

TERAPIAS DE INTERVENÇÃO NA OFTALMOPATIA DE GRAVES: UMA REVISÃO SOBRE EFETIVIDADE E MECANISMOS

Eduarda Richardt de Carvalho¹, Isabela Facchin Bidoia², Antônio Vinicius Cabral Lopes³, Ana Carolina Munaro Coelho⁴, Bruna Schmidt Leal⁵, Vinicius Mercúrio Barrera⁶, Helena de Geus Ribeiro⁷, Juliana Cristina Mesti Duarte⁸.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1783-1797>

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 18 de Novembro de 2024

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A Oftalmopatia de Graves (OG) é uma patologia oftalmológica essencialmente autoimune, mas ainda não muito elucidada nas evidências científicas. Seu acometimento leva prejuízos oftalmológicos funcionais e estéticos, e o tratamento deve ser avaliado de acordo com os parâmetros de apresentação de cada paciente. Este artigo tem por objetivo realizar uma análise da literatura vigente sobre a efetividade e mecanismos envolvidos nas opções de tratamento para a oftalmopatia. Para isso realizou-se buscas nas bases Index Scielo, PubMed e BVS com os descritores buscadores “Oftalmopatia de Graves”, “Terapêutica”, “Tratamento biológico” e “Administração de caso”. Apenas textos disponíveis gratuitamente, publicados nos últimos 5 anos e redigidos nos idiomas inglês, português e espanhol foram selecionados. Com os critérios de inclusão e exclusão aplicados na estratégia de busca, 10 artigos foram elegidos para a composição da revisão bibliográfica. Dentre os achados, as terapias com glicocorticóides e imunobiológicos são as primeiras escolhas e também aquelas com melhor embasamento. Ademais, outras classes farmacológicas como as estatinas estão sendo avaliadas para o tratamento em questão. A modalidade cirúrgica apresentou poucas evidências, e é utilizada nos casos em que os fármacos falham. Conclui-se que a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é essencial na construção de terapias eficazes para o controle da doença. Ainda existem lacunas que impedem o estabelecimento de terapias fortemente consolidadas, além da falta de evidências a respeito das intervenções cirúrgicas. Espera-se que estudos futuros abordem tais lacunas evidenciadas na revisão.

Palavras-chave: Oftalmopatia de Graves, Terapêutica, Tratamento biológico, Administração de caso.

INTERVENTIONAL THERAPIES IN GRAVES OPHTHALMOPATHY: A REVIEW OF EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS

ABSTRACT

Graves' ophthalmopathy (GO) is an essentially autoimmune ophthalmologic pathology, but its scientific evidence has not yet fully elucidated. Its involvement leads to functional and aesthetic ophthalmologic impairments, and treatment should be assessed according to the presentation parameters of each patient. This article aims to analyze the current literature on the effectiveness and mechanisms involved in treatment options for ophthalmopathy. For this purpose, searches were carried out in the Index Scielo, PubMed and BVS databases using the search descriptors "Graves' ophthalmopathy", "Therapeutics", "Biological treatment" and "Case management". Only freely available texts, published in the last 5 years and written in English, Portuguese and Spanish were selected. With the inclusion and exclusion criteria applied in the search strategy, 10 articles were selected for the composition of the bibliographic review. Among the findings, glucocorticoid and immunobiological therapies are the first choices and also those with the best support. In addition, other pharmacological classes such as statins are being evaluated for the treatment in question. The surgical modality presented little evidence, and is used in cases where drugs fail. It is concluded that understanding the pathophysiological mechanisms is essential in the construction of effective therapies for the control of the disease. There are still gaps that prevent the establishment of strongly consolidated therapies, in addition to the lack of evidence regarding surgical interventions. It is expected that future studies will address such gaps highlighted in the review.

Keywords: Graves Ophthalmopathy, Therapeutics, Biological Treatment, Case Management.

Instituição afiliada – UNICESUMAR, UNICESUMAR, UNICESUMAR, UNICESUMAR, UNICESUMAR, UNICESUMAR,
Autor correspondente: *Eduarda Richardt de Carvalho* eduardacarvalho.23.01@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Oftalmopatia de Graves (OG) é uma patologia oftalmológica essencialmente autoimune, mas ainda não muito elucidada nas evidências científicas. Seu surgimento se concentra principalmente na terceira e quarta décadas de vida, e é mais frequente em mulheres (Ramos et al., 1997). A OG não é consequência exclusiva do hipertireoidismo, e pode ocorrer de maneira secundária a outras doenças tireoidianas como tireoidite de Hashimoto, carcinoma tireoidiano, além de outras desordens endócrinas (Bueno et al., 2008).

Atualmente existem diversos fatores de risco que podem contribuir não só para o aparecimento da OG, como também na evolução para uma forma mais agravada da doença. Entre os fatores, estão: tabagismo, predisposição genética, idade avançada, estresse e presença de anticorpos contra o receptor TSH, dentre outros (Rocha et al., 2018). É a intersecção dos fatores endógenos com os exógenos que contribui para a presença da OG nos indivíduos (Cançado et al., 2019).

O mecanismo fisiopatológico envolvido na autoimunidade, embora ainda incompreendido, reside fundamentalmente na presença de autoanticorpos produzidos contra os antígenos da tireóide e órbita ocular. Acredita-se que eles sejam órgão específico, e acarretam em infiltrados linfocitários que provocam as consequências imunológicas. Os anticorpos, quando presentes, produzem citocinas inflamatórias, que estimulam a produção de ácido hialurônico e glicosaminoglicanos. A concentração aumentada dos componentes de matriz extracelular causa aumento na carga osmótica e absorção de água nos tecidos do conteúdo orbital. Tudo isso acarreta no edema peri-orbital e dos músculos extraoculares, gerando a proptose palpebral evidenciada a olho nu (Che et al., 2021; Fang et al., 2021).

Clinicamente a doença pode se manifestar de maneiras variadas, uma vez que existe grande heterogeneidade nas apresentações e maneiras de evolução. O quadro clínico depende do grau de infiltração dos tecidos oculares. O paciente pode apresentar desde irritação ocular, alargamento dos músculos, proptose e hiperemia conjuntival, até condições mais graves como o aumento da pressão intra-orbital, compressão do nervo óptico, diplopia e perda visual (Bueno et al., 2008; Ramos et al., 1997).

O diagnóstico é feito pela associação da apresentação clínica do paciente com o



exames laboratoriais e de imagem. Na análise dos exames de imagem comumente são observadas anormalidades morfológicas na órbita, devido ao crescimento expansivo das estruturas oculares, além da avaliação do acometimento ou não do nervo óptico (Cançado et al., 2019; Rocha et al., 2018). Uma vez diagnosticada, a condição é classificada quanto ao grau de atividade e grau de gravidade. É necessário associar esses 2 parâmetros avaliados para a decisão da modalidade de tratamento a ser realizada (Faria, 2014).

É importante salientar que as alterações causam alterações estéticas chamativas e desagradáveis aos pacientes, impactando negativamente na qualidade de vida, e causando prejuízos sociais, psicológicos e laborais aos afetados (Faria, 2014). Isso reflete na importância do diagnóstico e tratamento adequado. Atualmente, as modalidades existentes de tratamento são limitadas pela falta de conhecimentos concretos sobre o mecanismo exato imunológico envolvido no surgimento da doença. Sendo assim, o objetivo do presente artigo é realizar uma análise da literatura vigente sobre a efetividade e mecanismos envolvidos nas opções de tratamento para a oftalmopatia.

METODOLOGIA

Optou-se pela realização de um estudo de caráter descritivo e qualitativo, do tipo revisão de literatura integrativa. A busca de evidências para serem revisadas se dispôs nas seguintes etapas: busca nas bases, triagem pelo título e resumo, triagem pela leitura na íntegra, coleta das informações relevantes para a construção da revisão e por fim, síntese dos achados e dissertação da revisão de literatura.

A estratégia de busca estabelecida se deu nas bases Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed (United States National Library of Medicine) a partir dos buscadores “Oftalmopatia de Graves”, “Terapêutica”, “Tratamento biológico” e “Administração de caso”. Os denominadores booleanos AND e OR foram aplicados para melhor cruzamento de dados. Como critérios de seleção utilizados nas ferramentas automáticas foram utilizados: dados associados, espécie humana, idioma inglês, português e espanhol. A delimitação temporal foi estabelecida entre os últimos 5 anos (2019 a 2024).

Após a aplicação dos critérios de exclusão automáticos a técnica de triagem foi



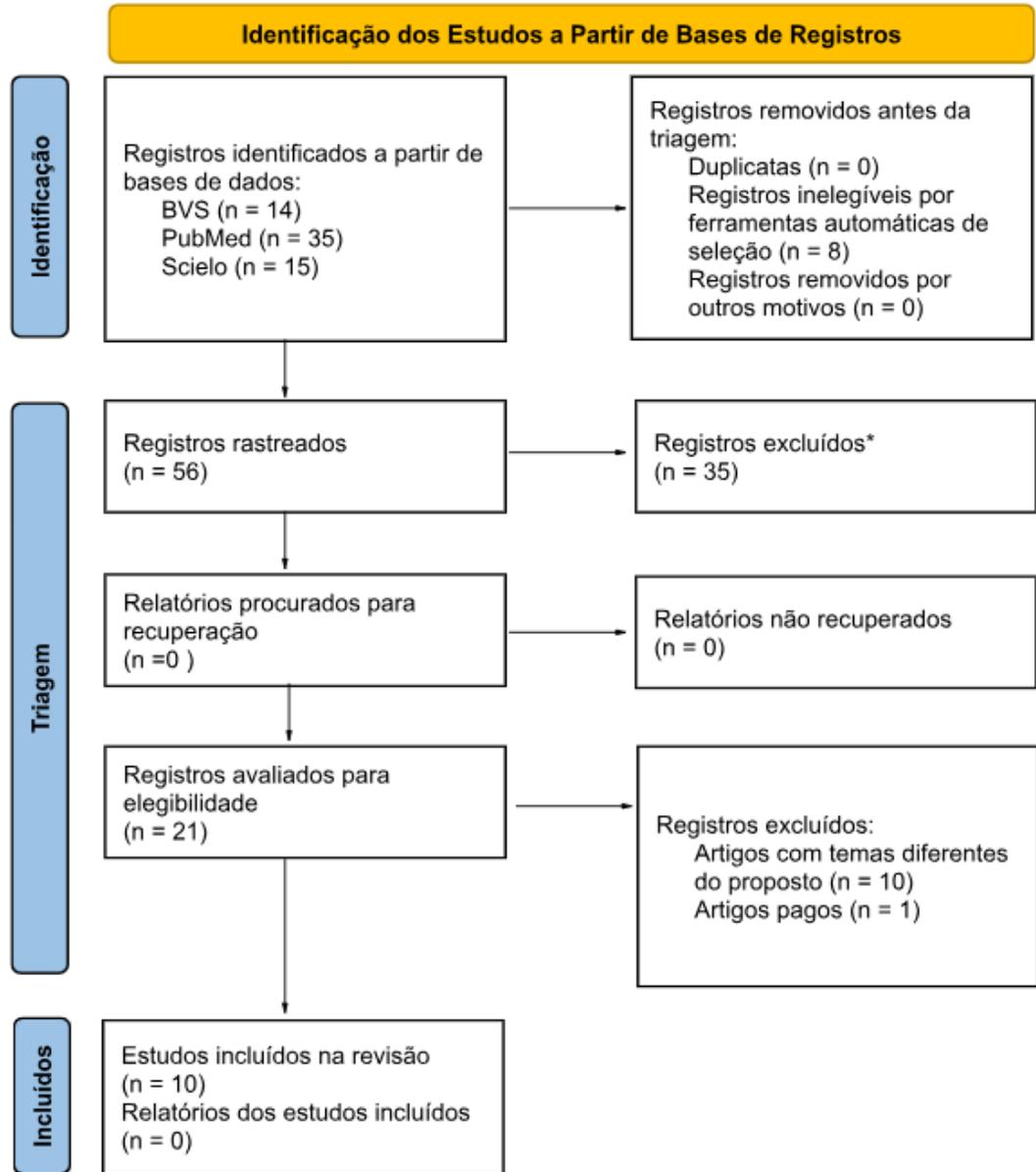
guiada pela pergunta norteadora: “Quais são as atuais terapias de intervenção da oftalmopatia de Graves?”. Primeiramente os títulos que não deixavam explícita a abordagem da terapêutica foram descartados. Em um segundo momento de análise, e após a leitura dos resumos, os textos que não respondiam a pergunta norteadora foram descartados. Além desses, as duplicatas foram também removidas. O escore Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) e o fluxograma PRISMA 2020 flow diagram serviram como base para a construção das triagens e seleção dos artigos.

O delineamento da coleta de informações contidas na publicações selecionadas se deu a partir da técnica de leitura exploratória das evidências e interpretação dos achados. O desenho dos artigos selecionados se deu a partir de uma tabela que sintetiza os principais dados de cada texto, sendo eles: autores, ano de publicação, título, objetivo, metodologia e conclusões.

RESULTADOS

A estratégia de busca resultou inicialmente em um total de 63 resultados, destes 14 eram da base BVS, 35 do Pubmed e os 15 restantes do Scielo. Não houveram duplicatas e 8 artigos foram excluídos por ferramentas automáticas de seleção. 45 artigos foram descartados por não condizerem com a temática proposta no presente estudo, e 1 artigo foi descartado por não estar disponível gratuitamente. Sendo assim, restaram 10 artigos elegidos para a composição da revisão. A figura 1 representa o fluxograma PRISMA utilizado como base para a seleção, e os motivos que justificam a exclusão dos respectivos trabalhos avaliados.

Figura 1. Fluxograma de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) mostrando triagem e trabalhos incluídos.



Fonte: Autores, 2024.

A Tabela 1 resume as principais informações de cada publicação elegida, distribuída em ordem cronológica, evidenciando as seguintes categorias: autores, ano de publicação, título, objetivo, metodologia e conclusões.

Tabela 1: Descrição dos artigos incluídos na revisão.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Douglas et al., 2020	Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease	Investigar a eficácia e a segurança do teprotumumab em comparação com placebo em pacientes com doença ocular da tireoide clinicamente ativa.	Ensaio randomizado	Entre os pacientes com doença ocular tireoidiana ativa, o teprotumumabe resultou em melhores resultados com relação à proptose, Pontuação de Atividade Clínica, diplopia e qualidade de vida do que o placebo; eventos adversos graves foram incomuns.
Wei et al., 2020	Simvastatin and ROCK Inhibitor Y-27632 Inhibit Myofibroblast Differentiation of Graves' Ophthalmopathy-Derived Orbital Fibroblasts via RhoA-Mediated ERK and p38 Signaling Pathways	Investigar os efeitos da sinvastatina e do inibidor ROCK Y-27632 na produção de α -SMA induzida por TGF- β 1 em fibroblastos orbitais GO cultivados.	Estudo experimental	O estudo forneceu evidências de que a sinvastatina e os inibidores de ROCK podem ser potenciais medicamentos terapêuticos para a prevenção e tratamento da fibrose orbital em GO.
Detiger et al., 2021	A pilot study on the use of prednisolone-encapsulated liposomes for the treatment of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with reduced systemic steroid exposure	Demonstrar que a prednisolona lipossomal PEGilada de longa circulação é uma terapia segura e eficaz em pacientes com orbitopatia de Graves ativa moderada a grave.	Estudo piloto aberto, de prova de conceito, multicêntrico.	Este estudo piloto mostrou um efeito positivo da prednisolona lipossomal PEGilada de longa circulação na Pontuação de Atividade Clínica em pacientes com orbitopatia de Graves moderada a grave, resultando em menos visitas ao hospital e possivelmente menos efeitos colaterais relacionados aos glicocorticoides.
Kahaly et al., 2021	Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease:	Avaliar sistematicamente a resposta agregada ao teprotumumabe dos dois	Revisão de literatura	O teprotumumab melhorou significativamente o curso clínico da doença ocular da



TERAPIAS DE INTERVENÇÃO NA OFTALMOPATIA DE GRAVES: UMA REVISÃO SOBRE EFETIVIDADE E COMPLICAÇÕES

Carvalho et. al.

	a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials	ensaios principais, concentrando-se especificamente nas respostas para os principais componentes de gravidade da doença ocular da tireoide, a saber, proptose e diplopia		tireoide em todos os subgrupos de pacientes examinados nos dois ensaios, com a maioria dos pacientes mantendo as respostas a longo prazo.
Lanzolla et al., 2021	Beneficial effect of low-dose radioiodine ablation for Graves' orbitopathy: results of a retrospective study	Investigar retrospectivamente se a TTA realizada com 15 mCi de radioiodo ainda mantém vantagens sobre Tx.	Estudo retrospectivo e randomizado	A vantagem da ablação total da tireoide parece ser uma resposta mais rápida para GO ao tratamento com ivGC. Estudos prospectivos e randomizados em um número maior de indivíduos são necessários para confirmar nossas descobertas.
Li et al., 2021	Comparative effectiveness of different treatment modalities for active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a systematic review and network meta-analysis	Avaliar a eficácia de diferentes modalidades de tratamento para GO ativo, moderado a grave.	Meta-análise	Devido ao número limitado de pacientes tratados com teprotumumabe e à falta de comparação com outras terapêuticas eficazes, o teprotumumabe pode não se tornar a terapia de primeira linha padrão para GO ativo, moderado a grave.
Ye et al., 2021	Efficacy and safety of tripterygium glycosides for active moderate to severe Graves' ophthalmopathy: a randomised, observer-masked,	Comparar a eficácia e tolerabilidade do TG com metilprednisolona intravenosa (MP IV) em pacientes com GO ativa moderada a grave.	Ensaio clínico randomizado	Comparado ao tratamento iv.MP, a terapia TG é mais eficaz e segura para pacientes com GO ativa moderada a grave.



	single-centre trial			
Xin et al., 2021	Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Teprotumumab, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor-Blocking Antibody, in Thyroid Eye Disease	Discutir a farmacocinética e o perfil de exposição-resposta para o teprotumumabe em pacientes com TED.	Estudo caso-controle	A farmacocinética do teprotumumabe foi bem caracterizada em pacientes com TED e, em geral, consistente com outros anticorpos IgG1. A eficácia foi consistente em toda a faixa de exposição com um perfil de segurança bem tolerado, apoiando o regime de dosagem atual para pacientes com TED.
Ugradar et al., 2022	Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab	Investigar o impacto diferencial do teprotumumab nas órbitas dos pacientes analisados.	Ensaio clínico.	Os achados deste estudo sugerem o impacto diferencial do teprotumumabe em órbitas clinicamente mais afetadas pela TED, sugerindo que o teprotumumabe reduz a assimetria.
Barlatay et al., 2023	Adverse effects associated with peribulbar injection of triamcinolone for the treatment of thyroid eye disease: a retrospective case series	Descrever os efeitos adversos locais e sistêmicos de injeções peribulbares de triamcinolona em pacientes com doença ocular da tireoide.	Estudo retrospectivo de uma série de casos	As injeções peribulbares de triamcinolona nas doenças oculares da tireoide têm uma taxa muito baixa de complicações, tanto locais quanto sistêmicas. São necessários estudos prospectivos para aprofundar este tópico.

Fonte: Autores, 2024.

DISCUSSÃO

A OG é desencadeada por complexas redes de eventos imunológicos que juntos promovem o edema orbital e a fibrose do tecido conjuntivo e músculos extraoculares.



Em virtude do envolvimento imunológico e a não elucidação completa de todas as vias envolvidas os tratamentos ainda são limitados, e poucos medicamentos são estabelecidos como linhas para tratamento da OG.

Dentre as modalidades de tratamento estabelecidas, existe o tratamento farmacológico e o cirúrgico. Dentre as medidas farmacológicas o que prevalece é o uso de glicocorticóides e terapia imunológica, e dentro disso existem os fármacos mais utilizados para esse tipo de tratamento. Além disso, a radioterapia orbital e a descompressão orbital são estratégias que podem ser adotadas, embora não sejam tão comuns quanto as outras abordagens previamente citadas. Por fim, a modalidade cirúrgica é uma opção, mas normalmente não é aplicada como terapia de primeira linha (Bartalay et al., 2023; Detiger et al., 2021; Kahaly et al., 2021; Li et al., 2021).

Para compreender os mecanismos envolvidos em cada tipo de tratamento, em especial a imunoterapia, é imprescindível compreender aspectos na patogênese por detrás de cada mecanismo de ação dos medicamentos atualmente habilitados para o tratamento da OG (Detiger et al., 2021; Li et al., 2021).

No que tange aos glicocorticóides, estes são fármacos que possuem efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, e podem ser utilizados como tratamento da OG na modalidade oral e intravenosa (Bartalay et al., 2023). Atualmente, essa classe ocupa a posição de primeira escolha de medicamentos devido a eficácia bem estabelecida, além de possuírem embasamento clínico a longo prazo (Detiger et al., 2021; Li et al., 2021).

A Prednisolona lipossomal PEGliada de longa circulação (LCLP) foi analisada em um estudo piloto aberto de Detiger et al., 2021, e os resultados indicaram que essa terapia é segura e eficaz nos casos de OG ativa moderada a grave. O estudo acompanhou dez pacientes por um período de doze meses, e a resposta foi definida de acordo com o escore de avaliação do grau de atividade da doença. A análise em questão concluiu que o LCLP trouxe resultados positivos para os pacientes, podendo este se tornar uma nova terapia promissora na patologia em questão (Detiger et al., 2021).

Ainda inserida na classe dos glicocorticóides, a metilprednisoona intravenosa (MP IV) é uma estratégia recomendada também para o manejo de casos de OG, e é aplicada por 12 semanas com uma dose cumulativa (Detiger et al., 2021). Em um estudo de Ye et al., 2021, o uso de MP IV foi relacionado com o dos glicosídeos de tripterígio

(GT), ambos com funções anti-inflamatórias e imunossupressoras que são úteis para controlar a fisiopatologia adjacente a oftalmopatia. As duas terapêuticas foram associadas a boa segurança e tolerabilidade, mas dados novos trazidos pelo estudo sugeriram que os pacientes podem ser efetivamente tratados com os glicosídeos de tripterígio sem prejuízos nos efeitos desejados e com taxas de resposta clínicas maiores. Isso porque o GT possui a capacidade de inibir a transcrição da ciclooxigenase-2, reduzindo produção de prostaglandina E2 e apresentando um efeito analgésico direto (Ye et al., 2021).

Apesar da grande utilização dessas medicações é necessário também trazer em pauta que seu uso não é apenas benéfico, e pode trazer consigo efeitos indesejados. Os efeitos colaterais observados na utilização de glicocorticóides em altas doses podem incluir osteoporose, diabetes mellitus, psicose, depressão e toxicidade hepática. Por isso, é necessário adaptar a dose utilizada de acordo com os parâmetros de gravidade observados em cada paciente, dispondo dos benefícios da terapêutica singular para cada paciente (Detiger et al., 2021).

Seguindo adiante para uma outra linha de terapia, os imunobiológicos estão se tornando cada vez mais evidentes como tratamento para OG, em virtude da sua intrínseca relação com a imunidade. Atualmente o medicamento mais conhecido e utilizado é o teprotumumabe, um anticorpo monoclonal específico para o receptor do fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1) (Douglas et al., 2020). O fármaco é administrado como uma infusão intravenosa a cada 3 semanas, possui alta eficácia, bom perfil de segurança e tolerabilidade e é um anticorpo totalmente humano. Ao realizar o bloqueio da sinalização mediada pelo IGF-1, o fármaco bloqueia também a sequência de respostas patológicas envolvidas na OG (Xin et al., 2021).

Em adição, o anticorpo em questão pode auxiliar também nos casos de apresentação assimétrica da OG, o que mostra seu amplo espectro de ação de acordo com os graus variados da doença. Ugradar et al., 2022 afirmam que o teprotumumabe possui uma repercussão adicional nas órbitas que são mais afetadas, reduzindo a assimétrica e podendo abrandar a necessidade de intervenções cirúrgicas (Ugradar et al., 2022). Paralelamente a isso, Kahaly et al., 2021 demonstraram que o medicamento melhora o curso da doença nos diferentes subgrupos de pacientes separados pelos



níveis de gravidade e atividade da doença, o que indica seus efeitos amplos e o perfil positivo da utilização do anticorpo (Kahaly et al., 2021).

Em uma meta-análise de Li et al., 2021, os efeitos de diferentes modalidades de tratamento para OG foram avaliados, e como desfecho primário o estudo estimou que o fármaco teprotumumabe foi a modalidade mais eficaz e com menores efeitos adversos, assumindo que tal medicamento tem uma boa capacidade de modificar ou minimizar o curso de evolução da doença, evitando intervenções cirúrgicas. Dados adicionais fornecidos evidenciaram também a eficácia dos glicocorticóides intravenosos e orais como boas escolhas para tratamento de OG ativa de moderada a grave, isso porque são muito eficazes nas alterações do tecido mole e inflamação local (Li et al., 2021).

Uma outra classe medicamentosa que está sendo avaliada para uso em casos de OG são as estatinas, em especial o fármaco sinvastatina. Estatinas são usualmente utilizadas na redução de colesterol sérico e prevenção de doenças cardiovasculares, mas podem estar envolvidas nas vias de patogênese da OG. Seu uso se justifica pelos efeitos antifibróticos exercidos no tecido orbital, que se torna assim devido a diferenciação de fibroblastos orbitais induzida pelo fator de crescimento- β (TGF- β). Em um estudo de Wei et al., 2020 realizado para avaliar o potencial terapêutico da sinvastatina na OG, sugeriu-se que o fármaco possui a capacidade de inibir a diferenciação do miofibroblasto induzida pelo TGF- β , através da inibição da via RhoA/ROCK, que atua contribuindo para mitigar esse processo de remodelação e fibrose do tecido conjuntivo orbital (Wei et al., 2020).

Por fim, a modalidade cirúrgica diz respeito principalmente a descompressão orbital ou cirurgia dos músculos oculares. Nenhum dos artigos incluídos na revisão abordou tais modalidades de tratamento, o que evidencia uma lacuna a respeito dessas terapias. No entanto, uma terapia relacionada ao controle da doença de base da OG foi exposta em um estudo de Lanzolla et al., 2021, no qual o efeito da ablação com radioiodo em baixa dose foi avaliado. Tal medida consiste na tireoidectomia seguida por 30 mCi de radioiodo, que demonstrou vantagem por apresentar uma resposta mais rápida do que os tratamentos farmacológicos (Lanzolla et al., 2021).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das evidências encontradas fica claro que conhecer melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da oftalmopatia de Graves é essencial, uma vez que eles são o elo central para o desenvolvimento de terapias eficazes no controle da doença. A falta de publicações acerca da temática demonstra uma lacuna que precisa ser preenchida a fim de melhores linhas terapêuticas que possam ser comparadas e analisadas a longo prazo no manejo dos pacientes com OG. Espera-se que a partir desse estudo outros sejam realizados com o objetivo de sanar tais lacunas e promover melhores qualidades de vida para os pacientes acometidos com a oftalmopatia.

REFERÊNCIAS

BARLATAY, J. M. G., et al. Adverse effects associated with peribulbar injection of triamcinolone for the treatment of thyroid eye disease: a retrospective case series. Arq. Bras. Oftalmol., v. 86, n. 5, e20230063. 2023. DOI: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20230063>.

BUENO, M. A. C., et al. Oftalmopatia na doença de Graves: revisão da literatura e correção de deformidade iatrogênica. Rev. Bra. Cir. Plást., v. 23, n. 3, p. 220-225. 2008. Disponível em: <https://www.rbc.org.br/Content/imagebank/pdf/23-03-16.pdf>. Acesso em: 12 out. 2024.

CANÇADO, T. S. B., et al. Prevenção da oftalmopatia de Graves: quem deve ser tratado e qual a dose? Revista Médica de Minas Gerais, v. 29, e. 2028. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20190019>.

CHEN, Z., et al. Leptin receptor is a key gene involved in the immunopathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. J Cell Mol Med, v. 25, n. 12, p. 5799-5810. Mai. 2021. DOI: [10.1111/jcmm.16605](https://doi.org/10.1111/jcmm.16605).



DETIGER, S. E., et al. A pilot study on the use of prednisolone-encapsulated liposomes for the treatment of moderate-to-severe Graves' orbitopathy with reduced systemic steroid exposure. *Acta Ophthalmologica*, v. 99, n. 7, p. 797-804. DOI: <https://doi.org/10.1111/aos.14751>.

FANG, S., et al. Mechanisms that underly T Cell immunity in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 12, e. 648732. Abr. 2021. DOI: [10.3389/fendo.2021.648732](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.648732).

FARIA, M. T. Oftalmopatia de Graves e qualidade de vida após o tratamento (Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina). Universidade da Beira Interior, 2014. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/4837/1/3381_6778.pdf. Acesso em: 12 Out. 2024.

DOUGLAS, R. S., et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*, v. 382, n. 4, p. 341-352. Jan. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1910434.

KAHALY, G. J., et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v. 9, n. 6, p. 360-372. Jun. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00056-5).

LANZOLLA, G., et al. Beneficial effect of low-dose radioiodine ablation for Graves' orbitopathy: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest.*, v. 44, n. 12, p. 2575-2579. Abr. 2021. DOI: [10.1007/s40618-021-01544-1](https://doi.org/10.1007/s40618-021-01544-1).

LI, H., et al. Comparative effectiveness of different treatment modalities for active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*, v. 100, n. 6, p. e1189-e1198. Dez. 2021. DOI:



<https://doi.org/10.1111/aos.15074>.

RAMOS, A. R. B., et al. Alterações oftalmológicas na Doença de Graves: análise de 169 casos. Arq. Bra. Oftal., v. 60, n. 5. Out. 1997. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.19970036>.

ROCHA, A. S., et al. Aspectos radiológicos na avaliação da Oftalmopatia de Graves: uma revisão de literatura. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v. 7, n. 2, p. 236-244. Ago. 2018. Disponível em: file:///C:/Users/adv_c/Downloads/8988-Texto%20do%20artigo-45634-3-10-20211104.pdf. Acesso em: 12 Out. 2024.

UGRADAR, S., et al. Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab. Br J Ophthalmol., v. 106, n. 6, p. 755-759. Jun. 2022. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2020-318314](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318314).

WEI, Y. H., et al. Simvastatin and ROCK Inhibitor Y-27632 Inhibit Myofibroblast Differentiation of Graves' Ophthalmopathy-Derived Orbital Fibroblasts via RhoA-Mediated ERK and p38 Signaling Pathways. Front Endocrinol (Lausanne), v. 11, 607968. Fev. 2020. DOI: [10.3389/fendo.2020.607968](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.607968).

YE, X., et al. Efficacy and safety of tripterygium glycosides for active moderate to severe Graves' ophthalmopathy: a randomised, observer-masked, single-centre trial. Eur J Endocrinol, v. 184, n. 2, p. 277-287. Fev. 2021. DOI: [10.1530/EJE-20-0857](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0857).

XIN, Y., et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Teprotumumab, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor-Blocking Antibody, in Thyroid Eye Disease. Clin Pharmacokinet., v. 60, n. 8, p. 1029-1040. Mar. 2021. DOI: [10.1007/s40262-021-01003-3](https://doi.org/10.1007/s40262-021-01003-3).