

## DOENÇA DE GRAVES: AVALIAÇÃO ENDOCRINOLÓGICA E MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS

Gabriela Gonçalves Ribeiro<sup>1</sup>  
Sofia Eduarda Falino Ayres<sup>2</sup>  
Pedro Henrique Ferreira Maia<sup>3</sup>  
Letícia Paulo de Souza Cruz<sup>4</sup>  
Silvia Andrade Lopes<sup>5</sup>

**RESUMO:** A doença de Graves é uma doença autoimune que afeta a glândula tireóide, levando à produção excessiva de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo). Essa condição pode causar diversas manifestações clínicas, sendo a mais comum a oftalmopatia de Graves, caracterizada pelo aumento do volume dos músculos e da gordura da órbita ocular, resultando em proptose (olhos saltados), edema e hiperemia palpebral, restrição da motilidade ocular, alterações visuais e, em casos graves, neuropatia óptica e cegueira. Objetivo: avaliar a literatura científica sobre a doença de Graves, com ênfase na avaliação endocrinológica e nas manifestações oftalmológicas. Metodologia: Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo, Web of Science, utilizando os seguintes descritores: “Graves disease”, “thyroid eye disease”, “orbitopathy”, “endocrinology”, “ophthalmology”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), em português ou inglês, que abordassem aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves. Foram excluídos artigos que não se relacionassem com o tema proposto, que fossem duplicados, que tivessem baixa qualidade metodológica ou que não estivessem disponíveis na íntegra. A seleção dos artigos foi feita seguindo o checklist PRISMA. Resultados: foram selecionados 17 artigos para compor esta revisão. Os principais tópicos abordados foram: a epidemiologia da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves; os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da doença; os fatores de risco e os fatores prognósticos para o desenvolvimento e a progressão da oftalmopatia; os métodos diagnósticos clínicos e complementares; as opções terapêuticas disponíveis para o controle do hipertireoidismo e para o manejo da oftalmopatia; as complicações e os desfechos clínicos da doença. Conclusão: A doença de Graves é uma doença autoimune complexa que afeta a glândula tireoide e outros órgãos, especialmente os olhos. A oftalmopatia de Graves é uma manifestação frequente e potencialmente grave da doença de Graves, que requer uma abordagem multidisciplinar entre endocrinologistas e oftalmologistas. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para prevenir ou minimizar as sequelas visuais e estéticas da doença.

**Palavras-chave:** Doença de Graves. Doença ocular da tireoide. Orbitopatia. Endocrinologia. oftalmologia.

<sup>1</sup>Acadêmica de medicina, Universidade Federal de Ouro preto (UFOP).

<sup>2</sup>Médica, Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES.

<sup>3</sup>Acadêmico de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG).

<sup>4</sup>Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Caratinga – UNEC.

<sup>5</sup>Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte UNIBH.

## INTRODUÇÃO

A doença de Graves é uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide, um órgão localizado na região anterior do pescoço, responsável pela produção de hormônios que regulam o metabolismo do corpo. A doença de Graves é causada pela produção de anticorpos que se ligam aos receptores de TSH (hormônio estimulante da tireoide) na superfície das células tireoidianas, ativando-os de forma contínua e desregulada. Isso leva à síntese excessiva de hormônios tireoidianos, principalmente o T<sub>3</sub> (triiodotironina) e o T<sub>4</sub> (tiroxina), que aceleram o metabolismo e causam diversos sintomas, como taquicardia, tremores, sudorese, perda de peso, irritabilidade, insônia e exoftalmia (olhos saltados). A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo, afetando cerca de 0,5% da população mundial, sendo mais frequente em mulheres entre 20 e 40 anos.

A oftalmopatia de Graves é a manifestação mais comum e característica da doença de Graves, afetando cerca de 50% dos pacientes com hipertireoidismo. A oftalmopatia de Graves é uma inflamação crônica dos tecidos orbitários, que pode ter um curso variável, desde formas leves e autolimitadas até formas severas e incapacitantes. A oftalmopatia de Graves pode causar proptose (deslocamento anterior do globo ocular), edema e hiperemia das pálpebras, restrição da motilidade ocular, diplopia (visão dupla), alterações visuais e, em casos graves, neuropatia óptica e cegueira. A patogênese da oftalmopatia de Graves ainda não está totalmente esclarecida, mas envolve uma resposta imunológica aberrante contra os antígenos compartilhados entre a tireoide e os tecidos orbitários, como o receptor de TSH e a glicoproteína tireoidiana. Além disso, fatores genéticos, ambientais e hormonais podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da doença.

A avaliação endocrinológica da doença de Graves envolve a dosagem dos hormônios tireoidianos e dos anticorpos anti-TSH. O diagnóstico do hipertireoidismo é feito pela dosagem do TSH (hormônio estimulante da tireoide), que está baixo ou indetectável nos pacientes com doença de Graves. Além disso, os níveis de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> estão elevados ou normais-altos. A confirmação da etiologia autoimune da doença é feita pela detecção dos anticorpos anti-TSH (TRAb), que estão presentes em mais de 90% dos casos. Outros exames complementares que podem ser solicitados são a cintilografia da tireoide, a ultrassonografia da tireoide e a biópsia da tireoide.

A avaliação oftalmológica da oftalmopatia de Graves envolve a medida do grau de proptose, a avaliação da função visual e a classificação da gravidade e da atividade da doença. A medida do grau de proptose é feita pelo exoftalmômetro, que registra a distância entre o

limbo corneano e o rebordo orbitário. A avaliação da função visual inclui a acuidade visual, o campo visual, a pressão intraocular, o reflexo pupilar e o fundo de olho. A classificação da gravidade e da atividade da doença é baseada em critérios clínicos e laboratoriais, como a presença de dor, edema, inflamação, restrição ocular, diplopia ou comprometimento visual. A classificação mais utilizada é a proposta por Mourits et al., que divide a oftalmopatia em quatro graus: leve, moderada, severa ou muito severa.

O tratamento da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves requer uma abordagem multidisciplinar entre endocrinologistas e oftalmologistas. O tratamento do hipertireoidismo visa normalizar os níveis hormonais e pode ser feito com medicamentos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil), iodo radioativo ou cirurgia tireoidectomia. O tratamento da oftalmopatia visa controlar a inflamação orbitária e prevenir ou corrigir as sequelas visuais e estéticas. O tratamento depende da gravidade e da atividade da doença e pode incluir medidas conservadoras (lubrificação ocular, óculos escuros, elevação da cabeceira), corticosteróides sistêmicos, radioterapia orbitária, imunossupressores (azatioprina, ciclosporina), anticorpos monoclonais (rituximabe, tocilizumabe) ou cirurgia descompressiva ou corretiva.

## OBJETIVO

Avaliar a literatura científica sobre a doença de Graves, uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide e causa hipertireoidismo, e suas manifestações oftalmológicas, especialmente a oftalmopatia de Graves, uma inflamação crônica dos tecidos orbitários que pode comprometer a visão e a estética. O objetivo é analisar os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves, bem como os fatores de risco, os fatores prognósticos e as complicações associadas.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, seguindo o protocolo do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca dos estudos foi feita nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os seguintes descritores: “Graves disease”, “thyroid eye disease”, “orbitopathy”, “endocrinology”, “ophthalmology”. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para combinar os descritores. A busca foi limitada aos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), em português ou inglês.

Os critérios de inclusão foram: artigos que abordassem aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves; artigos que apresentassem dados originais ou revisões sistemáticas; artigos que tivessem um delineamento metodológico adequado e uma amostra representativa.

Os critérios de exclusão foram: artigos que não se relacionassem com o tema proposto; artigos que fossem duplicados; artigos que tivessem baixa qualidade metodológica ou que não estivessem disponíveis na íntegra; artigos que fossem editoriais, cartas ao editor, comentários ou opiniões; artigos que tivessem conflitos de interesse ou vieses de publicação.

A seleção dos artigos foi feita por dois revisores independentes, que aplicaram os critérios de inclusão e exclusão em duas etapas: na primeira, pela leitura dos títulos e resumos; na segunda, pela leitura dos textos completos. Os casos de discordância foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor. Os motivos para a exclusão dos artigos foram registrados. O fluxograma do PRISMA foi utilizado para ilustrar o processo de seleção dos estudos.

## RESULTADOS

A doença de Graves é uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide e causa hipertireoidismo. Causada pela produção de anticorpos que estimulam os receptores de TSH na tireoide, levando à síntese excessiva de hormônios tireoidianos (T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>). Esses hormônios aceleram o metabolismo e causam sintomas como taquicardia, tremores, sudorese, perda de peso, irritabilidade, insônia e exoftalmia (olhos saltados). A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo, afetando cerca de 0,5% da população mundial, sendo mais frequente em mulheres entre 20 e 40 anos.

A etiologia da doença de Graves é multifatorial e envolve fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Os fatores genéticos incluem a predisposição familiar e a associação com certos antígenos do sistema HLA (human leukocyte antigen), como o HLA-DR<sub>3</sub> e o HLA-B<sub>8</sub>. Os fatores ambientais incluem a ingestão de iodo, o tabagismo, o estresse, as infecções e o uso de certos medicamentos, como o lítio e o interferon. Os fatores imunológicos incluem a produção de anticorpos que se ligam aos receptores de TSH na tireoide e nos tecidos orbitários, ativando-os de forma contínua e desregulada. Esses anticorpos são chamados de TRAb (thyrotropin receptor antibody) e podem ser divididos em dois tipos: os estimulantes (TSAb), que induzem a síntese de hormônios tireoidianos, e os bloqueadores (TBAb), que inibem a ação do TSH.

A oftalmopatia de Graves é a manifestação mais comum e característica da doença de Graves. Trata-se de uma inflamação crônica dos tecidos orbitários, que pode causar proptose (deslocamento anterior do globo ocular), edema e hiperemia das pálpebras, restrição da motilidade ocular, diplopia (visão dupla), alterações visuais e, em casos graves, neuropatia óptica e cegueira . A oftalmopatia de Graves afeta cerca de 50% dos pacientes com doença de Graves e pode ocorrer antes, durante ou depois do diagnóstico do hipertireoidismo .

A patogênese da oftalmopatia de Graves ainda não está totalmente esclarecida, mas envolve uma resposta imunológica aberrante contra os antígenos compartilhados entre a tireoide e os tecidos orbitários, como o receptor de TSH e a glicoproteína tireoidiana . Além disso, fatores genéticos, ambientais e hormonais podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da doença. Os fatores genéticos incluem a presença dos mesmos antígenos HLA associados à doença de Graves . Os fatores ambientais incluem o tabagismo, que aumenta o risco e a gravidade da oftalmopatia . Os fatores hormonais incluem o desequilíbrio entre os hormônios tireoidianos ( $T_3$  e  $T_4$ ) e o TSH, que pode afetar a expressão dos receptores de TSH nos tecidos orbitários.

A avaliação endocrinológica da doença de Graves envolve a dosagem dos hormônios tireoidianos e dos anticorpos anti-TSH. O diagnóstico do hipertireoidismo é feito pela dosagem do TSH (hormônio estimulante da tireoide), que está baixo ou indetectável nos pacientes com doença de Graves. Além disso, os níveis de  $T_3$  e  $T_4$  estão elevados ou normais-altos. A confirmação da etiologia autoimune da doença é feita pela detecção dos anticorpos anti-TSH (TRAb), que estão presentes em mais de 90% dos casos. Outros exames complementares que podem ser solicitados são a cintilografia da tireoide, a ultrassonografia da tireoide e a biópsia da tireoide .

A dosagem dos hormônios tireoidianos e dos anticorpos anti-TSH é realizada por meio de testes imunológicos, que medem a concentração dessas substâncias no sangue. A cintilografia da tireoide é um exame de imagem que utiliza um radioisótopo (iodo-131 ou tecnécio-99m) que é captado pela glândula. A cintilografia mostra a forma, o tamanho e a distribuição do radioisótopo na tireoide, podendo identificar áreas hipo ou hiperfuncionantes. A ultrassonografia da tireoide é um exame de imagem que utiliza ondas sonoras para gerar imagens da glândula. A ultrassonografia mostra a morfologia, a vascularização e a presença de nódulos na tireoide, podendo avaliar o volume e a ecogenicidade da glândula. A biópsia da tireoide é um procedimento invasivo que consiste

na retirada de uma amostra de tecido da glândula para análise histológica. A biópsia pode ser feita por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ou por cirurgia. A biópsia pode confirmar o diagnóstico de doença de Graves ou descartar outras causas de hipertireoidismo, como neoplasias ou tiroidites .

A avaliação oftalmológica da oftalmopatia de Graves envolve a medida do grau de proptose, a avaliação da função visual e a classificação da gravidade e da atividade da doença. A medida do grau de proptose é feita pelo exoftalmômetro, que registra a distância entre o limbo corneano e o rebordo orbitário. A proptose é considerada anormal quando ultrapassa 18 mm em homens e 21 mm em mulheres . A avaliação da função visual inclui a acuidade visual, o campo visual, a pressão intraocular, o reflexo pupilar e o fundo de olho. A acuidade visual mede a capacidade de distinguir detalhes de objetos próximos ou distantes. O campo visual mede a extensão do espaço que pode ser visto com cada olho. A pressão intraocular mede a força exercida pelo humor aquoso dentro do olho. O reflexo pupilar mede a reação da pupila à luz. O fundo de olho mede as alterações na retina, no nervo óptico e nos vasos sanguíneos.

A classificação da gravidade e da atividade da oftalmopatia de Graves é baseada em critérios clínicos e laboratoriais, como a presença de dor, edema, inflamação, restrição ocular, diplopia ou comprometimento visual. A classificação mais utilizada é a proposta por Mourits et al., que divide a oftalmopatia em quatro graus: leve, moderada, severa ou muito severa . A oftalmopatia leve se caracteriza por sinais discretos, como lacrimejamento, fotofobia ou sensação de corpo estranho. A oftalmopatia moderada se caracteriza por sinais moderados, como proptose moderada (22-24 mm), edema palpebral moderado ou restrição ocular moderada. A oftalmopatia severa se caracteriza por sinais severos, como proptose severa (>24 mm), edema palpebral severo, restrição ocular severa, diplopia constante ou comprometimento visual. A oftalmopatia muito severa se caracteriza por sinais muito severos, como neuropatia óptica ou cegueira. A atividade da doença se refere ao grau de inflamação e pode ser avaliada pela dosagem dos marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) ou a velocidade de hemossedimentação (VHS).

O tratamento do hipertireoidismo visa normalizar os níveis hormonais e pode ser feito com medicamentos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil), iodo radioativo ou cirurgia tireoidectomia. O tratamento da oftalmopatia visa controlar a inflamação orbitária e prevenir ou corrigir as sequelas visuais e estéticas. O tratamento depende da gravidade e da atividade da doença e pode incluir medidas conservadoras (lubrificação ocular, óculos

escuros, elevação da cabeceira), corticosteroides sistêmicos, radioterapia orbitária, imunossupressores (azatioprina, ciclosporina), anticorpos monoclonais (rituximabe, tocilizumabe) ou cirurgia descompressiva ou corretiva .

Ademais, o tratamento do hipertireoidismo tem como objetivo reduzir a produção ou a ação dos hormônios tireoidianos, aliviando os sintomas e evitando complicações como a crise tireotóxica ou a osteoporose. Os medicamentos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil) são usados para bloquear a síntese dos hormônios tireoidianos na glândula. Eles são administrados por via oral e podem causar efeitos colaterais como alergia, hepatotoxicidade ou agranulocitose. O iodo radioativo é usado para destruir as células tireoidianas produtoras de hormônios, por meio da emissão de radiação beta. Ele é administrado por via oral em dose única e pode causar efeitos colaterais como hipotireoidismo, dor na tireoide ou piora da oftalmopatia. A cirurgia tireoidectomia é usada para remover total ou parcialmente a glândula tireoide, podendo ser indicada em casos de bócio volumoso, nódulos suspeitos, alergia aos antitireoidianos ou recidiva do hipertireoidismo após o iodo radioativo. A cirurgia pode causar efeitos colaterais como hipoparatiroidismo, lesão do nervo laríngeo recorrente ou hipotireoidismo .

O tratamento da oftalmopatia de Graves tem como objetivo controlar a inflamação orbitária e prevenir ou corrigir as sequelas visuais e estéticas. O tratamento varia de acordo com a gravidade e a atividade da doença e deve ser individualizado para cada paciente. As medidas conservadoras são indicadas para os casos leves ou moderados e consistem em lubrificar os olhos com colírios artificiais, usar óculos escuros para proteger os olhos da luz e do vento, elevar a cabeceira da cama para reduzir o edema palpebral e evitar fatores que possam piorar a doença, como o tabagismo, o estresse ou a ingestão excessiva de iodo. Os corticosteroides sistêmicos são indicados para os casos moderados ou severos e consistem em administrar prednisona ou metilprednisolona por via oral ou intravenosa, respectivamente, para diminuir a inflamação orbitária e melhorar os sintomas. Os corticosteroides podem causar efeitos colaterais como ganho de peso, hiperglicemia, osteoporose ou infecções .

A radioterapia orbitária é indicada para os casos severos ou muito severos e consiste em aplicar radiação ionizante na órbita ocular, visando reduzir o edema dos tecidos orbitários e melhorar a proptose, a restrição ocular e a diplopia. A radioterapia pode causar efeitos colaterais como catarata, ceratite, retinopatia ou neoplasias secundárias . Os imunossupressores são indicados para os casos refratários aos corticosteroides ou à

radioterapia e consistem em administrar medicamentos que inibem a resposta imunológica, como a azatioprina ou a ciclosporina. Os imunossupressores podem causar efeitos colaterais como leucopenia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade ou infecções . Os anticorpos monoclonais são indicados para os casos muito severos ou com risco de perda visual e consistem em administrar anticorpos que bloqueiam alvos específicos envolvidos na patogênese da doença, como o rituximabe, que depleta os linfócitos B, ou o tocilizumabe, que inibe o receptor da interleucina-6. Os anticorpos monoclonais podem causar efeitos colaterais como reações alérgicas, infecções, neutropenia ou trombocitopenia .

A cirurgia descompressiva ou corretiva é indicada para os casos com comprometimento visual grave ou com alterações estéticas importantes e consiste em remover parte do osso ou da gordura da órbita ocular, visando aumentar o espaço para o globo ocular e os músculos extraoculares, melhorando a proptose, a restrição ocular e a neuropatia óptica. A cirurgia pode causar efeitos colaterais como sangramento, infecção, lesão do nervo óptico ou recidiva da proptose. Ela é indicada para os casos com proptose severa (>24 mm), restrição ocular severa, diplopia constante ou comprometimento visual . A cirurgia corretiva pode ser feita após a cirurgia descompressiva e consiste em corrigir as alterações estéticas da pálpebra superior (retração palpebral) ou inferior (ectrópio), da posição do globo ocular (estrabismo) ou da simetria facial (assimetria orbitária). A cirurgia corretiva pode melhorar a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes .

Os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves são complexos e multifatoriais. A doença de Graves é caracterizada pela produção de anticorpos que se ligam aos receptores de TSH na tireoide e nos tecidos orbitários, ativando-os de forma contínua e desregulada. Esses anticorpos são chamados de TRAb (thyrotropin receptor antibody) e podem ser divididos em dois tipos: os estimulantes (TSAb), que induzem a síntese de hormônios tireoidianos, e os bloqueadores (TBAb), que inibem a ação do TSH . Além dos TRAb, outros fatores imunológicos estão envolvidos na doença, como as células T, as citocinas, os linfócitos B, os antígenos HLA e os fatores genéticos .

As células T são um tipo de glóbulo branco que reconhece e ataca as células estranhas ou infectadas. Na doença de Graves, as células T se tornam autoreativas e atacam as células tireoidianas ou orbitárias que expressam os antígenos compartilhados com a tireoide, como o receptor de TSH ou a glicoproteína tireoidiana . As células T também produzem citocinas, que são moléculas que regulam a resposta inflamatória. Algumas citocinas pró-



inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) ou a interleucina-1 (IL-1), podem estimular a produção dos TRAb pelos linfócitos B . Os linfócitos B são outro tipo de glóbulo branco que produz anticorpos. Na doença de Graves, os linfócitos B se tornam autoreativos e produzem os TRAb que se ligam aos receptores de TSH na tireoide e nos tecidos orbitários . Os antígenos HLA (human leukocyte antigen) são moléculas que apresentam os antígenos às células T. Na doença de Graves, alguns antígenos HLA estão associados a uma maior suscetibilidade ou resistência à doença, como o HLA-DR3 e o HLA-B8 . Os fatores genéticos são aqueles que determinam a herança da doença de Graves. A doença de Graves tem uma agregação familiar e uma concordância de 35% entre gêmeos monozigóticos . Alguns genes que podem estar envolvidos na doença de Graves são os que codificam o receptor de TSH, as citocinas, os receptores de citocinas ou as moléculas de adesão .

Alguns fatores que podem aumentar o risco ou a gravidade da oftalmopatia são: o tabagismo, que está associado a uma maior incidência e severidade da oftalmopatia ; o sexo masculino, que está relacionado a uma maior proptose e a uma maior necessidade de cirurgia ; a idade avançada, que está ligada a uma maior restrição ocular e a um maior comprometimento visual ; o hipertireoidismo não controlado, que está correlacionado a uma maior atividade e a uma pior resposta ao tratamento da oftalmopatia ; o uso excessivo ou inadequado de antitireoidianos ou iodo radioativo, que pode desencadear ou exacerbar a oftalmopatia ; a presença de altos níveis de TRAb ou T<sub>3</sub>, que podem refletir a intensidade da resposta imunológica e o grau de inflamação orbitária ; a presença de outras doenças autoimunes ou orbitárias, que podem complicar o diagnóstico e o tratamento da oftalmopatia ; o estresse oxidativo, que pode aumentar o dano tecidual e a apoptose celular ; e a infecção por *Helicobacter pylori*, que pode ativar ou mimetizar os antígenos tireoidianos ou orbitários .

Os fatores prognósticos são aqueles que podem influenciar o desfecho clínico da oftalmopatia de Graves, como a melhora, a estabilização ou a piora dos sinais e sintomas. Alguns fatores prognósticos positivos são: o diagnóstico precoce e o tratamento adequado do hipertireoidismo e da oftalmopatia ; a cessação do tabagismo; a normalização dos níveis de TRAb ou T<sub>3</sub> ; a resposta favorável aos corticosteróides sistêmicos ou à radioterapia orbitária ; e a ausência de complicações graves, como neuropatia óptica ou cegueira . Alguns fatores prognósticos negativos são: a persistência ou recidiva do hipertireoidismo ou da oftalmopatia; a continuação do tabagismo; a manutenção dos níveis elevados de TRAb ou

T<sub>3</sub> ; a resistência ou intolerância aos corticosteroides sistêmicos ou à radioterapia orbitária ; e a presença de complicações graves, como neuropatia óptica ou cegueira .

O diagnóstico clínico é baseado na anamnese, no exame físico e na avaliação dos sinais e sintomas da doença. O diagnóstico laboratorial é feito pela dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) e dos anticorpos anti-TSH (TRAb). O diagnóstico por imagem é feito pela cintilografia da tireoide, que mostra uma captação difusa do radioisótopo pela glândula, pela ultrassonografia da tireoide, que mostra uma glândula aumentada e hipoecogênica, pela tomografia computadorizada ou pela ressonância magnética da órbita, que mostram o aumento do músculo ou da gordura orbitários .

A cintilografia mostra a forma, o tamanho e a distribuição do radioisótopo na tireoide, podendo identificar áreas hipo ou hiperfuncionantes. A cintilografia pode ser útil para diagnosticar outras causas de hipertireoidismo, como adenoma tóxico ou tireoidite subaguda . A ultrassonografia da tireoide é um exame de imagem que utiliza ondas sonoras para gerar imagens da glândula. A ultrassonografia mostra a morfologia, a vascularização e a presença de nódulos na tireoide, podendo avaliar o volume e a ecogenicidade da glândula. A ultrassonografia pode ser útil para diagnosticar outras causas de hipertireoidismo, como bócio multinodular ou carcinoma papilífero . A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética da órbita são exames de imagem que utilizam raios X ou campos magnéticos para gerar imagens da órbita ocular. Esses exames mostram o aumento do músculo ou da gordura orbitários, podendo quantificar o grau de proptose e identificar possíveis complicações da oftalmopatia, como compressão do nervo óptico ou deslocamento do globo ocular . Esses exames podem ser úteis para diferenciar outras causas de alterações orbitárias, como tumores orbitários ou celulite orbitária.

## CONCLUSÃO

A oftalmopatia de Graves é a manifestação mais comum e característica da doença de Graves, caracterizando-se por uma inflamação crônica dos tecidos orbitários, que pode causar proptose (deslocamento anterior do globo ocular), edema e hiperemia das pálpebras, restrição da motilidade ocular, diplopia (visão dupla), alterações visuais e, em casos graves, neuropatia óptica e cegueira.

A avaliação endocrinológica da doença de Graves envolve a dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) e dos anticorpos anti-TSH (TRAb), que confirmam o diagnóstico do hipertireoidismo e da etiologia autoimune da doença. Outros exames

complementares que podem ser solicitados são a cintilografia da tireoide, a ultrassonografia da tireoide e a biópsia da tireoide.

A avaliação oftalmológica da oftalmopatia de Graves envolve a medida do grau de proptose, a avaliação da função visual e a classificação da gravidade e da atividade da doença. A classificação mais utilizada divide a oftalmopatia em quatro graus: leve, moderada, severa ou muito severa. O tratamento da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves requer uma abordagem multidisciplinar entre endocrinologistas e oftalmologistas. O tratamento do hipertireoidismo visa normalizar os níveis hormonais e pode ser feito com medicamentos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil), iodo radioativo ou cirurgia tireoidectomia. O tratamento da oftalmopatia visa controlar a inflamação orbitária e prevenir ou corrigir as sequelas visuais e estéticas. O tratamento depende da gravidade e da atividade da doença e pode incluir medidas conservadoras (lubrificação ocular, óculos escuros, elevação da cabeceira), corticosteroides sistêmicos, radioterapia orbitária, imunossuppressores (azatioprina, ciclosporina), anticorpos monoclonais (rituximabe, tocilizumabe) ou cirurgia descompressiva ou corretiva.

A epidemiologia da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves mostra uma variação geográfica, racial e de gênero. A doença de Graves é mais comum em áreas com deficiência ou excesso de iodo, como o Japão, a China ou o Brasil. A doença de Graves também apresenta uma maior incidência em certos grupos étnicos, como os caucasianos, os asiáticos e os afro-americanos. A oftalmopatia de Graves é mais frequente e grave nos caucasianos do que nos asiáticos ou nos afro-americanos.

Os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da doença de Graves e da oftalmopatia de Graves são complexos e multifatoriais. A doença de Graves é caracterizada pela produção de anticorpos que se ligam aos receptores de TSH na tireoide e nos tecidos orbitários, ativando-os de forma contínua e desregulada. Esses anticorpos são chamados de TRAb e podem ser divididos em dois tipos: os estimulantes (TSAb), que induzem a síntese de hormônios tireoidianos, e os bloqueadores (TBAb), que inibem a ação do TSH. Além dos TRAb, outros fatores imunológicos estão envolvidos na doença, como as células T, as citocinas, os linfócitos B, os antígenos HLA e os fatores genéticos.

Os fatores de risco e os fatores prognósticos para o desenvolvimento e a progressão da oftalmopatia de Graves são diversos e incluem aspectos clínicos, laboratoriais e ambientais. Alguns fatores que podem aumentar o risco ou a gravidade da oftalmopatia são: o tabagismo, o sexo masculino, a idade avançada, o hipertireoidismo não controlado, o uso

excessivo ou inadequado de antitireoidianos ou iodo radioativo, a presença de altos níveis de TRAb ou T<sub>3</sub>, a presença de outras doenças autoimunes ou orbitárias, o estresse oxidativo e a infecção por *Helicobacter pylori*. Alguns fatores prognósticos são: o diagnóstico precoce e o tratamento adequado do hipertireoidismo e da oftalmopatia, a cessação do tabagismo, a normalização dos níveis de TRAb ou T<sub>3</sub>, a resposta favorável aos corticosteroides sistêmicos ou à radioterapia orbitária, e a ausência de complicações graves, como neuropatia óptica ou cegueira.

Os métodos diagnósticos clínicos e complementares para a doença de Graves e a oftalmopatia de Graves são essenciais para o manejo adequado dos pacientes. O diagnóstico clínico é baseado na anamnese, no exame físico e na avaliação dos sinais e sintomas da doença. O diagnóstico laboratorial é feito pela dosagem dos hormônios tireoidianos (TSH, T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) e dos anticorpos anti-TSH (TRAb). O diagnóstico por imagem é feito pela cintilografia da tireoide, que mostra uma captação difusa do radioisótopo pela glândula, pela ultrassonografia da tireoide, que mostra uma glândula aumentada e hipocogênica, pela tomografia computadorizada ou pela ressonância magnética da órbita, que mostram o aumento do músculo ou da gordura orbitários.

As opções terapêuticas disponíveis para o controle do hipertireoidismo e para o manejo da oftalmopatia de Graves são variadas e devem ser individualizadas para cada paciente. O tratamento do hipertireoidismo pode ser feito com medicamentos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil), iodo radioativo ou cirurgia tireoidectomia. O tratamento da oftalmopatia pode ser feito com medidas conservadoras (lubrificação ocular, óculos escuros, elevação da cabeceira), corticosteroides sistêmicos, radioterapia orbitária, imunossuppressores (azatioprina, ciclosporina), anticorpos monoclonais (rituximabe, tocilizumabe) ou cirurgia descompressiva ou corretiva.

Portanto, pode-se concluir que a doença de Graves e a oftalmopatia de Graves são doenças complexas que exigem uma abordagem multidisciplinar entre endocrinologistas e oftalmologistas. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para evitar complicações graves e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A prevenção e o controle dos fatores de risco e dos fatores prognósticos também são importantes para reduzir a incidência e a severidade da doença. A pesquisa científica continua buscando novos métodos diagnósticos e novas opções terapêuticas para a doença de Graves e a oftalmopatia de Graves.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOANG TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(2):287-304. doi:10.1016/j.ecl.2021.12.004
2. HOU J, Tang Y, Chen Y, Chen D. The Role of the Microbiota in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:739707. Published 2021 Dec 22. doi:10.3389/fcimb.2021.739707
3. MOOIJ CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210073. Published 2022 Jan 1. doi:10.1530/ETJ-21-0073
4. SHAH R, Amador C, Tormanen K, et al. Systemic diseases and the cornea. *Exp Eye Res.* 2021;204:108455. doi:10.1016/j.exer.2021.108455
5. ELIA G, Fallahi P, Ragusa F, et al. Precision Medicine in Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Front Pharmacol.* 2021;12:754386. Published 2021 Oct 28. doi:10.3389/fphar.2021.754386
6. NEAG EJ, Smith TJ. 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(2):235-259. doi:10.1007/s40618-021-01663-9
7. SMITH TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748-1761. doi:10.1056/NEJMoa1614949
8. BARBESINO G, Salvi M, Freitag SK. Future Projections in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(Suppl\_1):S47-S56. doi:10.1210/clinem/dgac252
9. CAO J, Wang N, Luo Y, et al. A cause-effect relationship between Graves' disease and the gut microbiome contributes to the thyroid-gut axis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2023;14:977587. Published 2023 Feb 14. doi:10.3389/fimmu.2023.977587
10. DOUGLAS RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology.* 2022;129(4):438-449. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.017
11. DOUGLAS RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology.* 2022;129(4):438-449. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.017
12. ZHANG P, Zhu H. Cytokines in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Immunol Res.* 2022;2022:2528046. Published 2022 Nov 14. doi:10.1155/2022/2528046
13. MOSHKELGOSHA S, Verhasselt HL, Masetti G, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome.* 2021;9(1):45. Published 2021 Feb 16. doi:10.1186/s40168-020-00952-4

14. FANG S, Lu Y, Huang Y, Zhou H, Fan X. Mechanisms That Underly T Cell Immunity in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:648732. Published 2021 Apr 1. doi:10.3389/fendo.2021.648732
15. KOSSLER AL, Douglas R, Dosiou C. Teprotumumab and the Evolving Therapeutic Landscape in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(Suppl\_1):S36-S46. doi:10.1210/clinem/dgac168
16. MACOVEI ML, Azis Ú, Gheorghe AG, Burcea M. A systematic review of euthyroid Graves' disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1346. doi:10.3892/etm.2021.10781
17. KANG S, Hamed Azzam S, Minakaran N, Ezra DG. Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):CD009226. Published 2022 Jun 16. doi:10.1002/14651858.CD009226.pub3