

Estudo da qualidade de vida em portadores de Orbitopatia de Graves e diagnóstico de olho seco

Quality of life study in patients with Graves' Orbitopathy and diagnosis of dry eye

Alana Almeida Rôxo¹, Diana Viegas Martins², Fabyan Esberard de Lima Beltrão³, Helton Estrela Ramos^{4*}

¹Médica formada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMS, Médica Residente em Oftalmologia e fellow em pálpebras, vias lacrimais e órbita no Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA), Preceptora da Residência médica de oftalmologia do Hospital Santo Antônio das Obras Sociais Irmã Dulce – OSID, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA; ²Médica formada pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Médica Residente em Endocrinologia pela Santa Casa de Belo Horizonte, Mestranda do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA, Professora de medicina do internato de endocrinologia da UNIFTC.; ³Médico formado pela Universidade Federal da Paraíba – UFPB, Médico Residente em Clínica Médica – Endocrinologia pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Mestre e Doutor em Ciências da Nutrição, Professor de Clínica Médica do Centro de Ciências Médicas Universidade Federal da Paraíba – UFPB; ⁴Médico formado pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Pós-doutorado em Endocrinologia pelo Centre de Recherche et Signalisation du Institut National de la Santé e de la Recherche Médicale – INSERM, Professor Associado e Chefe do Laboratório de Estudo da Tireoide do Instituto de Ciências da Saúde e Professor Permanente do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA

Resumo

Introdução: a orbitopatia de Graves (OG) é frequentemente associada à doença do olho seco (DED), sendo a principal causa de desconforto ocular; é multifatorial, provoca alterações na superfície ocular, aumento da fenda palpebral, maior exposição da superfície ocular, instabilidade do filme lacrimal, aumento da evaporação e osmolaridade. O diagnóstico pode ser feito em testes de rotina; a gravidade e impacto na qualidade de vida podem ser avaliados através de questionários, como o *ocular surface disease index* (OSDI); é uma ferramenta para avaliar sintomas subjetivos, com pontuação de 0 a 100; com 12 questões, preenchido durante consulta ambulatorial. **Objetivo:** analisar o impacto da DED na qualidade de vida de pacientes com OG, em fases ativa e inativa, acompanhados no Serviço de Oftalmologia do HUPES/UFBA. **Metodologia:** trata-se de estudo caso-controle, transversal, prospectivo, observacional e analítico. Os pacientes foram submetidos a anamnese e exame oftalmológico e, posteriormente, a testes diagnósticos para DED e ao questionário OSDI. **Resultados:** Participaram 29 pacientes com OG, idade média 48,7 anos, 19 do sexo feminino (65,51%); 79,31% estavam na fase inativa (CAS < 3) e 20,68% na fase ativa da doença (CAS ≥ 3). Todos tiveram testes diagnósticos de DED positivos. No OSDI, 51,72% apresentaram pontuação para DED. Entretanto, pacientes com doença clinicamente inativa tiveram pontuação superior àqueles na fase ativa (24 x 12). **Conclusão:** este estudo analisou o impacto subjetivo da DED em pacientes com OG, tentando elucidar possíveis associações clínico-patológicas, contribuindo, assim para a terapia e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Doença de graves; orbitopatia de graves; doença do olho seco; oftalmopatia de graves; hipertireoidismo.

Abstract

Introduction: graves' orbitopathy (GO) is frequently associated with dry eye disease (DED), being the leading cause of ocular discomfort; it is multifactorial, causes changes in the ocular surface, increased palpebral fissure, greater exposure of the ocular surface, instability of the tear film, increased evaporation and osmolarity. The diagnosis can be made in routine tests; severity and impact on quality of life can be assessed through questionnaires, such as the *ocular surface disease index* (OSDI); it is a tool to assess subjective symptoms, with scores from 0 to 100; with 12 questions, completed during an outpatient consultation. **Objective:** to analyse the impact of DED on patients' quality of life with GO, in active and inactive phases, followed up at the Ophthalmology Service of HUPES/UFBA. **Methodology:** this is a case-control, cross-sectional, prospective, observational and analytical study. The patients were submitted to anamnesis and ophthalmological examination and, subsequently, to diagnostic tests for DED and the OSDI questionnaire. **Results:** 29 patients with GO participated, mean age of 48.7 years, 19 female (65.51%); 79.31% were in the inactive phase (CAS < 3) and 20.68% in the active phase of the disease (CAS ≥ 3). All had positive DED diagnostic tests. In OSDI, 51.72% scored for DED. However, patients with clinically inactive disease scored higher than those in the active phase (24 x 12). **Conclusion:** this study analysed the subjective impact of DED in patients with GO, trying to elucidate possible clinical-pathological associations, thus contributing to the therapy and improving the patient's quality of life.

Keywords: Graves' disease; Graves' orbitopathy; dry eye disease; Graves' ophthalmopathy; hyperthyroidism.

Correspondente/Corresponding: *Helton Estrela Ramos – End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n Vale do Canela 40.110-100 Salvador – Tel: (71) 99195-2879 E-mail: ramoshelton@gmail.com

INTRODUÇÃO

Orbitopatia de Graves (OG) é a manifestação extratireoidiana mais comum e grave em pacientes com doença de Graves, acometendo 25 a 50% desses pacientes¹.

A superfície ocular é uma unidade funcional que compreende a córnea, o epitélio conjuntival, as margens palpebrais e o filme lacrimal^{2,3}. O aumento da fenda palpebral, causada pela retração palpebral e proptose, provoca uma maior exposição da superfície ocular, instabilidade do filme lacrimal, aumento da evaporação da lágrima e da sua osmolaridade. Eventualmente, essa interrupção da homeostase da superfície ocular evolui para a doença do olho seco (DED)⁴. Além disso, o envolvimento da glândula lacrimal pode ocorrer devido ao efeito direto do TSH nas células acinares, que expressam o receptor de TSH, resultando em uma reação inflamatória crônica e dano mediado pela resposta imunológica, levando à redução na secreção da lágrima⁵. A lesão autoimune direta na fase ativa da OG pode contribuir para a doença da superfície ocular (OSD), evidenciada pela detecção de citocinas na lágrima⁶ e ceratócitos ativados, um biomarcador de inflamação da superfície ocular⁷.

A OG é frequentemente associada à doença do olho seco (DED), sendo essa a principal causa de desconforto ocular nos pacientes. A doença do olho seco pode ocorrer em qualquer estágio do desenvolvimento da OG e é considerada multifatorial, causando desconforto, prejuízo visual e instabilidade do filme lacrimal⁸.

Pacientes com OG e olho seco apresentam, frequentemente, sintomas como queimação, prurido ocular, hiperemia conjuntival, sensação de areia ou sensibilidade à luz. Além disso, podem apresentar alterações na acuidade visual, desconforto durante a leitura e para desempenhar certas atividades diárias, tais como o uso de telas e dirigir à noite, os quais interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes⁹.

O diagnóstico de olho seco pode ser feito usando testes simples e minimamente invasivos, os quais podem fazer parte do exame oftalmológico de rotina.

Os pacientes com olho seco apresentam redução no *break-up time* (BUT), o que indica diminuição na estabilidade do filme lacrimal. O teste de Schirmer, que mede a secreção basal e reflexa da lágrima, pode mostrar um resultado normal ou reduzido^{6,8,10}. Com essa medida, é possível detectar a deficiência da porção aquosa do filme lacrimal com boa sensibilidade.¹¹ O uso do colírio de fluoresceína na superfície ocular permite mensurar a estabilidade do filme lacrimal, através do BUT, e apresenta a maior correlação com outros testes diagnósticos para olho seco¹². A coloração por fluoresceína e lissamina verde detectam áreas desepitelizadas e desvitalizadas na superfície ocular, respectivamente¹².

Além dos testes objetivos, a gravidade do olho seco e o impacto exercido na qualidade de vida dos pacientes também podem ser avaliados através de questionários, tais como o questionário *ocular surface disease index*

(OSDI), que possui alta sensibilidade e especificidade na distinção entre pacientes portadores de olho seco e indivíduos normais^{13,14}.

Esse questionário foi criado pelo *Outcomes Research Group* da Allergan Inc. e é uma ferramenta de avaliação global dos sintomas associados ao olho seco e seus impactos na visão. Esse instrumento possui 12 itens, com avaliação de sintomas apresentados na última semana. O questionário possui três subescalas: sintomas oculares, atividade relacionada à visão e fatores desencadeantes ambientais. Os pacientes classificam suas respostas em uma escala de 0 a 4, com 0 correspondendo a “nenhuma vez” e 4 correspondendo a “sempre”. É calculada uma pontuação final, que varia de 0 a 100, com pontuação de 0 a 12 representando normal, 13 a 22 DED moderada, e maior que 33 DED grave. O OSDI é frequentemente utilizado em pacientes com OG para avaliar a condição de superfície ocular antes ou após o uso de drogas¹⁵.

A prevalência de DED entre pacientes com OG é estimada entre 65 e 95%. Por outro lado, um estudo de base populacional de 2019, sobre co-morbidades em pacientes com DED, mostrou que 24,7% dos pacientes com doença crônica do olho seco também apresentavam alguma forma de doença sistêmica da tireoide¹⁶. Em um estudo de Kashkouli et al.¹⁷ (2018), a incidência de DED variou consideravelmente, dependendo se ela foi definida como subjetiva, objetiva ou definitiva. A doença subjetiva, definida como uma pontuação do índice de doença da superfície ocular (OSDI) maior ou igual a 13, teve incidência de 77%. A doença objetiva, definida como a presença de um achado de exame (BUT, teste de Schirmer positivo, alta osmolaridade lacrimal ou coloração com fluoresceína), teve uma incidência de 89,2%, o que é um pouco maior do que a incidência estimada desses achados na literatura. O BUT variou de 31% a 85%, a deficiência aquosa de 19% a 39,2%, a disfunção das glândulas de meibomius de 48% a 56,8%, e o aumento da osmolaridade lacrimal foi estimada em aproximadamente 16,2%. Finalmente, a DED definitiva, definida como a presença de doença subjetiva e objetiva, ocorreu com uma taxa de 67,7%^{17,18}.

Entretanto, o diagnóstico da GO-DED costuma ser desafiador, e os testes objetivos atualmente utilizados estão longe de ser perfeitos, devido à sua fraca associação com as queixas subjetivas associadas à doença. Além disso, são poucos os instrumentos que avaliam o olho seco da perspectiva do paciente.

Embora existam vários sistemas para classificar a gravidade e a atividade da doença ocular tireoidiana generalizada, incluindo o escore de atividade clínica (CAS) e o grupo europeu de estudo da orbitopatia de Graves (EU-GOGO)¹⁵, nenhum deles avalia diretamente a gravidade da doença do olho seco. Talvez a avaliação mais útil seja feita através do valor do índice de doença da superfície ocular (OSDI)¹⁹, que demonstrou ser significativamente aumentado em pacientes com OG ativos, em comparação com pacientes inativos, bem como controles saudáveis. No entanto, o CAS também tem se mostrado um preditor

significativo de OSDI grave no início do curso da doença à de olho seco associada tireoide. Lo, Yang, Rootman²⁰ (2021) publicaram que cada aumento de 1 na CAS dobra o risco de OSDI grave. Outro estudo sugere que a disfunção das glândulas de meibomius é maior em pacientes com maiores valores de CAS e resultados OSDI^{18,21}.

Existem poucos estudos que demonstram o impacto negativo da OG-DED na qualidade de vida dos pacientes, alguns dos quais realizam uma análise comparativa entre os questionários de qualidade de vida atualmente disponíveis, para tentar elucidar os aspectos envolvidos nessa associação¹⁹⁻²⁷.

O objetivo deste trabalho é analisar o impacto do olho seco na qualidade de vida de pacientes portadores de orbitopatia de Graves, nas fases ativa e inativa, acompanhados no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia (Hupes,UFBA).

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Trata-se de estudo de caso-controle, transversal, prospectivo, não-cego, não-randomizado, observacional e analítico.

População do Estudo

A população do estudo foi constituída por pacientes com OG acompanhados no ambulatório de oculoplástica do serviço de oftalmologia do Ambulatório Magalhães Neto (AMN,HUPES). O ambulatório possui toda a estrutura e os aparelhos necessários para o exame oftalmológico completo. O serviço é referência para toda Bahia e outros estados do Nordeste.

Os pacientes participaram do estudo voluntariamente, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O diagnóstico de OG foi baseado no exame clínico e foram utilizados exames laboratoriais e de bioimagem nos casos atípicos ou de diagnóstico duvidoso. A classificação de gravidade foi feita seguindo critérios pré-estabelecidos pelo grupo europeu de estudo da orbitopatia de Graves (EUGOGO).¹⁵ Para avaliação da atividade inflamatória foi utilizado o *clinical activity score* (CAS). Os pacientes foram submetidos a anamnese, exame oftalmológico completo e testes para o diagnóstico de olho seco.

Critérios de inclusão

Pacientes portadores de OG, na fase ativa ou inativa da doença, com qualquer gravidade, matriculados no ambulatório e com os dados necessários registrados em prontuário e a disponibilidade de prontuário para a coleta de dados clínicos e epidemiológicos.

Critérios de exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- a) pacientes com inflamação ou infecção ocular ativa no momento do exame;
- b) pacientes usuários de lente de contato;
- c) pacientes submetidos a transplante de córnea;
- d) pacientes submetidos a cirurgia intraocular;
- e) pacientes com indisponibilidade de dados no prontuário para pesquisa.

Obtenção de dados clínicos e exame oftalmológico

Os pacientes do estudo, diagnosticados com OG e matriculados no ambulatório, após a assinatura do TCLE, foram encaminhados para anamnese. Foram obtidos dados epidemiológicos, clínicos e antecedentes médicos, os quais foram registrados em um questionário semiestruturado. Após a anamnese, os pacientes realizaram exame oftalmológico completo.

A acuidade visual foi registrada, bem como a avaliação da motilidade ocular extrínseca, dos reflexos pupilares direto e consensual, do reflexo de Bell, bem como avaliação de estrabismo, teste de Ishihara e exoftalmometria, com o exoftalmômetro de Hertel. No exame externo, foi avaliada a presença de lagofalmo, *lid lag*, hiperemia e edema, além das medidas da distância, margem, reflexo palpebral 1 e 2 (DMR1 e DMR2). Posteriormente, os pacientes foram examinados na lâmpada de fenda modelo Zeiss, utilizando-se a magnificação 10-16x. O *break-up time* (BUT) foi mensurado, seguido da coloração da córnea com fluoresceína e lisamina verde. Posteriormente, o teste de Schirmer com anestésico foi realizado em ambos os olhos, simultaneamente.

Por fim, a avaliação dos sintomas subjetivos relacionados ao olho seco foi feita através da aplicação do questionário OSDI, utilizando-se uma versão validada para o português¹³. A pontuação do questionário maior ou igual a 20 caracterizou olho seco.

Após o término das etapas anteriormente descritas, foram analisados os níveis de TSH, T4 livre, T3 livre e TRAb daqueles pacientes que já trouxeram os exames na primeira consulta. Para aqueles pacientes sem exames laboratoriais ou com exames datados há mais de três meses, foram solicitados novos exames para a análise na consulta subsequente.

Seguimento ambulatorial dos pacientes

Os participantes, após o primeiro atendimento, tiveram consultas de acompanhamento em 30, 60, 90 e 180 dias. Nessas consultas de seguimento, foram realizados exame oftalmológico completo e testes diagnósticos para o olho seco, a fim de se obterem dados comparativos, de acordo com o primeiro atendimento.

Viabilidade ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP-CONEP) do Instituto de Ciências da Saúde da

Universidade Federal da Bahia (UFBA) com número do parecer: 5.247.226 e CAAE: 51471121.3.0000.5662.

RESULTADOS

O estudo contou com 29 participantes portadores de OG. Nenhum paciente foi excluído. A coleta de dados da avaliação clínica e o exame oftalmológico dos pacientes ocorreram no período de 27/07/2020 a 12/09/2022. A idade média dos pacientes do estudo foi 48,7 anos, sendo de 31 anos a idade do paciente mais jovem e de 73 anos a do mais idoso. Houve predominância de pacientes do sexo feminino, correspondendo a 65,51% (19) da amostra. Em relação aos hábitos de vida, 62% (18) pacientes eram tabagistas, ativos ou passivos, atuais ou pregressos (Tabela 1).

Quanto à sintomatologia associada ao olho seco, o sintoma mais frequente, relatado por 62% (18) dos pacientes, foi sensação de corpo estranho, seguido de fotofobia e embaçamento visual, presentes em 55,1% (16) e 51,7% (15) dos pacientes, respectivamente (Tabela 1).

Do total dos pacientes, 79,31% (23) se encontravam na fase inativa (CAS<3) e 20,68% (6) estavam na fase ativa da doença (CAS>=3). A mediana de idade foi menor, 44 anos (41 – 53), nos pacientes na fase ativa, em relação aos que estavam na fase inativa, de 47 anos (51 – 69) ($p<0,006$). Os pacientes com etnia negra corresponderam a 83,3% (5) daqueles que estavam em atividade da doença ($p<0,02$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes.

| Variáveis | Total (n = 29) | OSDI < 20 (n = 14) | OSDI ≥ 20 (n=15) | p valor |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| Idade (mediana) (IQR) | 46 (41 – 55) | 51.5 (41 – 60) | 45 (41 – 53) | 0.206 |
| Idade > 60 anos (%) | 4 (13.8) | 3 (21.4) | 1 (6.6) | 0.539 |
| Gênero masculino (%) | 10 (34.5) | 5 (35.7) | 5 (33.3) | 0.797 |
| Etnia negra (%) | 14 (48.2) | 8 (57.1) | 6 (40) | 0.581 |
| Comorbidades associadas | | | | |
| Tabagismo (%) | 18 (62) | 9 (64.3) | 9 (60) | 0.884 |
| HAS (%) | 16 (55.2) | 8 (57.1) | 8 (53.3) | 0.867 |
| DM (%) | 4 (13.8) | 2 (14.3) | 2 (13.3) | 0.642 |
| Sintomas | | | | |
| Dor ocular (%) | 9 (31) | 4 (28.6) | 5 (33.3) | 0.900 |
| Lacrimejamento (%) | 14 (48.3) | 3 (21.4) | 11 (73.3) | 0.015 |
| Sensação de corpo estranho (%) | 18 (62) | 8 (57.1) | 10 (66.7) | 0.884 |
| Fotofobia (%) | 16 (55.1) | 7 (50) | 9 (60) | 0.867 |
| Baixa acuidade visual (%) | 15 (51.7) | 4 (28.6) | 11 (73.3) | 0.041 |
| Diplopia | 14 (48.3) | 4 (28.6) | 10 (66.6) | 0.093 |

O teste de Mann Whitney foi realizado para as variáveis contínuas (idade) enquanto o teste qui-quadrado com correção de continuidade de Yates foi realizado para todas as outras variáveis.

As medidas de exoftalmometria foram maiores nos pacientes que estavam em atividade da doença, 25.7 (22.3 – 29) mm, em relação àqueles que estavam na fase inativa, 20.5 (19 – 23) mm ($p<0,004$). A retração palpebral também foi significativamente maior no gru-

po dos pacientes que estavam na fase ativa da doença, com DMR1 9.0 (6.6 – 9.2) mm, em relação ao grupo de pacientes na fase inativa com DMR1 6.0 (4.5 – 7.0) mm ($p<0,019$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Variáveis diversas

| Variáveis | Total (n = 29) | OSDI < 20 OSDI ≥ 20 p valor | | p valor |
|----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|---------|
| | | (n = 14) | (n=15) | |
| Tempo de diagnóstico (TD) | 23 (11.5 – 45) | 23 (14.2 – 42) | 14 (6 – 48) | 0.888 |
| TD > 2 anos | 12 (41.4) | 5 (35.7) | 7 (46.7) | 0.825 |
| Terapia com corticoide | 10 (34.5) | 6 (42.8) | 4 (26.7) | 0.599 |
| Terapia com tapazol | 23 (79.3) | 12 (85.7) | 11 (73.3) | 0.716 |
| Terapia com betabloqueador | 11 (37.9) | 7 (50) | 4 (26.7) | 0.362 |
| Exoftalmometria (mm) | 22 (19.7 – 23.2) | 21.7 (20 – 24) | 22 (19 – 23) | 0.498 |
| MRD1 | 6.5 (4.5 – 8.2) | 6.5 (4.5 – 7.5) | 6.0 (4.5 – 9.0) | 0.580 |
| MRD2 | 6.5 (6.0 – 7.5) | 6.5 (5.7 – 7.6) | 6.5 (6.0 – 7.5) | 0.985 |
| MRDT | 6.5 (5.2 – 7.1) | 6.6 (5.1 – 7.0) | 6.2 (5.2 – 8.0) | 0.710 |

| | | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------|
| TSH | 0.01 (0.001 – 1.05) | 0.01 (0.001 – 0.14) | 0.01 (0.001 – 1.5) | 0.589 |
| T4L | 2.03 (1.14 – 3.9) | 2.71 (1.6 – 7.3) | 1.37 (1.1 – 2.3) | 0.084 |
| Teste de Schirmer | 15.5 (10.2 – 29.5) | 15.5 (10.4 – 28) | 17 (10 – 34) | 0.871 |
| Break up Time (BUT) | 1.5 (1.0 – 4.5) | 1.7 (1.0 – 6.0) | 1.5 (0.5 – 3.5) | 0.640 |
| CFSS | 3.5 (1.0 – 5.7) | 1.7 (0.75 – 6.5) | 3.5 (1.0 – 5.5) | 0.626 |
| Tonometria | 16 (13 – 18.2) | 16.0 (13 – 18) | 14.5 (12 – 18.5) | 0.780 |

O teste de Mann Whitney foi realizado para variáveis contínuas (idade e escalas), enquanto o teste qui-quadrado com correção de continuidade de Yates foi realizado para todas as outras variáveis. Escala de atividade clínica (CAS). Tempo de ruptura do filme lacrimal (TBUT). Escala de coloração de fluoresceína da córnea (CFSS). Questionário de doença da superfície ocular (OSDI). MRD1: distância margem-reflexo 1. MRD2: distância margem-reflexo 2. MRDT: MRD1 + MRD2 (fissura palpebral)

Todos os pacientes do estudo tiveram, pelo menos, um dos testes diagnósticos positivo, caracterizando a presença do olho seco na totalidade da amostra. Em relação ao questionário OSDI, 15 (51,72%) pacientes apresentaram pontuação caracterizando olho seco (maior ou igual a 20). Entretanto, os pacientes com a doença clinicamente inativa apresentaram média de valores de pontuação 24 (6-28), superior à daqueles que estavam em atividade clínica da doença e apresentavam gravidade maior, com pontuação média de 12 (3,7-22,7). Dentre os pacientes com OSDI caracterizando olho seco, os sintomas oculares mais prevalentes foram lacrimejamento ($p=0,015$) e baixa acuidade visual ($p=0,041$), em 73,3% (11) dos pacientes (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A OG é uma doença potencialmente ameaçadora à quantidade e qualidade da visão, que geralmente leva à incapacidade funcional e ao comprometimento social do paciente. O processo inflamatório e congestivo na órbita leva ao edema dos tecidos moles, retração palpebral, proptose e estrabismo associados à oftalmopatia. Essas alterações geralmente resultam em lacrimejamento e ceratopatia por exposição da córnea, limitações da motilidade ocular e diplopia por envolvimento da musculatura extraocular, redução da acuidade visual por ceratopatia ou compressão do nervo óptico e desfiguração física como consequência de estrabismo evidente, proptose e alterações dos tecidos moles. Apesar da possibilidade de intervenção médica ou cirúrgica no tratamento da oftalmopatia, a doença causa desfiguração física permanente e incapacidade funcional que impactam negativamente o bem-estar psicossocial e a qualidade de vida do paciente. Embora a disfunção hormonal tireoidiana, que frequentemente acompanha essa doença, possa ser tratada satisfatoriamente, a oftalmopatia é mais difícil de tratar e suas sequelas, muitas vezes, tornam o paciente funcional e socialmente incapacitado.

Embora os sinais da oftalmopatia de Graves possam ser medidos no exame oftalmológico e quantificados através de testes objetivos, não se sabe como cada parâmetro afeta as atividades diárias ou a função psicossocial. As alterações na acuidade visual e a gravidade da proptose, do estrabismo e da retração palpebral podem ser medidas objetivamente, mas o grau em que afetam a sensação de bem-estar do paciente, em parte ou como

um todo, não foi definido e só recentemente começou a ser estudado.

Queixas de dor ocular são frequentes em pacientes com doença de Graves quando questionados, mas essa informação, muitas vezes, não é fornecida pelo paciente espontaneamente. A dor pode acompanhar ceratite de exposição significativa ou olho seco associado ao mau posicionamento da pálpebra, ou assumir uma qualidade de pressão devido a edema periorbital, aumento da musculatura extraocular ou aumento do volume de gordura orbital associado à proptose.

Foram desenvolvidos escores de gravidade da OG com base em dados clínicos objetivos, que tentam medir a gravidade clínica da doença.

Na oftalmopatia de Graves, a atividade clínica da doença possui uma relação direta e tangível com o bem-estar do paciente, relacionado especificamente à visão, podendo afetar mais amplamente o estado emocional.

O OSDI pode ser útil para avaliar o efeito contínuo da doença nas atividades da vida diária e na função psicossocial, bem como os resultados da intervenção médica e cirúrgica.

A média de idade dos participantes e o predomínio do sexo feminino foram semelhantes aos de outros estudos na literatura. Em relação à sintomatologia, a maioria dos pacientes com OG apresentava algum sintoma associado à DED, sendo a sensação de corpo estranho, fotofobia e visão turva os sintomas mais prevalentes, corroborando o fato de essa ser a principal causa de desconforto ocular nos pacientes com OG, interferindo diretamente em sua qualidade de vida. As medidas da exoftalmometria (proptose) e DMR1 (retração palpebral), com valores maiores nos pacientes em atividade inflamatória, estão de acordo com as manifestações clínicas de atividade, pois esses são os principais sinais da doença, que normalmente se exacerbam durante essa fase.

A maioria dos entrevistados relatou limitação nas atividades diárias, como andar na rua, dirigir, assistir à televisão e ler, além de autoconfiança prejudicada devido a mudanças na aparência.

Este estudo, assim como outros anteriores, não apresentou significância estatística entre os escores de qualidade de vida e a gravidade clínica e a atividade de GO; isso pode ser explicado pelo fato de a qualidade de vida ser uma medida subjetiva das experiências dos pacientes, que é distinta das medidas objetivas clínicas^{21,22}. Outros

estudos sobre doenças crônicas também apresentaram resultados fracos na correlação entre as medidas clínicas e as avaliações de qualidade de vida²⁵⁻²⁸.

O OSDI ≥ 20 foi associado a lacrimejamento e baixa acuidade visual, com significância estatística. Esses são alguns dos sintomas mais frequentemente relatados pelos pacientes com DED e OG. Esse questionário leva em consideração o impacto dos sintomas associados à DED na qualidade de vida dos pacientes e a maioria dos pacientes da amostra (55,17%) apresentaram pontuação caracterizando olho seco moderado ou grave.

O achado da pontuação média do OSDI superior em pacientes na fase inflamatória e com maior gravidade da doença é condizente com o estudo de Mohsen *et al.*²⁹ (2018), no qual foi encontrado o escore OSDI médio de pacientes com OG moderada a grave de 27,1 pontos, valor semelhante ao de nosso estudo. Isso significa que a gravidade do DED subjetivo pode ser diferente em pacientes com gravidade diferente de OG, o que deve ser levado em consideração em estudos futuros.

CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo analisar impacto subjetivo do olho seco e dos danos à superfície ocular em pacientes com OG, tentando elucidar possíveis associações clínico-patológicas e contribuir, para a terapia e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Foi observado um impacto significativo na qualidade de vida da amostra, sugerindo que algumas pessoas se adaptam com sucesso para viver com OG, mas, em outras, principalmente as portadoras de OG-DED, o impacto subjetivo é extremo. A alta proporção de pacientes com depressão e ansiedade clínicas potencialmente diagnosticáveis deve ser motivo de preocupação para os médicos e destaca a necessidade de suporte psicossocial adicional para os pacientes. Além de realizar o exame oftalmológico no atendimento de pacientes com oftalmopatia de Graves, os envolvidos em seu atendimento poderão melhorar seu manejo ao compreender os importantes efeitos OG na qualidade de vida. O OSDI é um questionário curto, simples e autoaplicável que pode ser usado em um ambiente clínico para avaliar esse importante aspecto da doença.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Helton Estrela Ramos, orientador do mestrado, pela prestimosidade nas observações e direcionamentos dados durante todo o período do estudo e Fabyan Esberard de Lima Beltrão, pelas contribuições nas análises estatísticas e planilhas.

REFERÊNCIAS

1. Smith TJ, Hegedus L. Grave's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-65.

2. Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol.* 1983;61(1):108-1.

3. Khurana AK, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhotra KC. Tear film profile in Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol.* 1992;70(3):346-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1992.tb08576.x>

4. DEWS. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.

5. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Köhler K, Esser J, Krüger C, *et al.* Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(3 Pt 1):291-7. doi: [10.1111/j.1395-3907.2004.00268.x](https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00268.x)

6. Huang D, Luo Q, Yang H, Mao Y. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):4935-43. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13704>

7. Villani E, Viola F, Sala R, Salvi M, Mapelli C, Currò N, *et al.* Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4574-8. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5380>

8. Selter, JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:57-62.

9. Sun R, Zhou HF, Fan XQ. Ocular surface changes in Graves' Ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(4):616-21.

10. Alves M, Sol Reinach P, Paula JS, Cruz AAV, Bachellet L, Faustino J *et al.* Comparison of diagnostic tests in distinct well-defined conditions related to dry eye disease. *PLoS One.* 2014;9(5):e97921. doi: [10.1371/journal.pone.0097921](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097921)

11. McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2012;57(4):293-316.

12. Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease. *Orbit.* 2013;32(2):87-90.

13. Prigol AM, Tenorio MB, Matschinske R, Gehlen ML, Skare T. [Translation and validation of ocular surface disease index to Portuguese]. *Arq Bras Oftalmol.* 2012;75: 24-8. doi: [10.1590/S0004-27492012000100005](https://doi.org/10.1590/S0004-27492012000100005)

14. Paharia N, Agrawal N, Agrawal S. Clinicopathological Evaluation of Dry eyes and Ocular surface in Newly diagnosed patients of Hyperthyroidism and Hypothyroidism and its Comparison to Healthy Subjects. 2022. doi: [10.7759/cureus.23890](https://doi.org/10.7759/cureus.23890)

15. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug;185(4):G43-G67. doi: [10.1530/EJE-21-0479](https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479)

16. Dana R, Bradley J L, Guerin A, Pivneva I, Evans AM, Stillman, IÖ. Comorbidities and prescribed medications in patients with or without dry eye disease: a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2019;98:181-92. doi: [10.1016/j.ajo.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.10.001)

17. Kashkouli MB, Alemzadeh SA, Aghaei H, Pakdel F, Abdolalizadeh P, Ghazizadeh M, *et al.* Subjective versus objective dry eye disease in patients with moderate-severe thyroid eye disease. *Ocul Surf.* 2018;16(4):458-62. doi: [10.1016/j.jtos.2018.07.003](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.07.003)

18. Yılmaz Tuğ̃an B, Özkan B. Evaluation of Meibomian Gland Loss and Ocular Surface Changes in Patients with Mild and Moderate-to-Severe Graves Ophthalmopathy. *Semin Ophthalmol.* 2021;1-6.
19. Schiffman RM. Confiabilidade e validade do índice de doenças da superfície ocular. *Arq Oftalmol.* 2000;118(5):615-21.
20. Lo C, Yang M, Rootman D. Natural history of inflammatory and non-inflammatory dry eye in thyroid eye disease. *Orbit* 2021;40(5):389-93.
21. Grubbs JR, Tolleson-Rinehart S, Huynh K, Davis RM. Uma revisão das medidas de qualidade de vida em questionários de olho seco. *Córnea.* 2014;33(2):215-8.
22. Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:368-411.
23. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. *Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly reduced: measurement by the medical outcomes study instrument.* *Thyroid.* 1997;7:885-9.
24. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. *Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL.* *Br J Ophthalmol.* 1998;82(2):773-9. doi: 10.1136/bjo.82.7.773
25. Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH, Wagenaar M, Perry-Keene DA. Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:75-8. doi: 10.1136/bjo.88.1.75
26. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: visa versus Eugogo classification, assessment, and Management. *J Ophthalmol.* 2015; 1-16.
27. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006;22(5):319-24.
28. Rana SH, Sruti S, Akella SS, Clabeaux CE, Skurski ZP, Aakalu VK. Ocular surface disease in thyroid eye disease: a narrative review. *Ocul Surf.* 2022;24:67-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.02.001>.
29. Mohsen BK, Sayyed AA, Hossein A, Farzad P, Parya A, Mahya G, et al. Subjective versus objective dry eye disease in patients with moderate-severe thyroid eye disease. *Ocul Surf.* 2018;16(4):458-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.07.003>.

Submetido em: 10/11/2023

Aceito em:18/11/2023