados clínicos são mais estáveis e o planejamento cirúrgico gera resultados estéticos mais previsíveis (Bartalena et al., 2000; Cruz et al., 1996; Shorr e Seiff, 1986).

Embora a cadeia de eventos autoimunes explique a origem de manifestações clínicas inflamatórias como quemose, congestão conjuntival, edema caruncular, edema palpebral e hiperemia palpebral por meio de vasodilatação e aporte de células e citocinas inflamatórias, o aumento da pressão intersticial causado pela expansão do conteúdo orbitário se enquadra nos critérios necessários para gerar uma estase venosa importante também pelo efeito mecânico, caracterizando o que poderíamos denominar de síndrome compartimental da órbita. A própria dilatação da VOS pode, em muitos casos, indicar uma congestão importante, e é observada em diversos pacientes (Giacconi et al., 2002).

No experimento de Saber et al. (1996), já citado previamente, a ligadura cirúrgica da VOS em felinos, além de congestão clínica e inflamação tecidual no exame histopatológico, causou espessamento de todos os ventres musculares, poupando as inserções tendinosas na ecografia, assim como observado na OG. O exame histopatológico, uma semana após a ligadura da VOS, já revelava ativação dos miócitos com arredondamento do citoplasma e migração do núcleo para o centro celular. Com o uso de corante específico foi demonstrada a presença de ácidos mucopolissacarídeos entre as fibras musculares. Da segunda até a quarta semana, o exame histopatológico demonstrou infiltração linfocitária e processo de fibrose tecidual caracterizado por colágeno no interstício. Tal modelo não denota em si o quão importante para as manifestações clínicas observáveis são a congestão e a inflamação por causas mecânicas propriamente ditas, mas reforça o papel da congestão em colaborar na manifestação dos sinais clínicos da doença em atividade, indicando a compressão mecânica como agente agravante ou mantenedor da atividade clínica.

Anteriormente, em 1991, numa casuística de 13 órbitas, Hudson et al. (1991) já demonstravam proptose associada ao espessamento isolado do m. reto superior. O que chamou a atenção dos autores foi a VOS bem evidente na TCO de 13 pacientes com tal achado, levando à indagação sobre o valor da compressão da VOS, que passa por entre o m. reto superior e o NO no seu trajeto ântero-posterior, como possível fator associado à gênese das

manifestações clínicas congestivas e, em particular nesses casos, da proptose.

Outro achado que aponta para a importância da compressão tecidual e da congestão na atividade da doença é o número de descrições na literatura e na experiência pessoal de diversos pesquisadores que mostram a melhora de pacientes ativos após descompressão cirúrgica como procedimento inicial, ou daqueles que não responderam ao tratamento clínico, porém após uma cirurgia de descompressão da órbita, apresentaram importante remissão dos sinais congestivos (Mourits et al., 1989; Trobe et al., 1978; Hudson et al., 1991).

Tais dados reforçam o papel do que poderia ser denominada síndrome compartimental da órbita não como fator inicial causal da doença, mas talvez na sua manutenção e em seu agravamento como fator de retroalimentação positiva, assim como ocorre em outros locais do organismo humano na síndrome compartimental. A síndrome compartimental acontece quando uma pressão no interior de um compartimento limitado excede a pressão de perfusão sanguínea e resulta em isquemia muscular e neural. Após o diagnóstico de tal síndrome, a cirurgia para ampliar o continente é feita o quanto antes, com o intento de reduzir a pressão exercida sobre o tecido. Em geral, tal objetivo é alcançado por meio de uma fasciotomia que resultará no aumento imediato do continente (Patel e Haddad, 2005; Olson e Glasgow, 2005) ; fato este que será reproduzido na órbita humana por meio de uma cirurgia descompressiva.

Resta estudar uma forma de avaliar e quantificar o fator congestivo da doença, de difícil definição ao se considerar sinais e sintomas clínicos somente. Estudo este que pode encontrar importante auxílio em métodos diagnósticos mais recentes, como a avaliação da VOS pelo doppler colorido de órbitas (DCO), cuja utilização poderia ajudar a compreender melhor a atividade clínica da doença e seu tratamento.

1.5 Exames de Imagem

Antes de detalhar as informações passíveis de análise pelo DCO, cabe ressaltar o auxílio de outros métodos diagnósticos usados mais comumente e há mais tempo, que têm oferecido diversos dados adicionais ao estudo da OG.

Atualmente o exame radiológico mais empregado na avaliação do paciente com OG é a TCO, graças à sua disponibilidade, baixo custo e adequada avaliação morfológica da órbita nos casos de OG. Num caso típico, o exame radiológico nem mesmo é necessário, sendo seu uso de maior importância nos casos assimétricos ou duvidosos, nos quais um diagnóstico diferencial é necessário. A suspeita de NOCD também indica a realização do exame de imagem, pois há descrições de achados radiológicos que podem sugerir a sua presença (Neigel et al., 1988; Nugent et al., 1990; Giaconi et al., 2002; Monteiro et al., 2008).

A TCO pode revelar abaulamento da lâmina papirácea para dentro do seio etmoidal, aumento expressivo da musculatura extraocular, efeito de enchimento ou “apical crowding” (no qual o excesso de musculatura num corte coronal apaga os limites do NO no ápice da órbita), prolapso da gordura para a cavidade intracraniana, deslocamento anterior da glândula lacrimal e dilatação da VOS nos casos predominantemente miogênicos. Nos casos lipogênicos, muitos dos achados anteriores podem ser encontrados de forma menos exuberante, além de aumento da gordura intraorbitária, estiramento do NO e retificação da musculatura. Porém, nestes, há tendência do espessamento muscular não ser excessivo, ou até mesmo não ser observável pelo método radiológico (Feldon et al., 1985; Nugent et al., 1990; Giaconi et al., 2002).

Os exames de imagem têm sido estudados para outros fins além do diagnóstico e avaliação morfológica. A imagem por ressonância magnética (IRM) da órbita pode indicar o grau de edema inflamatório das fibras musculares orbitárias, colaborando na decisão de se iniciar uma terapia clínica (Hiromatsu et al., 1992; Ohnishi et al., 1994; Silaire et al., 2003). Já a ecografia orbitária foi estudada no sentido de registrar o grau de refletividade muscular do conteúdo orbitário e, portanto, obter um indício de atividade inflamatória da OG de forma indireta ao avaliar a hidratação muscular por meio de sua ecogenicidade. O estudo realizado por Prummel et al. (1993) sugere que tal exame pode ser útil na avaliação do paciente, enquanto outros autores (Fledelius et al., 2003) discordam. Em geral, é fato aceito que o exame ecográfico depende sobremaneira da experiência do examinador e

pode ser pouco reprodutível, além de falhar em obter imagens adequadas do músculo mais acometido pela OG, que é o reto inferior.

Uma quarta opção de exame radiológico pesquisado é o octreoscan, baseado no princípio de maior captação de octreotide (análogo da somatostatina) pelos fibroblastos da órbita inflamada na OG. Suas desvantagens principais incluem o alto custo, a carga de radioatividade à qual o paciente é exposto e a baixa especificidade do exame, que poderia ser positivo em diversas outras condições inflamatórias ou neoplásicas da órbita (Kahaly et al., 1995; Durak et al., 1995; Pasquali et al., 2000).

Outra linha de estudos, por fim, tem se dedicado à avaliação hemodinâmica da órbita, concentrando esforços para compreender melhor as alterações congestivas da OG. O exame complementar empregado para tal pesquisa é o DCO que, apesar de possuir baixa definição de estruturas morfológicas, oferece de forma não invasiva boa avaliação do fluxo sanguíneo arterial ou venoso.

1.6 O Doppler Colorido de Órbitas

O DCO mostrou-se capaz de detectar diferenças em fluxos arteriais e venosos numa série de distúrbios orbitários, embora seu uso ainda seja pouco freqüente.

Desenvolvido na década de 80, a ultrassonografia com efeito Doppler aliou o modo B da ecografia a uma avaliação do fluxo sanguíneo, permitindo

a avaliação anatômica bidimensional da estrutura estudada e traduzindo a velocidade do fluxo captado numa escala de cores conforme sua aproximação do transdutor ou seu distanciamento (efeito Doppler). Tais princípios fazem com que o exame se diferencie do exame ecográfico padrão. Embora a melhor visualização pelo modo B da ecografia seja a de estruturas perpendiculares à sonda, a melhor leitura da velocidade de fluxos captados pelo efeito Doppler se dá tangencialmente. Seus usos principais são avaliações dos vasos sanguíneos e seu fluxo, da perfusão de órgãos e da presença de neovascularização em tumorações (Merritt, 1987; Aburn e Sergott, 1993).

No fim da década de 80, o Doppler colorido começou a ser pesquisado em órbitas humanas, e seu uso já permitia a identificação dos vasos sanguíneos orbitários na grande maioria dos pacientes, incluindo a VOS em 22 dos 26 pacientes avaliados por Erickson et al. (1989).

Embora efeitos colaterais possam ocorrer em intensidades e exposições de grande magnitude, a forma de utilização na órbita e o tempo necessário para tal avaliação mostraram-se seguros (Lizzi et al., 1981), e tal tecnologia prosseguiu sendo estudada por diversos pesquisadores em oftalmologia (Lieb et al., 1991).

O fluxo da VOS foi avaliado por alguns autores, e sua presença não foi observada em todos os pacientes normais. Greenfield et al., em 1995, detectaram a VOS em 33 órbitas de um total de 53. Posteriormente, em 2003, Tranquart et al. estudaram pacientes normais e obtiveram uma leitura

de velocidade máxima da VOS (VOS-Max) de $10,2 \pm 3,8$ cm/s, e velocidade mínima da VOS (VOS-Min) de $4,3 \pm 2,4$ cm/s.

Considerando a sensibilidade do método, não se pode afirmar que a ausência do fluxo perceptível resulte, em todos os casos, de uma ausência de fluxo real na órbita nasal superior, como Williamson e Harris já afirmavam em 1996. Mas na maioria dos pacientes estudados por diversos autores, o fluxo mostrava-se presente (Berges, 1992; Greenfield et al., 1995; Tranquart et al., 2003). Informação esta compatível com antigos estudos baseados ainda na venografia dos vasos orbitários, onde Brismar (1974) detectou o fluxo da VOS em 79 dos 94 pacientes normais submetidos ao procedimento. Ao utilizar a manobra de compressão de veias colaterais da face, o pesquisador promoveu a observação de fluxo na VOS em todos os casos normais, confirmando a presença e a patência da VOS mesmo quando não identificado inicialmente o fluxo venoso.

A VOS se comunica anteriormente com a veia angular e com a veia supra-orbitária. Inicia seu trajeto próximo ao teto da órbita no quadrante superior nasal, dirigindo-se no sentido ântero-posterior e passando por entre o m. reto superior e o NO. Prossegue lateralmente ao m. levantador da pálpebra superior e ao se aproximar do ápice da órbita, a VOS descende e passa pela fissura orbitária superior para alcançar a parte anterior do seio cavernoso (Aron-Rosa et al., 1967). Em alguns casos, pequenas alterações anatômicas podem ser vistas em cerca de um terço dos pacientes, como uma duplicação da VOS em trechos curtos de seu trajeto, principalmente após a passagem por debaixo do m. reto superior (Brismar, 1974).

O interesse em estudar especificamente a OG com o Doppler começou em 1994 com o estudo de Nakase et al., que verificou a presença e a direção do fluxo na VOS, detectando a reversão no sentido do fluxo venoso em 15% dos pacientes com OG em geral, e em 44% dos casos de OG com NOD. Os achados revelaram uma alta especificidade da avaliação do sentido do fluxo na VOS para o diagnóstico de NOD, embora a reversão do fluxo tenha obtido uma baixa sensibilidade, muito inferior à detecção de “*apical crowding*” na TCO. Tais fatos corroboram a hipótese de associação entre congestão venosa e manifestações mais importantes da OG.

Benning et al., no mesmo ano (1994), publicaram um trabalho sugerindo que a redução observada no fluxo da VOS poderia contribuir para o aumento da proptose, e revelaram uma redução da VOS-Max nos pacientes com OG, além de uma correlação significativa entre a VOS-Max e a gravidade da doença.

Alp et al., em 2000, constataram que o fluxo sanguíneo orbitário não possuía correlação com a exoftalmia da OG. Os dados de sua pesquisa confirmaram que pacientes com OG apresentaram redução na velocidade do fluxo da VOS e aumento na velocidade do fluxo das artérias da órbita em relação aos pacientes com alterações tireoidianas da Doença de Graves sem orbitopatia e em relação ao grupo controle. Encontrou também fluxo reverso na VOS em 13% dos pacientes do grupo com OG. Embora tenha concluído que existe um hiperfluxo arterial acompanhado por uma congestão venosa nos pacientes com OG, os autores excluíram os pacientes que não estivessem eutireóideos ou que tivessem recebido tratamento específico

dentro do período de 1 mês, e não se aprofundaram no estudo da atividade clínica da doença.

O fluxo da VOS também não foi considerado como influencia direta no grau de exoftalmia do paciente com OG por Somer et al., em 2002. Aferindo a velocidade média do fluxo sanguíneo na VOS (VOS-Média), Somer evidencia uma correlação significativa com a presença de sinais clínicos de congestão e com o achado de “*apical crowding*”. Uma observação interessante foi a de que em todos os pacientes que apresentaram aumento da VOS, na TCO, o fluxo na VOS não foi detectado, reforçando o valor do DCO na detecção e avaliação da congestão orbitária.

Um estudo foi direcionado, posteriormente, para a avaliação do fluxo sanguíneo orbitário em pacientes classificados quanto à atividade clínica da doença, detectando uma redução estatisticamente significativa da velocidade do fluxo sanguíneo na VOS em pacientes com doença em atividade se comparados com doentes sem atividade clínica e com controles. Mas os autores excluíram pacientes que necessitavam de descompressão de órbita ou que estavam em uso de medicação, e reconheceram que seu critério de seleção pode ter colaborado para a ausência de pacientes com fluxo reverso na VOS observada em seu trabalho (Yanik et al., 2005).

Todos os trabalhos anteriormente citados reforçam que o DCO é eficaz em detectar diferenças na velocidade do fluxo sanguíneo orbitário

entre pacientes sadios e pacientes com OG, mas falham em alguns aspectos, e não respondem algumas dúvidas.

A observação de melhora importante em pacientes na fase ativa e grave da doença após descompressão cirúrgica, na eventual falha do tratamento imunossupressor, aliada ao fato de que a congestão causada cirurgicamente em cobaias é capaz de imitar histopatologicamente o paciente com OG, levanta a questão de qual seria o real valor de se quantificar o fenômeno congestivo da órbita, de se detectar a possível ação do mesmo em manter ou agravar o quadro clínico do paciente e até mesmo de verificar se é possível a utilização de tal avaliação da congestão orbitária para prever possível falha na terapia imunossupressora e necessidade de conduta cirúrgica mais urgente.

1.7 Objetivos

Este trabalho tem os seguintes objetivos:

1 – Verificar se há diferença no padrão de fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior (ântero-posterior, ausente ou reverso) entre os grupos controle e os grupos com orbitopatia de Graves nas formas: ativa, sequelar miogênica e sequelar lipogênica;

2 – Verificar se há diferentes velocidades de fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior (VOS-Max, VOS-Média e VOS-Min) entre os grupos

controle e os grupos com orbitopatia de Graves nas formas: ativa, sequelar miogênica e sequelar lipogênica;

3 – Verificar se há correlação entre a velocidade do fluxo sanguíneo na VOS e proptose, grau de restrição muscular e escore de atividade clínica;

4 – Verificar interferência de possíveis fatores de confusão como tabagismo, diabete, hipertensão arterial sistêmica (HAS), idade, sexo e lado da órbita estudada na velocidade de fluxo sanguíneo da VOS nas órbitas estudadas.

2 – MÉTODOS

2.1 Locação e Aspectos Éticos do Estudo

Estudo transversal prospectivo realizado entre maio de 2006 e abril de 2008 no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da instituição (Anexo A) e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido dos participantes seguindo os preceitos definidos pela Declaração de Helsinque sobre os princípios éticos para as pesquisas em seres humanos (França GV, 2006). O projeto do trabalho foi enviado também ao Sistema de Registros de Protocolos onde foi devidamente cadastrado (Clinical Trials – Protocol Registration System; identificador: NCT00697528).

2.2 Pacientes

Foram incluídas 90 órbitas de 46 pacientes com idades acima de 18 anos, portadores de OG diagnosticada por critério clínico previamente estabelecido que consistiu no achado de retração palpebral associada a disfunção tireoidiana, exoftalmia, neuropatia óptica compressiva ou alteração da motilidade ocular, ou no achado de disfunção hormonal tireoidiana associada a exoftalmia, neuropatia óptica compressiva ou alteração da motilidade ocular, conforme descrito por Bartley et al. (1995). Os critérios de

exclusão de pacientes foram órbitas com comorbidades oculares como glaucoma, retinopatia diabética ou baixa visão não atribuível à OG e comorbidades orbitárias como neoplasias ou demais processos patológicos.

Vinte voluntários foram incluídos para o grupo controle desde que não apresentassem doenças oftalmológicas na órbita examinada, ou histórico de distúrbio ou alteração tireoidiana.

2.3 Exames Clínicos e Grupos de Estudo

Todos os pacientes realizaram exame oftálmico completo incluindo medida da acuidade visual com correção óptica, tonometria de aplanção, reflexos pupilares, avaliação da motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia, exame de pálpebras e região periorbitária, exoftalmometria de Hertel, fundoscopia, perimetria computadorizada usando o protocolo 24-2 SITA-Standard (Perímetro Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) com correção óptica apropriada e tomografia computadorizada com multidetector de 16 cortes (Brilliance 16; Philips Medical Systems, Nederland B. V., Holanda) sem uso de sedação ou contraste venoso.

Os pacientes foram divididos inicialmente em um grupo com a doença em estágio ativo e outro grupo em estágio seqüelar conforme critério clínico estabelecido previamente por Mourits et al. (1989), consistindo na averiguação de 10 itens clinicamente identificáveis ligados a manifestação da doença inflamatória, cada um contando um ponto:

- Dor opressiva retro-ocular;
- Dor ocular às versões;
- Hiperemia palpebral;
- Hiperemia difusa conjuntival;
- Quemose;
- Edema de carúncula;
- Edema palpebral;
- Aumento da proptose em 2 mm ou mais no período de 1 a 3 meses;
- Queda na acuidade visual em uma ou mais linhas no período de 1 a 3 meses;
- Restrição de 5 ou mais graus na movimentação ocular em qualquer direção no período de 1 a 3 meses.

Pacientes com classificação clínica de atividade de 0 a 2 foram considerados sequelares, enquanto que pacientes de 4 a 10 foram classificados como ativos. Classificação clínica igual a 3 pontos levaram à exclusão do paciente com o intuito de evitar casos de classificação duvidosa (Mourits et al., 1989).

A restrição da motilidade foi averiguada nas posições de ação primária do músculo reto superior e do reto lateral, de tal forma a evidenciar, respectivamente, as restrições referentes aos músculos reto inferior e reto

medial. Foi atribuída uma graduação de 0 (sem restrição) até 4 (ausência de movimentação a partir da posição primária na direção testada). A pontuação das duas posições foi somada para se obter um índice de restrição muscular final (IRF) de 0 a 8. As órbitas definidas como sequelares, com IRF de 0 a 2, foram classificadas na forma não-restritiva da doença ou lipogênica; já aquelas definidas como sequelares que apresentavam IRF de 3 a 8 foram consideradas miogênicas ou restritivas. Todas as órbitas classificadas como miogênicas apresentaram espessamento muscular no exame de TCO.

NOD foi pesquisada em todos os olhos. O critério diagnóstico foi baseado em redução da acuidade visual corrigida não causada por alterações de meios oculares ou comorbidades oculares diversas, presença de defeito pupilar aferente relativo e defeito de campo confirmado na perimetria computadorizada ou manual, com ou sem edema de papila (Trobe et al., 1978).

2.4 Doppler Colorido de Órbitas

Após o término dos exames oftálmico e radiológico, o paciente foi submetido ao DCO com transdutor linear de 6 a 12 Megahertz em aparelho Doppler Logiq Nove GE (Santa Clara, Califórnia, EUA). Tanto o exame tomográfico quanto o DCO foram realizados dentro do espaço de tempo de uma semana para casos em atividade e até 1 mês para os pacientes em estágio sequelar. No DCO a VOS foi procurada sempre no quadrante nasal superior da órbita com o paciente deitado em repouso com uma elevação

leve de cabeça (aproximadamente 30 graus) conforme técnica descrita por Lieb et al. (1991). Durante o exame, foi solicitado ao paciente que permanecesse calmo, sem comprimir as pálpebras ou a musculatura facial, enquanto o transdutor era aplicado com a menor pressão possível sobre o quadrante nasal superior da órbita. Contrações musculares palpebrais e movimentos oculares que prejudicavam a realização do exame foram evitados ao permitir que o olho contralateral permanecesse aberto levemente para fixar num ponto no teto acima do paciente. Foram aferidas as velocidades máxima e mínima da VOS diversas vezes, até conseguir-se uma leitura considerada adequada por especialista experiente (Dr. Joseph Elias Benabou), que foi o único a operar o DCO. Somente os valores mais altos foram considerados quando diversas leituras foram obtidas. Todos os exames foram realizados pelo mesmo médico especialista, com o fim de permitir uma maior reprodutibilidade, como já foi demonstrado em estudos envolvendo o uso de tal técnica na órbita humana (Németh et al., 2002).

2.5 Análise Estatística

Os dados idade, exoftalmia, IRF, EAC, VOS-Max e VOS-Min foram analisados quanto à hipótese de distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Nos valores de distribuição normal, a média e o desvio-padrão foram calculados para posterior avaliação pelo método de análise de variância (ANOVA).

Já nos valores que falharam em comprovar a hipótese de distribuição normal, foram calculados a mediana e os percentis 25 e 75, que foram usados para o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis quando mais de dois grupos foram comparados, ou de Mann-Whitney quando foram comparados dois grupos apenas.

A direção do fluxo foi classificada como ântero-posterior, reversa ou ausente, e a proporção de suas distribuições foi avaliada em todos os grupos pelo Teste Exato de Fisher.

Quando diferenças foram encontradas entre comparações de mais de dois grupos, foram usados os testes de Bonferroni (ANOVA) ou Dunn (Kruskal-Wallis) para definir quais grupos diferiram entre si em análise *post hoc*.

A análise da proporção de sexo masculino ou feminino, olhos direitos ou esquerdos, tabagismo, diabetes e HAS nos diferentes grupos de estudo foi feita pelo teste do Qui-Quadrado de Pearson para verificar possíveis diferenças. Quando observada diferença estatisticamente significativa, foi usado o Teste de Partição do Qui-Quadrado para evidenciar quais os grupos que grupos diferiam entre si.

No grupo Ativo, em especial, foi avaliada uma possível diferença da VOS-Max e VOS-Min entre os pacientes que apresentavam NOCD e os que não desenvolveram NOD.

Uma análise de correlação entre os grupos de estudo e achados clínicos (sexo, idade, exoftalmometria, IRF e CAC) em relação à VOS-Max e

à VOS-Min foi feita pelo método de Spearman. Já os dados referentes à proporção de comorbidades (diabete e HAS) e tabagismo foram analisados em relação às velocidades na VOS pelo método de Mann-Whitney.

Foi admitido um valor de erro alfa de 0,05. Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS Statistics 17.0 e o Excel 2007 para Windows, este último usado para realizar o teste de Dunn e o Teste de Partição do Qui-Quadrado em complementação às ferramentas disponíveis no SPSS.

3 – RESULTADOS

Foram incluídas 90 órbitas de 46 pacientes com OG. Deste total, 32 órbitas de 17 pacientes foram incluídas no grupo de doença em atividade, e 58 órbitas de 29 pacientes foram incluídas no grupo de OG com doença sequelar. Do grupo em estágio sequelar, 21 órbitas foram subclassificadas como miogênicas e 37 como lipogênicas. No grupo controle foram incluídas 38 órbitas de 20 pacientes. As planilhas de cada grupo contendo detalhes de cada órbita incluída no estudo podem ser encontradas no Anexo B.

A causa de exclusão de duas órbitas do grupo ativo deu-se pelos seguintes motivos:

- Obstrução de veia central da retina (uma órbita);
- Sinais e sintomas de atividade clínica apenas em uma das órbitas (uma órbita sem atividade clínica pelo EAC excluída).

No grupo controle, as causas de exclusão de duas órbitas foram:

- Exenteração por neoplasia maligna unilateral (uma órbita);
- Displasia fibrosa óssea unilateral – parede lateral da órbita (uma órbita).

A idade, a restrição muscular conforme preconizado pelo IRF, o EAC e a proptose aferida pela exoftalmometria de Hertel encontram-se expostas conforme suas características estatísticas descritivas nas tabelas 1 (valores com distribuição normal) e 2 (valores com distribuição não-normal),

separadas nos grupos Ativo, Controle, Sequelar Miogênico e Sequelar Lipogênico. A hipótese de normalidade foi verificada em todos os grupos de valores por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo somente a idade dos pacientes e a exoftalmometria consideradas de distribuição normal ($p < 0,05$).

Tabela 1 – Média e desvio-padrão da idade e da exoftalmometria em pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Variável de estudo	Grupo	Média	DP
Idade (anos)	Ativo	51,44	9,80
	Lipogênico	42,05	10,45
	Miogênico	52,38	10,96
	Controle	44,79	11,98
Exoftalmometria (milímetros)	Ativo	25,28	3,15
	Lipogênico	23,46	2,20
	Miogênico	23,10	2,64
	Controle	17,63	2,05

DP: desvio-padrão.

Tabela 2 – Valores mínimos, percentis 25, medianas, percentis 75 e valores máximos do índice de restrição muscular final, da velocidade máxima do fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior, da velocidade mínima do fluxo sanguíneo da veia oftálmica superior e do escore de atividade clínica em pacientes com Orbitopatia de Graves e do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Variável	Grupo	Valor Mínimo	P25	Mediana	P75	Valor Máximo
IRF*	Ativo	0,00	3,00	5,00	7,00	8,00
	Lipogênico	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00
	Miogênico	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00
	Controle	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
VOS-Max**	Ativo	-13,60	0,00	2,64	8,96	14,07
	Lipogênico	0,00	5,74	7,17	9,04	13,47
	Miogênico	0,00	0,00	4,49	7,38	21,29
	Controle	0,00	6,32	8,37	9,49	11,68
VOS-Min**	Ativo	-10,00	0,00	1,15	5,42	11,83
	Lipogênico	0,00	3,69	5,29	6,07	7,70
	Miogênico	0,00	0,00	2,28	5,44	16,89
	Controle	0,00	4,50	5,21	6,24	8,91
CAC***	Ativo	4,00	4,00	5,50	7,00	9,00
	Lipogênico	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Miogênico	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00
	Controle	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

IRF: índice de restrição muscular final (0 a 8); VOS-Max: velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; VOS-Min: velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; CAC: critério de atividade clínica segundo Mourits (0 a 10); P25: percentil 25; P75: percentil 75.

Comparando a direção do fluxo de sangue na VOS pelo Teste Exato de Fisher, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos do estudo ($p < 0,001$), com a observação de fluxo reverso somente no grupo Ativo (3 órbitas) (Tabela 3).

Tabela 3 - Direção do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior verificada por meio do Doppler colorido de órbitas em pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Grupo de Estudo	Fluxo Ântero-Posterior	Fluxo Reverso	Fluxo Ausente	Total
Ativo	16 (50,00%)	3 (9,38%)	13 (40,63%)	32
Sequelar Lipogênico	30 (81,08%)	0 (0,00%)	7 (18,92%)	37
Sequelar Miogênico	12 (57,14%)	0 (0,00%)	9 (42,86%)	21
Controle	35 (92,11%)	0 (0,00%)	3 (7,89%)	38

Teste Exato de Fisher (Bicaudal) $p < 0,001$

Quanto à incapacidade do DCO em demonstrar fluxo presente na VOS, o grupo de maior proporção de fluxo ausente pelo método foi o Sequelar Miogênico (42,86%), sendo seguido pelo Ativo (40,63%), Sequelar Lipogênico (18,92%) e pelo Controle (7,89%). Uma comparação mais detalhada entre os grupos não foi permitida por limitação do Teste Exato de Fisher em fazer uma análise *post-hoc*.

O fluxo na VOS apresentou diferença entre os grupos, tanto em sua velocidade máxima ($p=0,001$) (Tabela 4) quanto em sua velocidade mínima ($p=0,002$) (Tabela 5). Uma análise posterior pelo Teste de Dunn mostrou que na VOS-Max e na VOS-Min foi encontrada diferença significativa entre o grupo Controle e os grupos Ativo e Sequelar Miogênico. Não foi encontrada diferença entre o grupo Sequelar Lipogênico e nenhum outro grupo, assim como entre os grupos Ativo e Sequelar Miogênico.

Tabela 4 - Velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior* aferida por meio do Doppler colorido de órbitas em pacientes com Orbitopatia de Graves e em pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Grupo de Estudo	Órbitas	Valor Mínimo	Valor Máximo	P25	Mediana	P75
Ativo	32	-13,60	14,07	0,00	2,64	8,96
Lipogênico	37	0,00	13,47	5,74	7,17	9,04
Miogênico	21	0,00	21,29	0,00	4,49	7,38
Controle	38	0,00	11,68	6,32	8,37	9,49

$p=0,001$ pelo Teste de Kruskal-Wallis

* Velocidade do fluxo sanguíneo em centímetros por segundo

P25: percentil 25; P75: percentil 75

Tabela 5 - Velocidade mínima* do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior* aferida por meio do Doppler colorido de órbitas em pacientes com Orbitopatia de Graves e em pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Grupo de Estudo	Órbitas	Valor Mínimo	Valor Máximo	P25	Mediana	P75
Ativo	32	-10,00	11,83	0,00	1,15	5,42
Lipogênico	37	0,00	7,70	3,69	5,29	6,07
Miogênico	21	0,00	16,89	0,00	2,28	5,44
Controle	38	0,00	8,91	4,50	5,21	6,24

$p=0,002$ pelo Teste de Kruskal-Wallis

* Velocidade do fluxo sanguíneo em centímetros por segundo

P25: percentil 25; P75: percentil 75

Ao se calcular o intervalo entre a VOS-Max e a VOS-Min, observou-se uma diferença significativa entre os grupos pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis ($p<0,001$) (Tabela 6), e no Teste de Dunn o grupo controle mostrou ter uma variação de velocidade diferente da variação dos grupos Ativo e Sequelar Miogênico, sendo a diferença maior naquele.

Tabela 6 - Intervalo entre velocidade máxima e velocidade mínima * do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior de pacientes com Orbitopatia de Graves e pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Grupo de Estudo	Órbitas	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana
Ativo	32	-4,22	4,49	0,47
Lipogênico	37	0,00	6,66	1,86
Miogênico	21	0,00	5,24	0,80
Controle	38	0,00	5,48	2,93

P<0,001 pelo Teste de Kruskal-Wallis

*Velocidade em centímetros por segundo

Analisando especificamente o grupo ativo, foi observado pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney que não houve diferença significativa da VOS-Max (Tabela 7) ou da VOS-Min (Tabela 8) entre as 22 órbitas diagnosticadas com NOD e as 10 órbitas sem NOD. Não foi observada uma correlação significativa entre VOS-Max e VOS-Min e dados como IRF ou EAC pelo Teste de Spearman.

Tabela 7 – Comparação da velocidade máxima* do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior entre os pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio ativo com diagnóstico de neuropatia óptica distireoideana e pacientes do mesmo grupo sem diagnóstico de neuropatia óptica distireoideana

Variável estudada	Grupo	Órbitas	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana
VOS-Max	Ativo sem NOD	10	-6,50	9,55	7,20
	Ativo com NOD	22	-13,60	14,07	0,00

$p=0,458$ pelo Teste de Mann-Whitney

* Valores em centímetros por segundo

VOS-Max: velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior

NOD: Neuropatia óptica distireoideana

Tabela 8 - Comparação da velocidade mínima* do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior entre os pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio ativo com diagnóstico de neuropatia óptica distireoideana e pacientes do mesmo grupo sem diagnóstico de neuropatia óptica distireoideana

Variável estudada	Grupo	Órbitas	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana
VOS-Min	Ativo sem NOD	10	-4,40	6,91	4,68
	Ativo com NOD	22	-10,00	11,83	0,00

$p=0,483$ pelo Teste de Mann-Whitney

* Valores em centímetros por segundo

VOS-Min: velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior

NOCD: Neuropatia óptica distireoideana

Analisando as características de cada grupo, foi verificado que a idade e a exoftalmometria apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo ($p<0,001$ em ambos) no teste de ANOVA. Os valores de IRF ($p<0,001$), VOS-Max ($p=0,001$), VOS-Min ($p=0,002$) e EAC ($p<0,001$) também apresentaram diferença

estatisticamente significativa entre os diferentes grupos de estudo conforme o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Uma comparação múltipla pelo teste de Bonferroni (*post-hoc*) mostra que a idade do grupo Sequelar Lipogênico é menor que a dos grupos Sequelar Miogênico ($p=0,003$) e Ativo ($p=0,004$). Já o grupo Controle não difere de nenhum outro grupo. Em relação à exoftalmia, todos os grupos diferem entre si com exceção dos dois grupos sequelares.

Pelo teste de Dunn, usado para comparação posterior entre grupos de valores que não seguiram distribuição normal, foi evidenciado que o IRF só não foi diferente entre os grupos Ativo e Miogênico, e entre os grupos Controle e Lipogênico. No EAC, somente o grupo Ativo diferiu de todos os outros, que não diferiram entre si. Tais dados refletem o uso do IRF na divisão entre casos miogênicos e lipogênicos, e o uso do EAC para definir pacientes ativos.

Considerando as variáveis sexo e lado da órbita examinada (direita ou esquerda), assim como as proporções de diabéticos, hipertensos e tabagistas, as diferenças de proporção entre os grupos foram avaliadas pelo teste do Qui-Quadrado. O lado da órbita estudada não variou entre os grupos, ao contrário das variáveis restantes.

Pelo Teste de Partição do Qui-Quadrado, foi evidenciado que no grupo Ativo, a proporção de homens foi maior que nos demais grupos ($p<0,001$), assim como o número de tabagistas foi maior ($p<0,001$). Em relação à proporção de diabéticos, somente o grupo Sequelar Miogênico

apresentou uma proporção significativamente maior ($p<0,001$). Considerando a presença de HAS, os grupos Ativo e Sequelar Miogênico foram semelhantes ($p=0,4617$), assim como os grupos Sequelar Lipogênico e Controle ($p=0,1394$), porém os dois subgrupos (Ativo e Miogênico X Lipogênico e Controle) diferiram entre si quanto à proporção de hipertensos ($p<0,001$).

No Teste de Spearman, considerando todos as órbitas sem distinção de grupos, foi observada uma correlação significativa entre VOS-Max e Exoftalmia ($p=0,015$), CAC ($p<0,001$) e IRF ($p=0,003$), enquanto que com a VOS-Min houve correlação significativa com o CAC ($p=0,006$) e o IRF ($p<0,001$). A Idade não se correlacionou de forma significativa com a VOS-Max ($p=0,931$) ou com a VOS-Min ($p=0,838$). Ainda considerando todos os grupos indistintamente, o teste de Mann-Whitney não demonstrou associação significativa entre as velocidades aferidas e a proporção de DM, HAS ou diferenciação de sexo, sendo que somente uma associação com o tabagismo foi encontrada em relação à VOS-Max ($p=0,049$) e VOS-Min ($p=0,033$).

4 – DISCUSSÃO

Embora seja aceito que o fator imunológico desempenhe papel crucial na OG, a teoria de que fatores congestivos secundários de ordem mecânica possam determinar ou influenciar o quadro clínico do paciente é embasada na observação clínica, citada ou tida como pressuposto por diversos autores ou verificada experimentalmente, havendo consenso sobre a necessidade de terapia descompressiva na falha de medidas farmacológicas imunossupressoras (Anderson e Linberg, 1981; Hurwitz e Birt, 1985; Shorr e Seiff, 1986; Saber *et al.*, 1996; Bartalena *et al.*, 2000). Mourits *et al.* (2001) detalham que somente um terço de pacientes com NOD evita a necessidade do procedimento cirúrgico após o uso de pulsoterapia com metilprednisolona em caráter de urgência. Na casuística de 62 pacientes foi observado que a recuperação visual daqueles que passavam pela pulsoterapia antes da descompressão, comparada à daqueles que faziam a descompressão como primeiro tratamento, era semelhante. Esta observação enfatiza a utilidade terapêutica de um aumento do continente orbitário nos pacientes que não respondiam ao corticóide, e o papel terapêutico da descompressão isoladamente, mesmo nos pacientes que não haviam utilizado medicação imunossupressora.

O papel da descompressão como fator que rompe o círculo vicioso da congestão, gerada por um quadro análogo à síndrome compartimental, é reforçado pelo fato de que os sinais inflamatórios recuam, além da óbvia

melhora na visão ao se descomprimir o ápice orbitário e o NO comprimido pelos músculos extraoculares. Já a hipótese de que a congestão não participe como agente causal secundário de inflamação ou agente mantenedor da mesma não procede, visto que a descompressão cirúrgica, neste caso hipotético, não promoveria alívio nos sinais congestivos, pelo contrário, aumentaria a inflamação local pelo trauma cirúrgico.

Este trabalho demonstrou que existe uma alteração no fluxo sanguíneo venoso orbitário do paciente com OG em diferentes formas de manifestação e estádios clínicos da doença, e que tal alteração pode ser detectada pelo uso do DCO. Demonstrou também a importante relação entre o fluxo venoso e a restrição muscular do paciente, além de ter reforçado o papel da atividade clínica. É um primeiro passo na procura de se detectar e mensurar a presença de congestão orbitária nos pacientes com OG, e posteriormente, buscar a aplicação de tal conhecimento para determinar uma forma de se prever a necessidade de descompressão cirúrgica por critérios objetivos após uma avaliação da dinâmica venosa da órbita.

4.1 Direção do Fluxo Venoso

Observou-se diferença significativa na direção do fluxo entre os grupos estudados ($p < 0,001$).

Em concordância com os achados de Nakase et al. (1994) e Alp et al. (2000), o grupo ativo demonstrou fluxo venoso reverso em alguns pacientes

(9,38%), o que leva a concluir que a congestão em alguns casos pode ser de importância tal que impossibilite o fluxo por seu trajeto normal, fazendo com que o sangue venoso flua por vasos colaterais fora da órbita. Tal achado é reforçado também por uma maior proporção de órbitas de pacientes ativos com fluxo ausente (40,63%), fato também encontrado no grupo seqüelar miogênico (42,86%), o que sugere importância no aumento muscular, observado nos casos miogênicos da doença, para a gênese do fenômeno congestivo mais grave e com possível evolução para uma “síndrome compartimental”. Outro dado que reforça a presença do fluxo reverso como sinal importante de congestão orbitária por fenômeno compressivo ou obstrutivo a montante é a presença de tal característica em doenças que arterializam ou obstruem o seio cavernoso, gerando sinais clínicos exuberantes, como a fístula carótido-cavernosa e a trombose do seio cavernoso (Peyster et al., 1984).

Um achado curioso, porém já observado previamente em diversos outros estudos, é a ausência de fluxo numa pequena proporção de pacientes controles. No presente estudo, 7,89% das órbitas não apresentaram fluxo durante o exame. Um estudo de 1974 já revelava que numa casuística de 104 órbitas submetidas à flebografia orbitária, 79 apresentaram enchimento da VOS pelo contraste. Das 25 restantes com fluxo ausente, somente 10 apresentavam alguma lesão que poderia contribuir para a não detecção do fluxo. O autor do estudo também evidenciou que uma manobra de compressão da veia angular e da veia frontal poderia tornar evidente o fluxo em 24 dessas 25 órbitas que inicialmente não apresentavam fluxo. A única

órbita que permaneceu sem fluxo era a de um paciente com um volumoso meningeoma orbitário (Brismar, 1974).

Erickson et al. (1989), em seu estudo de órbitas normais pelo DCO, não foram capazes de identificar fluxo na VOS em 4 pacientes de um total de 26 (cerca de 15,4%). Considerando os pesquisadores que estudaram pacientes com OG comparados a grupos normais, observa-se que Nakase et al. (1994) não detectaram fluxo na VOS por meio do DCO em 9 órbitas de um total de 22 órbitas do grupo controle (41% de fluxo ausente). Já Somer et al. (2002), não detectou fluxo 4 órbitas de um total de 20 (20% de fluxo ausente).

Conclui-se que numa fração da população sadia, o fluxo da VOS pode ser ausente ou muito reduzido na avaliação feita por exames complementares, provavelmente por causa de variações anatômicas da circulação venosa facial e orbitária. E mesmo quando o fluxo não foi visualizado, a patência da VOS mostrou-se presente em pacientes normais após a compressão de vias colaterais; o que não exclui um fluxo de pequeno volume que escapa à sensibilidade do exame.

Em outros estudos, como o de Somer et al. (2002), os pacientes com fluxo ausente foram suprimidos da avaliação, que focou somente nas velocidades observadas em órbitas com o fluxo presente e detectável pelo DCO. Outro trabalho cita que durante a pesquisa realizada, todos os vasos arteriais e venosos foram observados nos pacientes estudados, mas não deixa claro se não encontraram fluxo ausente, ou se excluíram tais pacientes

antes de montar a amostra (Yanik et al., 2005). Ao observar que, nesse trabalho, a leitura mínima na VOS foi de 3 cm/s (na atual pesquisa, o valor mais próximo de zero encontrado foi de 2,23 cm/s, no grupo sequelar miogênico) e que diversos outros autores repetiram consistentemente o relato de ausência de fluxo pelo método de exame na VOS, é provável que os pacientes cujos fluxos não foram observados tenham sido excluídos previamente à computação dos dados.

Após o achado de Nakase et al. (1991), que foram os primeiros a encontrar fluxo reverso em pacientes apresentando quadros mais graves com NOD, a importância da correta avaliação da direção do fluxo não pode ser ignorada ao se tentar uma análise completa das características venosas da órbita. Assim como ao observar diferentes proporções de ausência de fluxo pelo DCO conforme o grupo de estudo, não é possível simplesmente ignorar aqueles pacientes cujo fluxo não é mensurável, creditando tal achado somente à incapacidade ou inadequação do método de exame.

Este trabalho foi o primeiro a focar as diferentes proporções de fluxos ausentes entre órbitas de pacientes com OG em atividade, OG seqüelar nas manifestações miogênicas e lipogênicas, e órbitas controles. A diferença de proporção chama atenção e aponta para a necessidade de maiores estudos nesta área, e para uma melhor caracterização da dinâmica venosa da órbita.

Uma informação não contemplada, porém já prevista, foi uma possível relação entre fluxo reverso e um quadro de atividade mais congestivo e menos responsivo à corticoterapia. A avaliação do fluxo e sua caracterização

como reverso ainda aguarda pesquisa para verificar provável relação entre a responsividade à corticoterapia e a necessidade de descompressão cirúrgica de urgência. Uma avaliação prospectiva seria adequada para confirmar tais suspeitas.

4.2 Velocidade do Fluxo Venoso

Em relação à diferença do fluxo, considerando suas velocidades em cm/s, também foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto na VOS-Max quanto na VOS-Min.

A avaliação *post-hoc* demonstrou que o grupo lipogênico se situou como grupo intermediário em termos de velocidade de fluxo, não apresentando diferença em relação a nenhum outro grupo, o que caracteriza uma manifestação mais leve em termos de congestão orbitária quando o que predomina é o aumento do tecido gorduroso da órbita.

Considerando os grupos com órbitas na fase ativa e órbitas na fase sequelar com manifestação miogênica, uma diferença significativa não foi observada entre os mesmos. No entanto, o teste de Dunn revelou diferença significativa ao se comparar qualquer um destes dois grupos com o grupo controle, que apresentou velocidades maiores de fluxo. Tal fato, junto com o achado de uma proporção aparentemente semelhante de fluxos ausentes pelo método do DCO nos grupos ativo e sequelar miogênico, reforça a

conexão entre uma manifestação miogênica da doença e uma maior estase venosa gerando fenômenos congestivos de ordem mais grave.

A ação do espessamento muscular sobre a congestão orbitária é sugerida no trabalho de Hudson et al. (1991), no qual o espessamento do músculo reto superior apresentou correlação positiva com o grau de proptose e levantou a hipótese de que a compressão isolada da VOS poderia contribuir para uma congestão orbitária clinicamente importante.

A ligadura da VOS de felinos em caráter experimental, como já foi descrito (Saber et al., 1996), é capaz de gerar um quadro inflamatório muito semelhante em características histopatológicas inflamatórias ao quadro observado na OG em atividade, confirmando a capacidade da congestão orbitária em contribuir para os achados clínicos ao lado dos fenômenos causais de origem imunológica.

Outros trabalhos já demonstravam diferenças na velocidade do fluxo vascular orbitário. Embora somente alguns tenham pesquisado de forma específica o fluxo na VOS. Nem todos, no entanto, pesquisaram a velocidade máxima e a mínima.

Greenfield et al., em 1995, examinaram 53 órbitas de 32 pacientes saudáveis para estabelecer um banco de dados de valores normais. O fluxo na VOS foi detectado pelo DCO em 33 das 53 órbitas (62%) e a velocidade média calculada com os valores dos fluxos presentes foi de 4,81 cm/s com um desvio padrão de 3,45 cm/s. Outro trabalho, com grupo controle de 105 pacientes saudáveis, calculou a média das velocidades máximas apenas,

obtendo para o olho direito a média de $7,65 \pm 1,61$ cm/s, e para o olho esquerdo, de $7,68 \pm 2$ cm/s (Benning et al., 1994). Alp et al. (2000), porém, foram os únicos que calcularam as médias das velocidades superior e inferior da VOS, usando um grupo de 46 pacientes saudáveis e incluindo os casos com ausência de fluxo observável pelo método como fluxo igual a zero, assim como o atual trabalho; foi obtida uma média de $10,1 \pm 4,7$ cm/s para a VOS-Max e $4,1 \pm 3,7$ para a VOS-Min.

Observando os valores encontrados, principalmente os maiores e os menores, percebe-se que, previsivelmente, os menores valores pertencem ao grupo ativo, o qual apresenta valores negativos indicando reversão do fluxo na VOS. Mas um dado que parece surpreender, a princípio, é a presença de valores positivos mais altos justamente nos grupos ativo e sequelar miogênico.

No grupo ativo, a leitura máxima obtida foi de 14,07 cm/s, enquanto que no grupo miogênico, foi de 21,29 cm/s. Já os grupos controle e lipogênico apresentaram leituras máximas de 11,68 cm/s e 13,47, respectivamente. A VOS-Min segue um padrão semelhante. Estes achados levam ao questionamento do que poderia explicar tal variação, e também da grande amplitude de variação dos valores encontrados no grupo ativo, que variaram de 14,07 cm/s a -13,60 cm/s. O pequeno calibre da VOS, sua tortuosidade e sua localização impossibilitam uma observação muito detalhada de suas características pelo DCO com a atual tecnologia disponível e, portanto, não há como aferir com segurança uma mudança no

calibre da VOS ou calcular o volume de sangue circulante. Mas algumas hipóteses podem ser sugeridas dentro da limitação imposta pelo método.

Uma primeira hipótese é o aumento da velocidade pela compressão da VOS sem causar uma obstrução completa, e uma aceleração do fluxo ao passar pelo lúmen vascular mais estreito. Tal fator poderia ser encontrado tanto na fase ativa quanto nos casos miogênicos.

Uma segunda hipótese é o aumento da velocidade do sangue na VOS nos momentos iniciais do quadro agudo da OG, gerado por um maior aporte de sangue secundário à ação inflamatória de citocinas diversas. Seria uma fase de hiperfluxo sanguíneo inflamatório que poderia desencadear em determinados pacientes um quadro congestivo mais grave, levando por fim à reversão do fluxo. Em termos hemodinâmicos, poder-se-ia dividir hipoteticamente a OG ativa numa primeira fase de “hiperfluxo venoso” inicial, e numa fase de “síndrome compartimental por estase venosa” mais tardia.

Sobre o intervalo entre a VOS-Max e a VOS-Min, a menor diferença observada nas órbitas nas formas sequelar miogênicas e ativas sugere uma resistência maior ao retorno venoso, achado este compatível com a maior compressão mecânica exercida pela musculatura ingurgitada.

Na divisão de grupos de estudo, o único trabalho que, até então, se preocupou em separar os casos conforme a atividade clínica foi o de Yanik et al. (2005). A avaliação realizada pelo autor em 118 pacientes com OG dividiu-os em grupos conforme o EAC: grupo A (valores de EAC iguais a zero), grupo B (valores de EAC iguais a 1 ou 2), e grupo C (valores de EAC

maiores que ou iguais a 3). Os autores optaram também por excluir pacientes que necessitassem de descompressão, além de realizarem o exame somente no olho com maior EAC.

No presente estudo, optou-se por uma divisão que contemplasse também as diferentes formas de manifestação da doença (miogênica e lipogênica), além de usar o EAC para determinar o grupo ativo. Foi incluído também um grupo de pacientes saudáveis, ao contrário do trabalho de Yanik et al. (2005), que somente incluiu pacientes com OG. A inclusão de pacientes com necessidade de descompressão cirúrgica urgente não prejudicou ou atrasou o tratamento dos mesmos, e garantiu informações consideradas importantes para o estudo do fenômeno congestivo orbitário, fato refletido indiretamente na ausência de pacientes com fluxo reverso na casuística de Yanik et al. (2005).

Pacientes com EAC igual a 3 foram excluídos deste estudo, visto que alterações diversas podem simular baixa atividade na OG, e no próprio trabalho científico que fundamentou o critério de atividade, os pacientes com classificação de 3 foram tidos como incertos quanto à atividade (Mourits et al., 1989).

4.3 Orbitopatia de Graves em Atividade

Considerando o grupo ativo isoladamente, algumas observações podem ser feitas. Apesar de uma diferença na VOS-Max e na VOS-Min não ser evidente entre pacientes ativos com e sem NOD, os casos de fluxo reverso apresentaram algumas particularidades.

Um paciente que apresentou fluxo reverso bilateral possuía NOD na órbita com o valor mais negativo, enquanto outro paciente com NOD bilateral apresentou fluxo reverso em uma das órbitas e ausência de fluxo na outra.

Há também a questão de como diagnosticar de fato a NOD, e o quão precoce pode ser tal diagnóstico baseado apenas em medidas da acuidade visual, defeito perimétrico, presença do defeito pupilar aferente relativo e presença de edema de papila. Exames como avaliação de cores e sensibilidade a contraste, além de exames eletrofisiológicos, precisam de melhor estudo quanto à sua especificidade e sensibilidade para detecção de NOD e, mesmo assim, certas particularidades da OG podem alterar significativamente os resultados, sem indicar necessariamente uma compressão do nervo, como a alteração do filme lacrimal causada pela exposição exagerada e, muitas vezes, pela produção alterada da própria lágrima.

Somer et al. (2002) identificaram redução da velocidade média do fluxo na VOS em pacientes com NOD. Mas por outro lado, deve-se lembrar que pacientes com fluxos ausentes foram excluídos, que somente 6 órbitas apresentavam NOD e que sua leitura mínima foi de 3 cm/s. Já neste trabalho a amostra reuniu 22 órbitas com NOD, incluindo fluxos

ausentes e reversos, obtendo uma leitura mínima de 2,23 cm/s. Fato que possivelmente indica uma sensibilidade maior do aparelho de Doppler utilizado em nosso estudo.

No trabalho de Yanik et al. (2005), mais recente, os pacientes com NOD mais grave provavelmente não foram incluídos e adequadamente avaliados, pois os autores excluíram qualquer um que necessitasse de descompressão orbitária urgente.

Embora tenha avaliado somente a direção do fluxo e não a velocidade do mesmo, o trabalho realizado por Nakase et al. (1994) foi um dos que mais se preocupou em qualificar o fluxo no paciente com NOD. Analisando somente os pacientes com fluxo reverso (6 pacientes de 39 pacientes com OG), Os autores verificaram sensibilidade de 44% e especificidade de 93% para detecção de NOD, caracterizando a reversão do fluxo e, conseqüentemente, a congestão importante da órbita, como fator altamente específico do paciente com NOD, embora seja um exame ineficaz para detectar todos os casos de compressão ou para servir como triagem devido à sua sensibilidade muito baixa.

4.4 Considerações sobre amostragem e fatores de confusão

Em relação aos grupos de pacientes, as diferenças observadas entre exoftalmometria, sexo, idade, IRF e EAC são condizentes com a metodologia de separar os grupos conforme o tipo de manifestação da doença e o estágio de atividade. Como já descrito, pacientes com idade maior e do sexo masculino são mais propensos a manifestarem a OG em sua forma miogênica, enquanto que mulheres mais novas tendem a apresentar a forma lipogênica e menos grave (Perros e Kendall-Taylor, 1993).

Neste estudo, a diferença no IRF só não foi observada nos grupos ativo e sequelar miogênico, fator condizente com maior prevalência de casos miogênicos ou gravemente congestivos no grupo ativo, elevando assim a leitura do IRF.

A idade apresentou média maior no grupo sequelar miogênico (52,38 anos) e no grupo ativo da doença (51,44 anos). E pela literatura e experiência clínica se recorda que nas manifestações no pólo miogênico da OG há uma maior idade de acometimento, manifestações mais graves e uma maior proporção do sexo masculino. O grupo ativo, em sua grande maioria, apresentou casos de restrição muscular importante, sendo que apenas 4 das 32 órbitas do grupo apresentavam IRF menor que 3. Em relação ao sexo do paciente, 59,4% das órbitas estudadas eram de pacientes do sexo feminino, o que se mostrou bem diferente de outros grupos nos quais a proporção de mulheres predominou significativamente. A exclusão de pacientes com o objetivo de se parear os grupos conforme a idade e o sexo praticamente eliminaria um dos grupos de estudo e reduziria

sobremaneira o outro, além de não representar com fidelidade as diversas manifestações da doença.

Deve ser considerado também que, embora o fluxo venoso orbitário não tenha sido tão estudado quanto o fluxo arterial da órbita, há indícios de que fatores como sexo, idade, pressão arterial sistólica e diastólica, além da frequência cardíaca, não interfiram nos dados obtidos pelo DCO (Kaiser et al., 1996). Mesmo o trabalho realizado por Greenfield et al. (1995), que relatava uma interferência da idade e da pressão arterial diastólica somente na velocidade do fluxo arterial, não observaram tal influência no fluxo venoso.

Correlação significativa encontrada neste estudo entre IRF e CAC quando comparados com VOS-Max e VOS-Min, considerando todos os pacientes sem discriminá-los em grupos, embasa a decisão em separá-los conforme foi feito neste trabalho, mostrando a importância do grau de restrição e, conseqüentemente, do espessamento muscular, além da atividade aferida pelo EAC, na classificação dos pacientes.

Já ao considerar idade, sexo, diagnóstico de DM e HAS, não se encontra correlação. Dos possíveis fatores de confusão, somente o tabagismo apresentou correlação significativa com as velocidades de fluxo (VOS-Max - $p=0,049$; VOS-Min - $p=0,033$), o que é compreensível ao observar uma maior prevalência de tabagistas no grupo ativo, a associação importante entre tabagismo e OG, a maior presença do hábito de fumar entre homens, e

a maior prevalência de homens no grupo ativo do que nos grupos sequelar miogênico e controle.

Considerando a proporção de fatores de confusão encontrada nos grupos, foi detectada uma maior proporção de diabéticos (23,8%) no grupo sequelar miogênico (0% no grupo controle; 2,63% no grupo ativo; e 8,11% no grupo lipogênico). E, conforme achados epidemiológicos, uma associação realmente parece estar presente entre OG e DM, caracterizando a orbitopatia como uma doença imunológica com repercussões sistêmicas (Bartley et al., 1996; Cruz et al., 2007).

Uma proporção maior de pacientes hipertensos foi encontrada nos grupos ativo e sequelar miogênico, que não diferiram entre si.

Mas não se optou pela exclusão destes casos. Trabalhos já demonstraram que na avaliação pelo DCO, pacientes diabéticos e hipertensos só apresentaram alterações significativas no fluxo sanguíneo quando havia alterações oculares como retinopatia diabética ou oclusões vasculares diversas (Baydar et al., 2007). Embora a VOS não tenha sido alvo de estudo nessas condições, uma diferença de fluxo sanguíneo na artéria central da retina, na veia central da retina, nas artérias ciliares posteriores e na artéria oftálmica não foi encontrada entre sadios e doentes sem manifestações oculares (Güven et al., 1996; Gobel et al., 1994).

4.5 Considerações Finais

Neste trabalho foram demonstrados os dados que fundamentam a avaliação do fluxo sanguíneo venoso da órbita pelo DCO em pacientes com OG conforme a restrição muscular e a atividade clínica da doença. Uma vez demonstrado que há maior congestão em pacientes com manifestações miogênicas da OG (grupo sequelar miogênico) e em atividade clínica (grupo ativo), há substrato científico para prosseguir com a pesquisa em seus ramos de aplicação mais prática.

Seriam as aferições do sentido e da velocidade do fluxo venoso na VOS informações úteis para o raciocínio clínico que fundamentará a decisão terapêutica e o prognóstico do paciente? Fluxos muito reduzidos, ausentes ou reversos poderiam indicar uma possível resistência ao tratamento clínico isolado e, conseqüentemente, a necessidade de uma intervenção cirúrgica mais precoce? E tal intervenção cirúrgica, uma vez realizada de forma mais precoce, poderia significar algo positivo para o paciente?

Tais questionamentos aguardam o prosseguimento da pesquisa da congestão orbitária em pacientes com OG.

5 – CONCLUSÕES

1 – Há diferença no padrão de fluxo sanguíneo da VOS (fluxo ântero-posterior, ausente ou reverso) entre os grupos controle, sequelar lipogênico, sequelar miogênico e ativo;

2 – Considerando a VOS-Max, a VOS-Min e a VOS-Média, observa-se que o grupo controle possui velocidades maiores do que os grupos sequelar miogênico e ativo. O grupo lipogênico não apresentou fluxos com diferença estatisticamente significativa em relação a qualquer outro grupo do estudo;

3 – VOS-Max está correlacionada com CAC, IRF e exoftalmia. Já a VOS-Min apresenta correlação com IRF e CAC;

4 – Considerando os fatores de confusão, somente a presença de tabagismo apresentou correlação com as medidas de VOS-Max e VOS-Min.

6 – APÊNDICE

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/05/2006, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 352/06, intitulado: “Avaliação do fluxo venoso orbitário com o exame de Doppler colorido na orbitopatia de Graves” apresentado pelo Departamento de OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

Pesquisador Executante: Dr. Hélio Angotti Neto

Anexo B – Dados dos pacientes incluídos no estudo

B1 – Pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio ativo atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Número	Sexo	Idade	Lado	Exoft	IRF	VOS Max	VOS Min	EAC	Tabagismo	DM	HAS	NOCD
1	M	56	D	28	8	5,79	4,12	4	sim	não	sim	sim
2	M	56	E	21	3	0	0	4	sim	não	sim	sim
3	F	39	D	26,5	3	0	0	4	sim	não	sim	sim
4	F	39	E	25	0	0	0	4	sim	não	sim	sim
5	F	47	D	24	8	-13,6	-10	7	sim	não	não	sim
6	F	47	E	24	4	-6,5	-4,4	7	sim	não	não	não
7	M	54	D	28	3	9,55	6,6	5	sim	não	sim	não
8	M	54	E	28	3	7,72	5,11	5	sim	não	sim	não
9	M	70	D	26	1	8,98	5,52	4	sim	não	sim	sim
10	M	70	E	27	2	8,98	5,09	4	sim	não	sim	não
11	M	44	D	18	6	0	0	8	sim	não	sim	sim
12	M	44	E	20	4	0	0	7	sim	não	sim	não
13	M	57	D	28	4	6,72	4,73	4	não	não	sim	sim
14	M	57	E	29	1	0	0	4	não	não	sim	sim
15	M	51	D	25	7	5,88	3,53	7	não	não	não	sim
16	M	51	E	24	7	9,14	6,42	7	não	não	não	não
17	F	46	D	27	7	0	0	8	sim	não	não	não
18	F	46	E	26	6	0	0	7	sim	não	não	não
19	F	49	D	26	6	0	0	5	sim	não	sim	sim
20	F	49	E	26	6	0	0	5	sim	não	sim	sim
21	F	44	E	30	7	9,09	7,26	9	sim	não	não	sim
22	M	47	D	27	3	6,68	4,27	4	sim	não	sim	não
23	M	47	E	32	4	5,37	2,3	6	sim	não	sim	sim
24	M	72	D	25	8	11,27	6,78	6	sim	não	sim	sim
25	M	72	E	24	8	14,07	11,83	6	sim	não	sim	sim
26	F	50	D	22	4	0	0	7	sim	não	não	sim
27	F	50	E	22	6	-11	-6,78	7	sim	não	não	sim
28	F	35	D	22	7	0	0	9	não	não	sim	sim
29	F	35	E	19,5	8	0	0	8	não	não	sim	sim
30	M	48	E	24	4	10,18	6,67	4	não	sim	não	sim
31	M	60	D	27	5	8,9	6,91	4	não	não	não	sim
32	M	60	E	28	5	5,27	4,33	4	não	não	não	sim

Número: número de referência para Órbita incluída no estudo; Sexo: M (masculino) ou F (feminino); Idade: idade em anos; Lado: D (direito) ou E (esquerdo); Exoft: exoftalmometria em milímetros; IRF: índice de restrição muscular final (0 a 8); VOS-Max: velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; VOS-Min: velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; EAC: escore de atividade clínica segundo Mourits (0 a 10); DM: diagnóstico de diabetes; HAS: diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica; NOD: diagnóstico de neuropatia óptica distireoideana.

B2 – Pacientes do grupo Controle atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Número	Sexo	Idade	Lado	Exoft	IRF	VOS Max	VOS Min	EAC	Tabaco	DM	HAS
1	F	65	D	16	0	10,32	8,91	0	não	não	sim
2	F	17	E	14,5	0	11,68	8,25	0	não	não	não
3	F	63	D	19,5	0	11,31	7,17	0	sim	não	não
4	F	63	E	19,5	0	10,75	5,27	0	sim	não	não
5	F	46	D	19	0	9,44	5,84	0	não	não	sim
6	F	46	E	19	0	7,51	4,43	0	não	não	sim
7	M	53	D	19	0	0	0	0	sim	não	não
8	M	53	E	19	0	8,82	5,49	0	sim	não	não
9	M	28	D	21,5	0	8,46	5,62	0	não	não	não
10	M	28	E	21,5	0	11,59	8,46	0	não	não	não
11	M	34	D	19	0	8,92	4,87	0	não	não	não
12	M	34	E	19	0	7,58	5,36	0	não	não	não
13	F	46	D	17	0	6,58	4,65	0	sim	não	não
14	F	46	E	16,5	0	6,27	4,53	0	sim	não	não
15	F	65	D	16	0	9,16	6,44	0	não	não	não
16	F	65	E	16	0	7,22	4,2	0	não	não	não
17	F	56	D	22	0	6,11	4,01	0	não	não	não
18	F	56	E	22	0	8,13	5,03	0	não	não	não
19	F	45	D	15	0	0	0	0	sim	não	não
20	F	45	E	15	0	0	0	0	sim	não	não
21	F	40	D	18	0	4,19	2,39	0	não	não	não
22	F	40	E	18	0	7,83	5,52	0	não	não	não
23	F	42	D	17	0	6,79	5,04	0	não	não	não
24	F	42	E	17	0	6,79	4,1	0	não	não	não
25	F	51	D	17	0	6,32	5,06	0	não	não	não
26	F	51	E	17	0	11,34	7,16	0	não	não	não
27	F	44	D	19	0	6,32	4,92	0	não	não	sim
28	F	44	E	19	0	6,3	4,52	0	não	não	sim
29	F	57	D	17	0	9,13	6,46	0	não	não	não
30	F	57	E	17	0	5,57	4,29	0	não	não	não
31	F	35	D	15	0	9,26	6,12	0	não	não	não
32	F	35	E	14	0	10,42	7,38	0	não	não	não
33	F	38	D	16,5	0	9,77	6,41	0	não	não	sim
34	F	38	E	16,5	0	9,43	6,18	0	não	não	sim
35	M	26	D	17	0	8,75	5,42	0	não	não	não
36	M	26	E	17	0	9,56	6	0	não	não	não
37	F	41	D	16	0	9,47	5,14	0	não	não	não
38	F	41	E	16	0	8,28	4,89	0	não	não	não

Número: número de referência para Órbita incluída no estudo; Sexo: M (masculino) ou F (feminino); Idade: idade em anos; Lado: D (direito) ou E (esquerdo); Exoft: exoftalmometria em milímetros; IRF: índice de restrição muscular final (0 a 8); VOS-Max: velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; VOS-Min: velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; EAC: escore de atividade clínica segundo Mourits (0 a 10); DM: diagnóstico de diabete; HAS: diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.

B3 – Pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio sequelar na forma lipogênica atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Número	Sexo	Idade	Lado	Exoft	IRF	VOS Max	VOS Min	EAC	Tabaco	DM	HAS
1	F	43	D	22	0	9,26	5,71	0	sim	não	não
2	F	43	E	23	0	9,22	5,57	0	sim	não	não
3	F	37	D	21	0	6,27	5,82	0	não	não	não
4	F	37	E	23,5	2	4,14	3,51	0	não	não	não
5	F	50	D	26,5	2	8,49	5,56	0	sim	sim	não
6	F	50	E	24,5	0	8,91	7,05	0	sim	sim	não
7	F	47	D	24	0	7,17	4,41	0	não	não	sim
8	F	47	E	24	0	6,7	5,29	0	não	não	sim
9	F	51	D	24	0	5,99	4,43	0	sim	não	sim
10	F	51	E	24	0	6,52	4,25	0	sim	não	sim
11	F	61	E	20,5	2	0	0	0	não	não	sim
12	F	52	D	22	0	9,42	6,02	0	sim	não	sim
13	F	52	E	24	0	7,96	5,54	0	sim	não	sim
14	F	65	D	23	1	10,01	7,41	0	não	não	sim
15	F	36	D	20	0	10,01	6,11	0	não	não	não
16	F	36	E	19	0	6,25	3,87	0	não	não	não
17	M	24	D	25	0	0	0	0	sim	não	não
18	M	24	E	25	0	8,15	6,46	0	sim	não	não
19	F	54	E	20	1	7,19	5,56	0	não	não	não
20	F	31	E	22	1	0	0	0	não	não	não
21	F	23	D	23	0	5,97	4,86	0	não	não	não
22	F	23	E	22,5	0	13,47	6,81	0	não	não	não
23	M	28	D	23,5	0	9,04	6,89	0	não	não	não
24	M	28	E	22	0	6,32	4,76	0	não	não	não
25	F	36	D	23	0	9,88	6,54	0	sim	não	não
26	F	36	E	24	0	9,03	6,81	0	sim	não	não
27	F	47	D	23	0	12,64	7,7	0	não	não	não
28	F	47	E	24	0	8,22	5,51	0	não	não	não
29	F	45	D	27	0	0	0	0	não	não	não
30	F	45	E	27	0	0	0	0	não	não	não
31	M	45	D	22	2	0	0	0	não	não	sim
32	M	45	E	20,5	1	7,21	4,95	0	não	não	sim
33	F	54	D	22	2	0	0	0	não	não	não
34	F	38	E	27	2	6,11	4,62	0	não	não	sim
35	F	44	D	27	0	6	3,06	0	não	não	sim
36	F	44	E	28	0	7,36	5,55	0	não	não	sim
37	F	37	D	25,5	1	5,5	4,39	0	não	sim	não

Número: número de referência para Órbita incluída no estudo; Sexo: M (masculino) ou F (feminino); Idade: idade em anos; Lado: D (direito) ou E (esquerdo); Exoft: exoftalmometria em milímetros; IRF: índice de restrição muscular final (0 a 8); VOS-Max: velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia

oftálmica superior em centímetros por segundo; VOS-Min: velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; EAC: escore de atividade clínica segundo Mourits (0 a 10); DM: diagnóstico de diabete; HAS: diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.

B4 – Pacientes com Orbitopatia de Graves em estágio sequelar na forma miogênica atendidos no Serviço de Órbita do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Número	Sexo	Idade	Lado	Exoft	IRF	VOS Max	VOS Min	EAC	Tabaco	DM	HAS
1	F	60	D	20,5	4	5,35	3,48	0	não	sim	não
2	F	60	E	21	5	8,99	3,75	0	não	sim	não
3	F	50	D	23	6	4,49	2,23	1	não	sim	sim
4	F	50	E	23	5	3,45	2,28	1	não	sim	sim
5	F	51	D	22	5	0	0	0	não	não	sim
6	F	51	E	22	5	0	0	0	não	não	sim
7	F	58	D	25	5	7,55	7,03	2	não	não	sim
8	F	58	E	25	3	8,22	5,51	2	não	não	sim
9	F	61	D	21,5	4	0	0	0	não	não	sim
10	F	65	E	22	6	5,2	4,4	0	não	não	sim
11	F	72	D	18,5	7	7,15	5,37	0	não	não	não
12	F	72	E	19	7	6,83	3,65	0	não	não	não
13	F	54	D	21	6	11,51	7,7	0	não	não	não
14	F	31	D	22	4	0	0	0	não	não	não
15	M	48	D	29	4	0	0	0	sim	não	sim
16	M	48	E	27	6	0	0	0	sim	não	sim
17	F	54	E	23	5	0	0	0	não	não	não
18	M	41	D	24	4	0	0	0	sim	não	não
19	M	41	E	25	4	0	0	0	sim	não	não
20	F	38	D	27	3	7,2	6,21	0	não	não	sim
21	F	37	E	24,5	3	21,29	16,89	0	não	sim	não

Número: número de referência para Órbita incluída no estudo; Sexo: M (masculino) ou F (feminino); Idade: idade em anos; Lado: D (direito) ou E (esquerdo); Exoft: exoftalmometria em milímetros; IRF: índice de restrição muscular final (0 a 8); VOS-Max: velocidade máxima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; VOS-Min: velocidade mínima do fluxo sanguíneo na veia oftálmica superior em centímetros por segundo; EAC: escore de atividade clínica segundo Mourits (0 a 10); DM: diagnóstico de diabete; HAS: diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.

Anexo C – Trabalho publicado

Monteiro MLR, Angotti-Neto H, Benabou JE, Betinjane AJ. Color Doppler Imaging of the Superior Ophthalmic Vein in Different Clinical Forms of Graves' Orbitopathy. Jpn J Ophthalmol. 2008; 52:483-8.

7 – REFERÊNCIAS

Aburn NS, Sergott RC. Orbital Colour Doppler Imaging. *Eye*. 1993; 7:639-47.

Alp MN, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Grave's disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 1027-30.

Anderson RL, Linberg JV. Transorbital Approach to Decompression in Graves' Disease. *Arch Ophthalmol*. 1981; 99:120-4.

Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR, Garland PE, Thiese SM. Dysthyroid Optic Neuropathy Without Extraocular Muscle Involvement. *Ophthal Surg*. 1989; 20(8):568-74.

Anderton LC, Neoh C, Walshaw D, Dickinson AJ. Reproducibility of clinical assessment in thyroid eye disease, in Abstract of the European Society of Ophthalm Plast Reconstr Surg. Paris, 2000; 107.

Arnold K, Weetman AP. Cell-mediated immunity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit*. 1996; 15(3):159-64.

Aron-Rosa D, Offret G, Ramée A, Metzger J, Aaron C, Rosa A. La phlébographie orbitaire. *Bull Soc Ophthal Fr*. 1967; (Supl).

Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000; 21: 168-99.

Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996; 121: 284-290.

Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol*. 1995; 120: 511-7.

Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' Ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119: 792-795.

Basedow KA. Exophthalmos durch hypertrophie der cellgewebe in der Augenhohle. Wochenschr ges Heilk. 1840;6:197-220.

Baydar S, Adapinar B, Kebapci N, Bal C, Topbas S. Colour Doppler ultrasound of orbital vessels in diabetic retinopathy. Australas Radiol. 2007; 51(3):230-5.

Benning H, Lieb W, Kahaly G, Grehn F. Farbduplexsonographische Befunde bei Patienten mit endokriner Orbitopathie. Ophthalmologe. 1994; 91: 20-5.

Berges O. Colour Doppler flow imaging of the orbital veins. Acta Ophthalmol. 1992; Supplement 204:55-8.

Boschi A, Daumerie Ch, Spiritus M, Beguin C, Senou M, Yuksel D, Duplidy M, Costagliola S, Ludgate M, Many MC. Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. Br J Ophthalmol. 2005; 89:724-9.

Brismar J. Orbital Phlebography – II. Anatomy of superior ophthalmic vein and its tributaries. Acta Radiol Diagn. 1974; 15: 481-96.

Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Novel Explanation of the Biological Link. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 92(1):59-64.

Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. The effects of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:395-403.

Cruz AAV, Akaishi PMS, Vargas MA, Paula SA. Association Between Thyroid Autoimmune Dysfunction and Non-Thyroid Autoimmune Diseases. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2007; 23(2):104-08.

Cruz AAV, Guimarães FC, Sakuma C, Mauad A. Descompressão orbital no tratamento da orbitopatia distireoidiana. *Arq Bras Oftalmol.* 1996; 59(1):62-8.

Cruz AAV, Oliveira MV. The effect of mullerectomy on Kocher sign. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001; 17:309-11.

Dickinson AJ, Gausas RE. Orbital Lymphatics: do they exist? *Eye*. 2006; 20:1145-8.

Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol*. 2001; 55: 283-303.

Dnairaf VD, Bartley GB, Garrity JA. Clinical Features and treatment of Graves' ophthalmopathy in pediatric patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006; 22: 7-12.

Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006; 22(5): 319-24.

Drexhage HA. Are there more than antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor that meet the eye in Graves' disease? *Endocrinol*. 2006; 147: 9-12.

Duke-Elder S, MacFaul PA. Orbital involvement in general disease. In: Duke-Elder S (editor). *System of Ophthalmology*, vol XVIII, part II. London. Henry Kimpton. 1974; PP:935-68.

Durak I, Durak H, Ergin M, Yurekli Y, Kaynak S. Somatostatin receptors in the orbit. Clin Nucl Med. 1995; 20(3): 237-42.

Enersen OD. Caleb Hillier Parry [on-line]. 2008 setembro 12: [1 tela] [citado 12 setembro 2008]. Disponível em <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/397.html>

Enersen OD. Karl Adolph von Basedow [on-line]. 2008 setembro 12: [1 tela] [citado 12 setembro 2008]. Disponível em <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/896.html>

Enersen OD. Robert James Graves [on-line]. 2008 setembro 12: [1 tela] [citado 12 setembro 2008]. Disponível em <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/695.html>

Erickson SJ, Hendrix LE, Massaro BM, Harris GJ, Lewandowski MF, Foley WD, Lawson TL. Color Doppler Flow Imaging of the Normal and Abnormal Orbit. Radiol. 1989; 173:511-6.

Feldon SE, Lee CP, Muramatsu SK, Weiner JM. Quantitative Computed Tomography of Graves' Ophthalmopathy. Extraocular Muscle and Orbital Fat in Development of Optic Neuropathy. Arch Ophthalmol. 1985; 103:213-5.

Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy: cross sectional and longitudinal aspects in a Danish series. Acta Ophthalmol Scand. 2003; 81: 143-50.

França GV. Comentários ao Código de Ética Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol. 2000; 52: 267-71.

Giaconi JA, Kazim M, Thae R, Pfaff C. CT Scan Evidence of Dysthyroid Optic Neuropathy. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2002; 18(3):177-82.

Govel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand R, Grehn F. Colour duplex ultrasound. A new procedure in the study of orbital blood vessels in diabetic retinopathy. *Ophthalmologe*. 1994; 91(1):26-30.

Greenfield DS, Heggerick PA, Hedges TR. Color Doppler Imaging of Normal Orbital Vasculature. *Ophthalmol*. 1995; 102: 1598-605.

Graves RJ. Newly observed affection of the Thyroid Gland in Females. *London Medical and Surgical Journal*. 1835;7:516-20.

Guyen D, Ozdemir H, Hasanreisoglu B. Hemodynamics alterations in diabetic retinopathy. *Ophthalmol*. 1996; 103(8):1245-9.

Hall R, Owen SG, Smart GA. Evidence for Genetic Predisposition to formation of Thyroid autoantibodies. *Lancet* 1960, 2(7143):187-8.

Hales JB, Rundle FF. Ocular Changes in Graves' disease: a long-term follow-up study. *Quart J Med*. 1960; 29:113-26.

Heufelder AE, Bahn RS. Elevated expression in situ selectin and immunoglobulin superfamily type adhesion molecules in retroocular connective tissues from patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Exp Immunol. 1993; 91: 381-9.

Hiromatsu Y, Kojima K, Ishisaka N, Tanaka K, Sato M, Nonaka K, Nishimura H, Nishida H. Role of magnetic resonance imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: its predictive value for therapeutic outcome on immunosuppressive therapy. Thyroid 1992; 2:299-305.

Hudson HL, Levin L, Feldon SE. Graves Exophthalmos Unrelated to Extraocular Muscle Enlargement. Superior Rectus Muscle Inflammation May Induce Venous Obstruction. Ophthalmol. 1991; 98: 1495-9.

Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, Jakobiec FA, Iwamoto T, Eagle RC. Immunohistochemical and Ultrastructural Studies on the Exentered Orbital Tissues of a Patient with Graves' Disease. Ophthalmol. 1984; 91:1411-9.

Hurwitz JJ, Birt D. An Individualized Approach to Orbital Decompression in Graves' Orbitopathy. Arch Ophthalmol. 1985; 103:660-5.

Kahaly GJ. Imaging in Thyroid-Associated Orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2001; 145:107-18.

Kahaly GJ, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med.* 1995; 36: 550-554.

Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpfig D, Flammer J. Blood-flow Velocities in the Extraocular Vessels in Normal Volunteers. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122:364-70.

Kalman R, Mourits MP. Diabetes Mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: 463-5.

Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 197-201.

Khan JA, Doane JF, Whitacre MM. Does decompression diminish the discomfort of severe dysthyroid orbitopathy? *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1995; 11:109-112.

Krassas GE, Heufelder AE. Immunosuppressive therapy in patients with thyroid eye disease: an overview of current concepts. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144:311-8.

Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:777-880.

Lantz M, Vondrichova T, Parikh H, Frenander C, Ridderstrale M, Asman P, Aberg M, Groop L, Hallengreen B. Overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4784-91.

Lieb WE, Cohen SM, Merton DA, Shields JA, Mitchell DG, Goldberg BB. Color Doppler Imaging of the eye and orbit: technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol.* 1991;109: 527-31.

Lizzi FL, Coleman DJ, Driller J, Franzen LA, Leopold M. Effects of pulsed ultrasound on ocular tissue. *Ultrasound Med Biol.* 1981; 7(3):245-52.

Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, Barbesino G, Mazzi B, Bartolomei MP, Lepri P, Cartei F, Nardi M, Pinchera A. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral

Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(8):3562-7.

Merrit CRB. Doppler Color Flow Imaging. *J Clin Ultrasound.* 1987. 15:591-7.

Monteiro MLR, Gonçalves ACP, Silva CTM, Moura JP, Ribeiro CS, Gebrim EMMS. Diagnostic ability of Barrett's index to detect dysthyroid optic neuropathy using multidetector computed tomography. *Clinics.* 2008; 63:301-6.

Mourits MP. Historical notes on Graves' disease. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editores. *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach.* Suíça: Karger; 2007. p.246-253.

Mourits MP, Kalmann R, Sasim IV. Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy. *Orbit.* 2001; 20(4): 275-280.

Mourits MP, Koorneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, Van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73: 639-44.

Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koorneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol. 1997; 47: 9-14.

Nakase Y, Osanai T, Yoshikawa K, Inoue Y. Color Doppler Imaging of Orbital Venous Flow in Dysthyroid Optic Neuropathy. Jpn J Ophthalmol. 1994; 38: 80-6.

Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, Nugent RA, Drance SM, Beattie CW, Spinelli JA. Dysthyroid optic neuropathy: the crowded orbital apex syndrome. Ophthalmol. 1988; 95: 1515-21.

Nemeth J, Kovács R, Harkányi Z, Knézy K, Sényi K, Marsovszky I. Observer experience improves reproducibility of Color Doppler sonography of orbital blood vessels. J Clin Ultrasound. 2002; 30(6):332-5.

Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, Graeb DA. Graves Orbitopathy: Correlation of CT and Clinical Findings. Radiol. 1990; 177:675-82.

Nunery WR. Ophthalmic Graves' disease: a dual theory of pathogenesis. *Ophthalmol Clin North Am.* 1991; 4:73-87.

Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, Tajiri J, Harao M, Kawamoto H, Hoshi H, Jinnouchi S, Futami S, Nagamachi S. Extraocular muscles in Graves' ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. *Radiol* 1994; 190: 857-62.

Olson SA, Glasgow RR. Acute compartment syndrome in lower extremity musculoskeletal trauma. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005; 13(7): 436-44.

Parry CH. Collections from the Unpublished Medical Writings of the Late Caleb Hillier Parry. London, Underwoods, 1825, Vol2, Pag 111-124.

Pasquali D, Vassalo P, Esposito D, Bonavolontà G, Bellastella A, Sinisi AA. Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol.* 2000; 25: 63-71.

Patel RV, Haddad FS. Compartment syndromes. *Br J Hosp Med (Lond).* 2005; 66(10): 583-6.

Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol.* 1993; 38: 367-72.

Perros P, Kendall-Taylor P. Natural History of thyroid eye disease. *Thyroid.* 1998; 8: 423-5.

Peyster RG, Savino PJ, Hoover ED, Schatz NJ. Differential Diagnosis of the Enlarged Superior Ophthalmic Vein. *J Comp Assist Tomogr.* 1984; 8(1): 103-7.

Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocrinol Rev.* 2003; 24: 802-35.

Prummel MF, Suttorp-Schulten MSA, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koorneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmol.* 1993; 100: 556-61.

Rubin PA, Whatkins LM, Rumelt S, Sutula FC, Dallow RL. Orbital computed tomographic characteristics of globe subluxation in thyroid orbitopathy. *Ophthalmol.* 1998; 105: 2061-4.

Rundle FF. Eye Signs of Graves' Disease. *Clin Sci.* 1945; 5:177-197.

Saber E, McDonnell J, Zimmermann KM, Yugar JE, Feldon SE. Extraocular muscle changes in experimental orbital venous stasis: some similarities to Graves' orbitopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996; 234: 331-6.

Saks ND, Burnstine MA, Putterman AM. Glabellar rhytids in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2001; 17: 91-5.

Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 511-7.

Shorr N, Seiff SR. The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmol.* 1986; 93: 476-83.

Silaire I, Ravel A, Dalens H, Garcier JM, Boyer L. Graves' ophthalmopathy: usefulness of T2 weighted muscle signal intensity. *J Radiologie*. 2003; 84: 130-42.

Smith TJ. The putative role of cytokine-orbital fibroblast interactions in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit*. 1996; 15(3):137-46.

Somer D, Ozkan SB, Ozdemir H, Atilla S, Soylev MF, Duman S. Colour Doppler Imaging of Superior Ophthalmic Vein in Thyroid-Associated Eye Disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46: 341-5.

Sorisky A, Pardasani D, Gagnon A, Smith TJ. Evidence of adipocyte differentiation in human orbital fibroblasts in primary culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3428-31.

Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol*. 1992; 36: 291-4.

Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2007; 21:1135-45.

Tranquart F, Bergès O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, Pourcelot L. Color Doppler Imaging of Orbital Vessels: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Ultrasound*. 2003; 31(5):258-73.

Trobe JD, Glaser JS, Laflamme P. Dysthyroid optic neuropathy: clinical profile and rationale for management. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 1199-209.

Van der Gaag R, Schmidt ED, Zonneveld FW, Koorneef L. Orbital Pathology in thyroid-associated ophthalmopathy. *Orbit*. 1996; 15(3):109-17.

White VA, Rootman J. The Pathologic Basis of Orbital Disease. In: Rootman J, editor. *Diseases of the Orbit: a Multidisciplinary Approach*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2003. p.121-167.

Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002; 12: 855-60.

Williamson TH, Harris A. Color Doppler Ultrasound Imaging of the Eye and Orbit. *Surv Ophthalmol*. 1996; 40(4):255-67.

Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, Hekimoglu B. Grave's Ophthalmopathy: Comparison of the Doppler Sonography Parameters with the Clinical Activity Score. *J Clin Ultrasound*. 2005; 33(8): 375-80.