

# Referenciação Precoce de Doentes com Orbitopatia Tiroideia – A Importância da Mudança de Paradigma

Rita Silva<sup>1</sup>; Mara Ferreira<sup>2</sup>; João Cabral<sup>2</sup>; Francisco Rosário<sup>3</sup>; Jorge Oliveira<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Oftalmologia do Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

<sup>2</sup> Serviço de Oftalmologia, Hospital da Luz

<sup>3</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital da Luz

<sup>4</sup> Departamento de Estatística, Universidade Lusófona

## RESUMO

**Introdução:** Na Doença de Graves (DG), o diagnóstico precoce da Orbitopatia Tiroideia (OT) é fundamental para que se possa evitar as graves sequelas físicas e psicológicas de uma OT não tratada.

Este estudo teve como objetivo avaliar os resultados da articulação precoce entre as áreas especializadas de Endocrinologia e Oftalmologia, na consulta de Olho-Tiroideia.

**Material e Métodos:** Avaliação retrospectiva de 10 anos dos resultados da articulação feita para a consulta de Orbitopatia tiroideia do Hospital da Luz, antes e depois da criação de um protocolo de referenciação precoce, instituído em 2014. Os doentes seguidos em consulta foram caracterizados com base em 2 grupos de estudo: **grupo 1** de referenciação precoce, com <1 Ano (A) de diagnóstico de Doença de Graves (DG), vs o **grupo 2** com >1A de diagnóstico de DG. A atividade da OT foi avaliada através do Clinical Activity Score (CAS). A análise estatística dos dados foi realizada em SPSS (versão 21).

**Resultados e Discussão:** Entre 2008 e 2018, foram observados 391 doentes na consulta de especialidade (Grupo 1:2 – 201:190), sendo 48 anos a idade média e 81% de doentes do sexo feminino. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação às queixas oftálmicas nos dois grupos (Grupo 1:2 – 113:128;  $p > 0,05$ ). Em relação à atividade da doença, os resultados foram  $CAS < 3 = 82\%$  e  $CAS \geq 3 = 18\%$  no grupo 1, e  $CAS < 3 = 92\%$  e  $CAS \geq 3 = 8\%$  no grupo 2, com  $p > 0,05$ . O tabaco é relevante para o CAS apenas nos doentes do grupo 2 ( $p < 0,05$ ). O CAS mostrou-se maior nos doentes mais velhos  $p < 0,05$  (no total, mas a relação é mais forte nos doentes com referenciação precoce). O CAS também demonstra ser significativamente maior nos homens  $p < 0,05$  no grupo 1, mas não no grupo total de doentes. Em relação ao tratamento, foram encontradas diferenças entre os dois grupos de estudo ( $p < 0,05$ ), tendo sido instituído tratamento conservador em 54,2% vs 46,8% face aos 12,4% vs 7,3% de doentes tratados com pulsos de metilprednisolona (Grupo 1 vs 2).

**Conclusões:** A série estudada mostra as características de uma consulta com vasta experiência e inserida num hospital terciário com uma maior proporção de casos com mais atividade, do que a descrita na literatura. Na referenciação precoce a doença ativa é mais prevalente, sendo inferior o número de doentes sem doença ativa, mas a associação não é significativa. Na referenciação precoce há significativamente mais doentes enviados para corticoterapia por

pulsos. Com o protocolo de referenciação verificou-se que o CAS em doentes precocemente enviados é significativamente diferente em relação ao período prévio, no entanto mais semelhante ao descrito na literatura - são enviados mais doentes e não apenas os mais queixosos, o que permite diagnosticar e tratar mais cedo estes doentes. Assim concluímos que ao referenciar precocemente estes doentes melhoramos a qualidade de vida, diminuindo as sequelas de uma eventual OT em doentes com DG.

**Palavras-Chave:** orbitopatia tiroideia, doença de Graves, protocolo, referenciação precoce, consulta olho-tiroideia

---

## INTRODUÇÃO

A Orbitopatia Tiroideia (OT) é uma doença inflamatória orbitária que ocorre em associação com doença auto-imune da tiróide. Originalmente, a OT estava estritamente associada a Doença de Graves (DG), embora atualmente se reconheça também a associação com Tiroidite de Hashimoto ou com doentes eutiroideus, sem história de patologia prévia.<sup>1,2</sup>

A doença atinge principalmente mulheres jovens ou de meia idade.<sup>3</sup> As manifestações clínicas variam consideravelmente de doente para doente, designadamente em termos de atividade, gravidade e duração da doença. Essas incluem exoftalmia, retração palpebral, eritema e edema dos tecidos periorbitários, hiperemia e quemose conjuntival, entre outros.<sup>1</sup> Existe uma grande variabilidade descrita da percentagem dos doentes com DG que apresentam sintomas e sinais clínicos de OT, atendendo aos avanços do diagnóstico imagiológico. Embora a maioria apresente formas subclínicas ou ligeiras da doença, existe uma franja de doentes com doença mais grave, desfigurante e incapacitante, que ameaça a função visual.<sup>3</sup>

A OT ligeira é subdiagnosticada, frequentemente confundida com quadros de conjuntivite alérgica. Se não tratada, a OT é caracterizada por uma fase inicial de deterioração gradual entre 6-12 meses, seguida de melhoria progressiva com duração de 2-3 anos. Atrasos na identificação e tratamento apropriado compromete a qualidade de vida e integração social destes doentes, pedras basulares da terapêutica.<sup>4</sup>

De acordo com a literatura mais recente, ao longo dos tempos tem existido a tendência para uma menor frequência e menor gravidade da doença orbitária, em

doentes com DG. De forma semelhante, comparativamente ao passado, verifica-se OT com menor gravidade e maior frequência de casos inativos quando os doentes são encaminhados para centros de referência.<sup>5</sup> Esta tendência pode refletir o diagnóstico precoce, bem como a existência de estratégias terapêuticas mais eficazes por parte dos Endocrinologistas e Oftalmologistas, sem deixar de realçar a importância da referenciação precoce para centros especializados.<sup>1,5</sup>

O objetivo deste trabalho prende-se com a caracterização da população seguida em consulta de olho-tiroideia, comparando dois grupos de acordo com o tempo de diagnóstico de DG (<1 ano vs >1 ano), avaliando-se assim o efeito da instituição do protocolo de referenciação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Avaliação retrospectiva da consulta de OT do Hospital da Luz desde a sua instituição, em 2008, até Outubro de 2018. Foram analisados os resultados da articulação feita para a consulta de olho-tiroideia, antes e depois da criação de um protocolo de referenciação precoce, estabelecido em 2014. Todos os doentes com diagnóstico de DG foram incluídos.

Os doentes seguidos em consulta foram categorizados com base em 2 grupos de estudo: **grupo 1** - referenciação precoce, com < 1 Ano (A) de diagnóstico de DG vs **grupo 2** - referenciação tardia, > 1A de diagnóstico de DG. Determinaram-se as seguintes características clínicas: idade, sexo, sinais e sintomas, atividade, gravidade, hábitos tabágicos, origem de referenciação, tempo de diagnóstico, intervalo de tempo entre diagnóstico e consulta, e tratamento instituído.

A atividade da OT foi avaliada através do *Clinical Activity Score* (CAS), conforme a declaração de consenso do grupo europeu de OT (EUGOGO). Considera-se que os doentes com uma classificação de CAS  $\geq 3/7$  apresentam doença ativa e que doentes com CAS  $< 3/7$  apresentam doença inativa. Por outro lado, no que diz respeito ao grau de gravidade, a classificação foi realizada tendo em consideração o impacto da doença na vida do doente (EUGOGO).<sup>7</sup> A classificação dos doentes foi realizada por dois membros experientes e treinados da consulta de oftalmopatia tiroideia. O plano terapêutico é instituído de imediato após a primeira avaliação clínica.

A análise estatística dos dados, tendo em conta os dois grupos de estudo, foi realizada através do programa de análise estatística SPSS (Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.). As distribuições das variáveis em estudo foram exploradas através dos testes de normalidade Kolmogorov-Smirnov e através de uma análise visual aos gráficos de extremos e quartis para cada uma destas variáveis. As variáveis com distribuição normal foram analisadas com recurso a testes paramétricos, enquanto as variáveis cuja distribuição não passou no teste de normalidade foram analisadas com testes não-paramétricos. Os testes paramétricos utilizados consistiram no teste t de Student para comparações bivariadas e a ANOVA para comparações multivariadas. As alternativas não-paramétricas a estes testes consistiram no teste Mann-Whitney e no teste Kruskal-Wallis, respetivamente. As associações entre variáveis categoriais com escala ordinal ou nominal foram estudadas com recurso ao teste Qui-quadrado, enquanto as correlações para variáveis intervalares consistiram na correlação bivariada de Pearson (paramétrica) e a correlação bivariada de Spearman (não-paramétrica). As estatísticas descritivas basearam-se em médias e desvio padrão para as variáveis intervalares e frequências e percentagens para as variáveis categoriais. O nível de significância para inferência estatística foi definido para alfa 0.05.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a análise retrospectiva de 10 anos, entre 2008 e 2018, foram observados 391 doentes na consulta de especialidade. Após a categorização por grupos, foram selecionados 201 doentes no Grupo 1 (referenciação precoce, com  $<1A$  de diagnóstico de DG) comparando com 190 indivíduos no Grupo 2 (referenciação tardia,  $>1A$

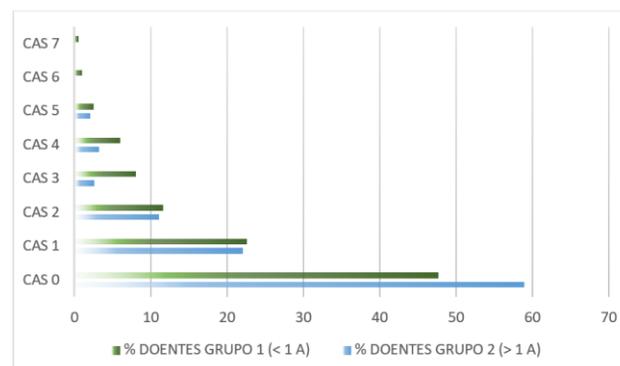
de diagnóstico de DG). Do total de doentes observados, 316 eram do sexo feminino (80,8%) e 75 do sexo masculino (19,2%). A idade média dos doentes foi de  $48,7 \pm 13,6$  anos (intervalo: 11 - 91 anos), sendo que a diferença de idade média entre grupos não foi estatisticamente significativa (grupo 1: 46,7 anos; grupo 2: 50,6 anos;  $p>0,05$ ). (Tabela 1)

|                              | Grupo 1 | Grupo 2 |
|------------------------------|---------|---------|
| <b>Total (n)</b>             | 201     | 190     |
| <b>Género F:M (n)</b>        | 180:21  | 154:36  |
| <b>Idade média (A)</b>       | 46,7    | 50,6    |
| <b>Hábitos tabágicos (n)</b> | 57      | 73      |

**Tabela 1** - Características demográficas da população em estudo, após categorização.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à presença de queixas oftálmicas nos dois grupos (Grupo 1:2 – 113:128;  $p>0,05$ ).

Em relação à atividade da doença, a maioria dos doentes apresentaram-se sem doença ativa (CAS  $<3/7$ ). A análise feita após categorização não revelou diferenças estatisticamente significativas em relação ao CAS (Grupo 1: 82% com doença inativa e 18 % com doença ativa; Grupo 2: 92% com doença inativa e 8 % com doença ativa;  $p>0,05$ ). No total dos doentes, o CAS mostrou-se mais elevado nos doentes com idade superior ( $r=0,131$ ;  $p<0,05$ ). No entanto, essa relação é ligeiramente mais forte nos doentes do grupo da referenciação precoce ( $r=0,150$ ,  $p<0,05$ ). O CAS demonstra ser significativamente maior nos indivíduos do sexo masculino do Grupo 1 ( $p<0,05$ ), no entanto essa relação não se verifica no grupo total de doentes. (Gráfico 1).



**Gráfico 1** - Gráfico representativo da atividade da OT, avaliada através do *Clinical Activity Score* (CAS), após categorização por grupos.

Tendo em consideração a gravidade da doença, observaram-se 52% sem gravidade (143 doentes), 36% com doença ligeira (99 doentes) e 13% com doença moderada-grave (34 doentes). Não existe associação significativa da gravidade entre os grupos de estudo (Grupo 1 vs 2;  $p > 0,05$ ). Não se verificou associação significativa da gravidade com a variável sexo. Todavia, existe uma associação significativa da variável gravidade com a presença de queixas oftálmicas - mais queixas oftálmicas associadas a maior gravidade ( $X^2(7)=16,494$ ;  $p < 0,05$ ). Existe ainda uma relação significativa da gravidade com intervalo de tempo entre data do diagnóstico e da consulta - quanto menor o intervalo de tempo, maior gravidade da doença ( $r_s = -0,127$ ;  $p < 0,05$ ). (Gráfico 2).

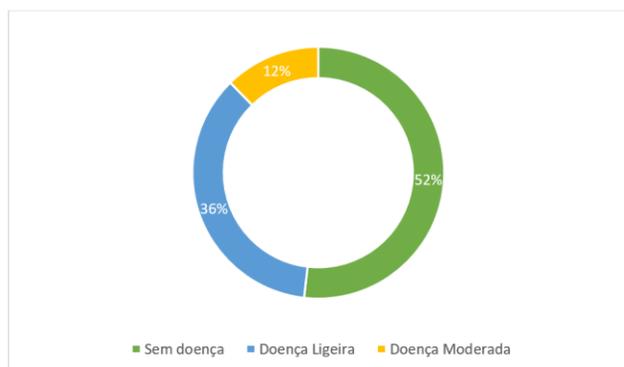


Gráfico 2 - Gráfico representativo da gravidade da OT.

No que diz respeito aos hábitos tabágicos, estes encontravam-se presentes em 28,4% dos doentes do Grupo 1 (57:201) face a 38,4% dos doentes do Grupo 2 (73:190). (Tabela 1) Verificou-se ainda que os hábitos tabágicos têm influência na atividade e gravidade da doença. O tabaco é relevante para o CAS nos doentes referenciados tardiamente ( $p < 0,05$ ); contudo essa relação não se verifica nos indivíduos do Grupo 1, referenciados precocemente. No total a relação é significativa entre tabaco e CAS ( $X^2(7)=14,177$ ;  $p < 0,05$ ). O tabaco condiciona ainda maior atividade de doença na 2ª observação no total ( $p < 0,05$ ). Existe ainda uma associação significativa da variável gravidade com o consumo de tabaco - mais consumo associado a maior gravidade ( $p < 0,05$ ).

Em relação ao tratamento, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de estudo ( $p < 0,05$ ). 54,2% dos doentes do Grupo 1 (109:201) e 46,8% do Grupo 2 (89:190) receberam

tratamento conservador. Dos doentes que foram tratados com pulsos de metilprednisolona, 12,4% diz respeito aos doentes do Grupo 1 (25:201), enquanto que 7,3% faz referência aos doentes do Grupo 2 (14:190). (Gráfico 3) Verificou-se uma associação significativa da gravidade nos doentes com doença activa com o tipo de tratamento – doença mais grave recebe tratamento com pulsos de metilprednisolona.

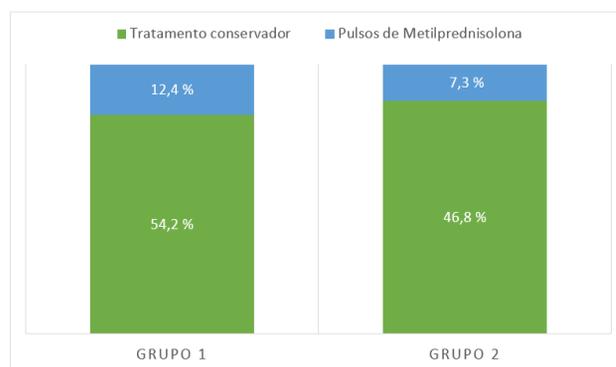


Gráfico 3 - Gráfico representativo das opções de tratamento, categorizado por grupos.

Relativamente à origem de referência para a consulta de olho-tiroideia, foram referenciados por Endocrinologia 165 doentes do Grupo 1 face aos 128 doentes do Grupo 2, diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Verifica-se ainda que a referência precoce é maior nesta especialidade em relação a outras origens de referência ( $p < 0,05$ ).

## CONCLUSÕES

O encaminhamento precoce para centros especializados é essencial, potenciando uma intervenção atempada, com evicção ou melhoria de certas manifestações clínicas crónicas, tais como exoftalmia, retração palpebral, estrabismo restritivo e neuropatia.<sup>4</sup>

A série estudada mostra as características de uma consulta com vasta experiência e inserida num hospital terciário com uma maior proporção de casos com mais atividade, do que a descrita na literatura.<sup>8</sup> Apresenta ainda dados demográficos relativamente paralelos a outros estudos análogos,<sup>6,8</sup> tais como idade média e prevalência de género. A prevalência de hábitos tabágicos é igualmente semelhante, sobretudo quando tomado como referência os dados do grupo 2.<sup>6</sup>

A associação com a idade e o sexo masculino é mais relevante no Grupo 1 de referenciação precoce, tal como descrito na literatura.<sup>8</sup> No Grupo 1, a doença ativa é mais prevalente, sendo inferior o número de doentes sem doença ativa, mas a associação não é significativa. Com o protocolo de referenciação para a consulta de oftalmologia, verificou-se que o CAS em doentes precocemente enviados é significativamente diferente em relação ao período prévio, no entanto mais semelhante ao descrito na literatura<sup>6,8</sup> - são enviados mais doentes e não apenas os mais queixosos, o que permite diagnosticar e tratar precocemente estes doentes. Verifica-se ainda que a referenciação precoce é maior na especialidade de Endocrinologia face a outras origens de referenciação, explicado também pela criação deste protocolo. Estes dados também sugerem que, embora o tabaco tenha influência na atividade e gravidade da doença, o tabaco é relevante não para o imediato da cascata inflamatória, mas para a sua perpetuação/resistência às medidas terapêuticas – reforçando a importância da cessação tabágica. Por fim, no grupo da referenciação precoce há significativamente mais doentes enviados para corticoterapia por pulsos.

Assim concluímos que ao referenciar precocemente estes doentes melhoramos a qualidade de vida, diminuindo as sequelas de uma eventual OT em doentes com DG.

## REFERENCIAS

1. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The Evaluation and Treatment of Graves Ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 2012; 96(2): 311–328.
2. EYEROUNDS
3. Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ* 2009; 338:b560 Ing E, Roy, H. Thyroid-Associated Orbitopathy. *Medscape*. 2019
4. Perros P, Dayan CM, Dickinson JA, Ezra D, Estcourt S et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clinical Medicine* 2015,15(2):173–8
5. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahalye GJ et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9–26
6. Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015;99:1531–1535.
7. Pina S, Azevedo AR, Pedrosa C, Santos C, Silva F et al. Orbitopatia Tiroideia: diferentes formas de apresentação, diferentes abordagens terapêuticas. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*, 2013; 37 (1):51-58
8. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L et al. Prevalence and Natural History of Graves' Orbitopathy in a Large Series of Patients With Newly Diagnosed Graves' Hyperthyroidism Seen at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 1443–1449

---

## CONTACT

Rita Silva  
Rua da Eira nº52 1º frente  
1495-050 Algés  
email: rita.s.silva089@gmail.com

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.  
Trabalho não publicado, cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia após publicação.