

CRISTIANE DE ALMEIDA LEITE

**Efeito da correção cirúrgica da exoftalmia na motilidade ocular
extrínseca de pacientes com orbitopatia de Graves:
comparação entre a descompressão orbitária inferomedial e a
descompressão orbitária balanceada das paredes medial e
lateral**

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

Programa de Oftalmologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Leite, Cristiane de Almeida

Efeito da correção cirúrgica da exoftalmia na motilidade ocular extrínseca de pacientes com orbitopatia de Graves : comparação entre a descompressão orbitária inferomedial e a descompressão orbitária balanceada das paredes medial e lateral / Cristiane de Almeida Leite. -- São Paulo, 2020.

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

Programa de Oftalmologia.

Orientador: Mario Luiz Ribeiro Monteiro.

Descritores: 1.Oftalmopatia de Graves
2.Descompressão cirúrgica 3.Estrabismo 4.Diplopia
5.Versões oculares 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-207/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Lidia e Murillo, que sem deixar de sonhar, ofereceram o melhor legado para as suas duas filhas: a educação. Amo vocês.

À minha amada irmã Fabiane, meu exemplo de ética e constante busca pela verdade, sem perder a leveza.

Ao meu amado marido Carlos, meu contraponto perfeito.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro, exemplo de busca pela excelência na pesquisa científica. A honra de ter sido sua orientanda é imensurável.

Ao Dr. Allan Christian Pieroni Gonçalves, por compartilhar conhecimentos e disponibilizar seu tempo durante todo o projeto de pesquisa.

À Dra. Mariza Polati, por me ensinar tudo.

À Dra. Jeane Chiang, exemplo de generosidade, e à Dra. Thaís de Sousa Pereira, exemplo de dedicação e trabalho árduo, pela parceria durante o projeto.

À Sra. Regina Ferreira de Almeida, pela amizade e dedicação incansáveis.

Aos pacientes, que possibilitaram o aprendizado e os resultados desse projeto.

À minha família e aos amigos de toda a vida, pelo apoio incondicional.

A todos os colegas e funcionários da Oftalmologia USP que contribuíram para a minha formação e para a realização desse projeto.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo : Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
3. REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1. Doença de Graves	12
3.2. Orbitopatia de Graves	17
3.3. Descompressão orbitária	25
3.4. Estrabismo na orbitopatia de Graves	33
3.5. Metodologias de avaliação das duções e versões	39
3.6. Qualidade de vida em pacientes com orbitopatia de Graves	43
4. MÉTODOS	48
4.1. Desenho do estudo	49
4.2. Amostra	49
4.3. Técnica cirúrgica	51
4.4. Avaliações oftalmológicas pré e pós-operatórias	52
4.5. Avaliação sensorial e motora da motilidade ocular extrínseca	53
4.6. Questionário de qualidade de vida	54
4.7. Documentação fotográfica e análise digital	55
4.8. Tomografia computadorizada das órbitas	57
4.9. Análise estatística	58
5. RESULTADOS	61

5.1. Dados demográficos e características clínicas	62
5.2. Exoftalmometria	63
5.3. Estrabismo e diplopia	64
5.4. Avaliação das versões	66
5.5. Tomografia computadorizada das órbitas	72
5.6. Questionário de qualidade de vida	73
6. DISCUSSÃO	74
6.1. Avaliação das versões na orbitopatia de Graves: correlação entre o método clínico qualitativo e o método fotográfico quantitativo	75
6.2. Alterações da motilidade ocular após a descompressão orbitária inferomedial e a descompressão balanceada das paredes lateral e medial na orbitopatia de Graves: um estudo comparativo prospectivo randomizado	78
6.3. Qualidade de vida	84
7. CONCLUSÕES	86
8. ANEXOS	89
9. REFERÊNCIAS	99
APÊNDICES	

LISTAS



LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA	análise de variância
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
DG	doença de Graves
DO	descompressão orbitária
DOB	descompressão orbitária balanceada das paredes medial e lateral
DOIM	descompressão orbitária das paredes inferior e medial
DP	dioptrias prismáticas
dp	desvio-padrão
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i>
GO-QoL	questionário de qualidade de vida para pacientes com orbitopatia de Graves
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
kV	quilovolt
mA	miliampère
mm	milímetros
n	tamanho da amostra (número de participantes)
NOD	neuropatia óptica distireoidiana
OG	orbitopatia de Graves
ρ	significância estatística
PPO	posição primária do olhar
RM	imagem por ressonância magnética

T3	triiodotironina
T4	tiroxina
TC	tomografia computadorizada
TRAb	anticorpo antirreceptor de TSH
TSH	hormônio estimulador da tireoide
TSHr	receptor de TSH
vs.	<i>versus</i>
°	graus
=	igual
>	maior
≥	maior ou igual
±	mais ou menos
<	menor
≤	menor ou igual
%	porcentagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotografias digitais das nove posições do olhar56

Figura 2 - A: Sobreposição de imagens semitransparentes da posição primária do olhar e da dextroversão para a avaliação quantitativa das versões (Photoshop®); **B:** Avaliação da dextroversão, com medidas feitas através do programa ImageJ®. No olho direito, em abdução, é feita a medida da distância entre a região medial dos limbos das fotos sobrepostas. No olho esquerdo, em adução, a distância é medida entre a região lateral dos limbos57

Figura 3 - Tomografia computadorizada das órbitas (corte coronal 9 mm posterior à rima orbitária lateral) com medida das áreas delimitadas dos músculos retos58

Figura 4 - Representação gráfica da concordância entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas nas oito posições secundárias e terciárias do olhar em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis demográficas e clínicas de uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves submetidos à descompressão orbitária62

Tabela 2 - Exoftalmometria de Hertel: comparação entre os dois grupos de estudo (DOIM vs. DOB) no pré-operatório e após 6 meses da descompressão orbitária63

Tabela 3 - Prevalência e incidência de estrabismo e diplopia em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves submetidos à descompressão orbitária65

Tabela 4 - Concordância na avaliação das versões entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas em cinco posições do olhar (abdução, adução, elevação em abdução, elevação e elevação em adução) em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves67

Tabela 5 - Concordância na avaliação das versões entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas em três posições do olhar (abaixamento em abdução, abaixamento e abaixamento em adução) em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves68

Tabela 6 - Correlação entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas utilizadas para a avaliação das versões em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves69

Tabela 7 - Avaliação clínica qualitativa das versões no pré-operatório e após 1, 3 e 6 meses da descompressão orbitária em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves70

Tabela 8 - Avaliação fotográfica quantitativa das versões no pré-operatório e após 6 meses da descompressão orbitária em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves71

Tabela 9 - Comparação da pontuação do GO-QoL no pré-operatório e após 6 meses da descompressão orbitária em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves73

RESUMO



Leite, CA. *Efeito da correção cirúrgica da exoftalmia na motilidade ocular extrínseca de pacientes com orbitopatia de Graves: comparação entre a descompressão orbitária inferomedial e a descompressão orbitária balanceada das paredes medial e lateral* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Objetivo: Comparar os resultados cirúrgicos das técnicas de descompressão orbitária inferomedial (DOIM) e balanceada das paredes medial e lateral (DOB) em pacientes com orbitopatia de Graves (OG) na fase sequelar quanto à redução da exoftalmia e aos efeitos na motilidade ocular extrínseca e na qualidade de vida. **Métodos:** Quarenta e dois pacientes com OG na fase sequelar foram divididos aleatoriamente em dois grupos e submetidos a uma de duas técnicas de descompressão orbitária (DO): DOIM ou DOB. As avaliações pré e pós-operatórias incluíram: exoftalmometria de Hertel, avaliação sensorial e motora da motilidade ocular extrínseca, fotografias padronizadas nas nove posições do olhar, tomografia computadorizada (TC) das órbitas e um questionário validado de qualidade de vida (GO-QoL). As versões oculares foram avaliadas clinicamente de acordo com três categorias: normal, alteração moderada (-1 ou -2 de hipofunção) e alteração grave (-3 ou -4 de hipofunção). As fotografias nas nove posições do olhar foram utilizadas para medir o ângulo máximo de cada versão com o uso dos programas Photoshop® e ImageJ®. Avaliou-se a concordância entre os dois métodos (clínico qualitativo vs. fotográfico quantitativo) para classificar as versões oculares em normais ou anormais. Os resultados dos dois grupos foram comparados. **Resultados:** A diminuição da exoftalmia foi significativa em ambos os grupos ($p < 0,001$), mas maior nos pacientes submetidos à DOB ($p = 0,010$). Quanto à incidência de estrabismo no pós-operatório, esotropia foi observada em 11,1% dos pacientes submetidos à DOIM e 23,5% dos pacientes submetidos à DOB. A análise dos pacientes com estrabismo no pré-operatório mostrou aumento do ângulo do desvio em todos aqueles com esotropia, em média de $24 \pm 6,9$ (DOIM) e $12 \pm 8,8$ (DOB) dioptrias prismáticas. Houve forte concordância entre o método fotográfico quantitativo e o método clínico qualitativo de classificação das versões oculares, principalmente nas látero e supraversões, tipicamente afetadas na OG. As medidas quantitativas médias das versões foram significativamente diferentes para cada categoria clínica (normal, alteração moderada e alteração grave) em cinco posições do olhar: abdução, adução, elevação em abdução, elevação e elevação em adução ($p < 0,001$). Esse padrão não foi observado nas infraversões (abaixamento em abdução $p = 0,573$; abaixamento $p = 0,468$; abaixamento em adução $p = 0,268$). No grupo submetido à DOIM, a abdução e as supraversões pioraram na primeira ($p < 0,05$) e na terceira ($p < 0,05$) visitas pós-operatórias, mas retornaram aos padrões pré-operatórios em 6 meses. As versões não se modificaram no pós-operatório dos pacientes submetidos à DOB. A área pré-operatória do músculo reto medial medida pela TC foi um fator preditor de estrabismo no pós-operatório ($p = 0,023$). Houve aumento significativo do músculo reto medial no pós-operatório em ambos os grupos ($p < 0,001$). Restrições na elevação e abdução foram significativamente associadas ao aumento da área dos músculos retos inferior ($p = 0,007$) e medial ($p = 0,002$), respectivamente. Ambas as técnicas de DO não aumentaram a pontuação do GO-QoL na subescala de

funcionamento visual (DOIM $p=0,362$; DOB $p=0,727$). Por outro lado, houve melhora significativa da pontuação na subescala de aparência física, nos pacientes submetidos à DOB ($p=0,006$). **Conclusões:** A DOIM é tão segura quanto a DOB em relação ao risco de desenvolvimento de estrabismo no pós-operatório e é boa alternativa para pacientes que não requerem grande redução da exoftalmia. A DOB oferece maior redução da exoftalmia e recuperação pós-operatória mais suave quanto às alterações das versões nos primeiros meses pós-operatórios, além de adequar-se melhor para a reabilitação cosmético-funcional dos pacientes com OG, por pontuar mais na subescala de aparência física do GO-QoL. Pacientes com esotropia pré-operatória devem ser informados sobre o risco de piora do desvio e a possível necessidade de correção cirúrgica de estrabismo após a DO. Recomenda-se o uso de fotografias digitais para a avaliação das versões oculares devido a sua praticidade, adequação para o uso na telemedicina e facilidade de monitoramento durante o tratamento.

Descritores: Oftalmopatia de Graves; Descompressão cirúrgica; Estrabismo; Diplopia; Versões oculares; Qualidade de vida.

SUMMARY



Leite, CA. *Effect of surgical correction of exophthalmos on extrinsic ocular motility in patients with Graves' orbitopathy: comparison between inferior-medial wall orbital decompression and balanced medial plus lateral wall orbital decompression* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Purpose: To compare the surgical results of inferior-medial wall orbital decompression (IM-OD) and balanced medial plus lateral wall orbital decompression (ML-OD) in patients with Graves' orbitopathy (GO) in the inactive phase regarding exophthalmos reduction and the effects on ocular motility and quality of life. **Methods:** Forty-two patients with inactive GO were randomly divided into two groups and submitted to one of two orbital decompression (OD) techniques: IM-OD or ML-OD. Pre and postoperative assessments included Hertel's exophthalmometry, sensory and motor evaluation of extrinsic ocular motility, standardized photographs in the nine gaze positions, computed tomography (CT) of the orbits and a validated quality of life questionnaire (GO-QoL). The ocular versions were evaluated clinically according to three categories: normal, moderate alteration (-1 or -2 hypofunction) and severe alteration (-3 or -4 hypofunction). The photographs in the nine gaze positions were used to measure the maximum angle of each version using Photoshop® and ImageJ® softwares. The agreement between the two methods (qualitative clinical vs. quantitative photographic) was evaluated to classify the ocular versions as normal or abnormal. The results of the two groups were compared. **Results:** Exophthalmos reduction was statistically significant in both groups ($p < 0.001$), but greater in patients undergoing ML-OD ($p = 0.010$). New-onset esotropia occurred in 11.1% (IM-OD) and 23.5% (ML-OD). The mean increase in preoperative esotropia was 24 ± 6.9 (IM-OD) and 12 ± 8.8 (ML-OD) prism diopters. The agreement was strong between the quantitative photographic method and the qualitative clinical method of classifying ocular versions, especially in lateral and supraversions, which are typically affected in GO. The mean quantitative measurements of versions were significantly different for each clinical category (normal, moderate alteration and severe alteration) in the following five gaze positions: abduction, adduction, elevation in abduction, elevation, and elevation in adduction ($p < 0.001$). No such pattern was observed for the infraversions (depression in abduction $p = 0.573$; depression $p = 0.468$; depression in adduction $p = 0.268$). In the IM-OD group, abduction and supraversions worsened upon the first ($p < 0.05$) and third ($p < 0.05$) postoperative visits, but had been completely restored at 6 months. Versions did not change postoperatively with ML-OD. Preoperative CT-measured medial rectus muscle area predicted new-onset strabismus ($p = 0.023$). Significant postoperative medial rectus muscle enlargement occurred in both groups ($p < 0.001$). Restriction in elevation and abduction were significantly associated with enlarged inferior ($p = 0.007$) and medial rectus muscle area ($p = 0.002$). Both OD techniques did not increase the visual functioning subscale score on the GO-QoL (IM-OD $p = 0.362$; ML-OD $p = 0.727$), but, on the other hand, there was a statistically significant improvement in the appearance subscale score in patients undergoing ML-OD ($p = 0.006$). **Conclusions:** IM-OD is as safe as ML-OD with regard to new-onset strabismus and is a good alternative for patients not requiring large exophthalmos

reduction. ML-OD offers more significant exophthalmos reduction and a smoother postoperative recovery; in addition, scores better on the GO-QoL regarding appearance improvement, becoming a good option for the esthetic-functional rehabilitation of GO patients. Patients with preoperative esotropia should be informed about the risk of worsening the deviation and the need for surgical correction of strabismus after OD. Digital photography is recommended for the assessment of ocular versions due to its practicality, suitability for telemedicine applications and ease of monitoring during follow-up.

Descriptors: Graves ophthalmopathy; Decompression, surgical; Strabismus; Diplopia; Ocular versions; Quality of life.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG) é o distúrbio autoimune que se apresenta classicamente com hipertireoidismo, bócio e orbitopatia. É mais frequente em mulheres, na relação de 5:1, com incidência anual de aproximadamente 14:100.000 habitantes.¹ Pode ocorrer em qualquer idade, com maior incidência entre a quinta e a sexta décadas da vida.² A provável causa da DG é a presença de autoanticorpos que mimetizam a ação do hormônio estimulador da tireoide (TSH), ligando-se e ativando seu receptor (TSHr) e acarretando no quadro clínico acima descrito.³

A manifestação extratireoidiana mais frequente e típica da DG é a orbitopatia de Graves (OG), que acomete entre 25% a 50% dos pacientes.⁴ Embora os mecanismos patogênicos da OG ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que, além da tireoide, os tecidos orbitários também expressem o TSHr, alvo da reação autoimune observada na DG.⁵⁻⁷ O aparecimento do hipertireoidismo e da orbitopatia são geralmente simultâneos, mas pode haver diferença de 6 a 18 meses entre o surgimento desses achados clínicos.^{5, 8}

A patogênese da OG se relaciona a três fenômenos principais: inflamação dos tecidos moles orbitários, edema da musculatura ocular extrínseca e hiperplasia do tecido adiposo,⁵ ocorrendo de forma autolimitada e muito heterogênea.^{9, 10} Após essa fase ativa, que geralmente dura 12 a 36 meses, a OG torna-se inativa ou sequelar.¹¹⁻¹³ Na fase sequelar ocorre fibrose dos tecidos orbitários e da musculatura ocular, podendo surgir estrabismo restritivo.¹⁴

As manifestações clínicas da OG mais comumente observadas são: retração da pálpebra superior (90% dos pacientes), exoftalmia (30% a 60% dos

pacientes), sintomas relacionados à exposição ocular (olho seco, fotofobia, lacrimejamento excessivo e visão borrada), inflamação e congestão dos tecidos moles orbitários (sensação de pressão retro-ocular, hiperemia conjuntival, edema palpebral) e alterações da musculatura ocular extrínseca (estrabismo restritivo e diplopia).¹²

A maioria dos pacientes com OG têm acometimento leve a moderado dos tecidos orbitários;³ somente 3% a 5% dos pacientes têm OG grave, que pode evoluir com neuropatia óptica distireoidiana (NOD), com risco de perda visual irreversível.⁵ Os pacientes com maior risco de desenvolverem OG grave são os do sexo masculino, idosos, tabagistas e diabéticos.¹⁵

A tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (RM) são os principais exames complementares utilizados para a avaliação da musculatura ocular extrínseca na OG. Além da confirmação diagnóstica, esses exames permitem excluir doenças orbitárias coexistentes e auxiliam no planejamento cirúrgico.¹⁶

O tratamento da OG deve ser individualizado para cada paciente, com base nos achados de gravidade e atividade da doença.¹⁷

Na fase ativa, o eutireoidismo precisa ser restaurado¹⁸ e o tabagismo deve ser desestimulado, por ser o principal fator de risco modificável relacionado ao desenvolvimento da OG.¹⁹⁻²¹ Nos casos de OG moderada ou grave, opções terapêuticas são o tratamento imunossupressor com corticosteroides ou a radioterapia. Nos casos de OG grave com risco de perda visual por NOD que não respondam à corticoterapia, indica-se a descompressão orbitária com ênfase na parede medial profunda.¹²

Na fase sequelar, após pelo menos 6 meses de estabilidade do quadro clínico, inicia-se a reabilitação, que inclui diversos procedimentos cirúrgicos. Os procedimentos disponíveis devem ser realizados na seguinte ordem: descompressão orbitária (DO), correção cirúrgica de estrabismo e cirurgias corretivas palpebrais.²²

A DO é a cirurgia que expande o continente orbitário pela remoção de uma ou mais paredes ósseas que delimitam a órbita e/ou diminui seu conteúdo pela lipectomia. A cirurgia proporciona a diminuição da pressão orbitária e a redução da exoftalmia.^{23, 24} É um procedimento crítico em pacientes com OG sequelar, com objetivos reabilitativos funcionais e cosméticos.^{25, 26}

São muitas as técnicas para a expansão da cavidade orbitária, mas não há consenso na literatura sobre qual delas seria a ideal.²⁷ As técnicas mais utilizadas na atualidade são a descompressão da parede medial associada à parede inferior, denominada descompressão inferomedial (DOIM),²⁸ e a descompressão da parede lateral isoladamente ou associada à parede medial, denominada descompressão balanceada (DOB).²⁹ Pode-se ainda realizar a descompressão de três paredes orbitárias.³⁰ Desde a sua introdução, as técnicas evoluíram com melhor seleção das paredes ósseas a serem removidas e otimização das incisões para o acesso à cavidade orbitária. Com isso, houve diminuição do tempo de cirurgia, a recuperação pós-operatória tornou-se mais rápida, a redução da exoftalmia pode ser ajustada e, mais importante, a incidência de estrabismo pós-operatório diminuiu drasticamente.^{31, 32}

O comprometimento prévio da musculatura extraocular pode determinar maior ou menor indução de estrabismo no pós-operatório da DO. Os pacientes

com aumento dos músculos retos medial e inferior no pré-operatório têm risco significativamente maior de evoluírem com diplopia no pós-operatório.^{26, 33}

Estudos prévios indicam que, dos pacientes com OG e estrabismo no pré-operatório da DO, 65,5% mantêm o ângulo do desvio após a cirurgia, 28% melhoram e 6,3% pioram o estrabismo.³⁴ Nos pacientes com esotropia pré-operatória pode ocorrer aumento significativo do ângulo do desvio.³⁵⁻³⁷

No pós-operatório da DO, a incidência de estrabismo e diplopia não existentes previamente ocorre em porcentagens muito variáveis na literatura: em 10% a 75% dos casos submetidos à DOIM,^{33, 36} 10% a 40% dos pacientes quando a técnica utilizada é a DOB³⁸⁻⁴⁰ e 0 a 15% dos casos na descompressão da parede lateral profunda isoladamente, com ou sem lipectomia.^{35, 41} Os casos de diplopia pós-operatória parecem ser mais frequentes quando se realiza a abertura da periórbita ou a remoção da gordura orbitária.^{34, 36}

Não só a comparação de cada técnica cirúrgica de DO com relação à diminuição da exoftalmia e às alterações da motilidade ocular extrínseca, mas também a metodologia empregada para realizar essas avaliações deve ser padronizada para conferir maior validade ao estudo. A avaliação das versões oculares é indispensável no exame da motilidade ocular extrínseca, especialmente na avaliação dos estrabismos restritivos como os observados na OG.⁴²

A avaliação qualitativa realizada durante o exame clínico é a mais frequentemente utilizada. O paciente é instruído a seguir um objeto apresentado pelo examinador, desde a posição primária até as posições secundárias e terciárias do olhar. Para cada músculo, em seu campo de ação,

as versões são graduadas de -1 a -4 para qualificar hipofunção e de +1 a +4 para qualificar hiperfunção.^{43, 44} Devido à alta variabilidade interobservador e a erros de padronização, o método é fortemente dependente da experiência do examinador. Para contornar esse problema, métodos de avaliação quantitativa, com escalas objetivas, foram propostos.⁴⁵⁻⁵¹

A avaliação quantitativa das versões pode ser realizada por métodos cinéticos (o paciente segue um objeto em movimento) ou estáticos (medida do ângulo do movimento em determinada posição do olhar).⁵² Exemplos de métodos cinéticos são o *limbus test*,⁴⁸ o *lateral version light-reflex test*,⁴⁹ e o uso de dispositivos oftálmicos, como os perímetros.^{50, 53} Métodos estáticos incluem o uso das telas de Hess e Lancaster.⁵² Em 2014, Lim e colaboradores descreveram uma modificação do *limbus test*, avaliando as versões com base em fotografias tiradas nas nove posições do olhar.⁵¹ Esse método de baixo custo provou ser reprodutível e facilmente implementável na prática clínica.

Piora das versões oculares após a DO é relatada em poucos estudos. Em uma publicação houve piora maior do que 5 graus das versões, em pelo menos um meridiano, em 68% dos pacientes avaliados.³⁷ A maioria das publicações não relata alterações nas versões no pós-operatório da DO. Deve-se levar em conta que a maior parte desses estudos não padronizou a avaliação das rotações oculares.^{35, 54-56}

A OG afeta gravemente a qualidade de vida e a função social dos pacientes, estando associada a distúrbios neuropsiquiátricos com maior frequência do que ocorre em outras doenças oftalmológicas crônicas que induzem perda visual importante.⁵⁷ Pacientes com OG têm mais transtornos de humor, depressão e ansiedade, principalmente quando há exoftalmia

desfigurante, diplopia e NOD.⁵⁸ As limitações nas atividades diárias e a pior percepção da saúde permanecem mesmo após mais de uma década de tratamento.⁵⁹

Em 1998 foi desenvolvido o primeiro questionário de qualidade de vida específico para OG (GO-QoL),⁶⁰ que permitiu quantificar objetivamente a piora na qualidade de vida dos portadores de OG, tanto pelas alterações físicas como pelas psicológicas. O GO-QoL é o questionário melhor validado e mais amplamente utilizado, devendo ser a escolha na avaliação de resultados primários de ensaios clínicos.^{20, 61}

Apesar do grande número de publicações sobre OG e as diferentes técnicas de DO, poucos são os estudos detalhados sobre resultados cirúrgicos realizados de forma padronizada. Tampouco há publicações avaliando a concordância entre a tradicionalmente utilizada avaliação clínica qualitativa das versões com métodos quantitativos em pacientes com OG com diferentes graus de anormalidades das rotações oculares.

A maioria das publicações são resultantes de estudos retrospectivos, avaliando apenas uma técnica de DO. Há dois ensaios clínicos prospectivos publicados, mas um avalia somente uma técnica de descompressão²⁴ e o outro compara uma técnica de DO abordando apenas uma parede da órbita (parede lateral) com a DOB.⁶² Há ainda a publicação de um estudo multicêntrico sobre diferentes técnicas de descompressão, mas com pouca consistência nos resultados.²³ A escassez de ensaios clínicos prospectivos randomizados não deixa clara a associação entre as diferentes técnicas de DO e o desenvolvimento de estrabismo pós-operatório.^{63, 64} A análise detalhada das

mudanças orbitárias em resposta às diferentes técnicas de DO objetivam melhorar os resultados cirúrgicos na OG.⁶⁵

Na literatura não há ensaios clínicos prospectivos randomizados comparando DOIM e DOB. O presente estudo comparou a redução da exoftalmia, determinou o efeito na motilidade ocular e as modificações na qualidade de vida dessas duas técnicas bem estabelecidas de DO. A pesquisa baseou-se em avaliações qualitativas e quantitativas abrangentes da motilidade ocular extrínseca, incluindo a análise da concordância entre o método clínico qualitativo e o método fotográfico quantitativo de avaliação das versões oculares, medidas das áreas dos músculos retos através de TC das órbitas e respostas ao GO-QoL.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAIS

Comparar os resultados cirúrgicos das técnicas de DOIM e DOB em pacientes com OG na fase sequelar quanto aos efeitos na redução da exoftalmia, motilidade ocular extrínseca e qualidade de vida.

2.2. ESPECÍFICOS

1. Comparar a redução da exoftalmia entre as duas técnicas de DO.
2. Comparar o aparecimento ou modificação do estrabismo no pós-operatório entre as duas técnicas de DO através da avaliação clínica sensorial e motora da motilidade ocular extrínseca.
3. Correlacionar o método clínico qualitativo de avaliação das versões com um método fotográfico quantitativo previamente descrito que mede o ângulo de deslocamento do olho a partir do limbo corneoescleral.⁵¹
4. Comparar modificações das versões no pré e pós-operatório de 1, 3 e 6 meses entre as duas técnicas de DO através dos métodos clínico e fotográfico.
5. Comparar alterações na área da musculatura ocular extrínseca no pré e pós-operatório entre as duas técnicas de DO a partir da análise de imagens tomográficas das órbitas.
6. Comparar o impacto dos resultados cirúrgicos de cada técnica na qualidade de vida dos pacientes.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. DOENÇA DE GRAVES

A DG é um distúrbio autoimune com apresentação clínica clássica: a associação de tireotoxicose, bócio e orbitopatia. Entretanto, essa tríade não é observada em todos os pacientes e hipertireoidismo pode ser o único aspecto clínico presente.^{3, 66}

A doença foi descrita independentemente por quatro médicos europeus na primeira metade do século XIX e, portanto, apresenta nomenclatura variada na literatura. É geralmente chamada de Doença de Graves na literatura americana ou Doença de Basedow-Graves na literatura europeia.^{67, 68}

3.1.1. Epidemiologia

Dentre as doenças autoimunes, a DG é uma das mais frequentes, com incidência anual de aproximadamente 14:100.000 habitantes.¹ Em áreas onde não há déficit de iodo, 70% a 80% de todos os casos de tireotoxicose são diagnosticados como DG.^{3, 69} Como ocorre na maioria das doenças autoimunes, a DG é mais frequente em mulheres, na relação de 5:1. Pode ocorrer em qualquer idade, incluindo a infância, embora o pico de incidência esteja entre a quinta e a sexta décadas da vida.² Diferenças étnicas na incidência da DG não foram consistentemente investigadas, embora pareça haver maior prevalência da doença em caucasianos e asiáticos.³

3.1.2. Fisiopatologia

A DG tem como causa a presença de autoanticorpos circulantes que mimetizam a ação do TSH, ligando-se e ativando seu receptor TSHr, gerando

aumento da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos (hipertireoidismo) e hipertrofia e hiperplasia das células foliculares da tireoide (bócio).⁶⁶

Dentre as alterações extratireoidianas observadas na DG, a orbitopatia é a mais frequente, presente em cerca de 25% a 50% dos pacientes.⁴ Embora sua patogênese não esteja completamente elucidada, acredita-se que ocorra por reação autoimune contra antígenos compartilhados entre a tireoide e os tecidos orbitários, sendo o TSHr o mais provável candidato.⁵⁻⁷

A etiologia da DG é ainda desconhecida. Porém, a maior parte dos investigadores compartilha o conceito de que a DG é uma doença multifatorial, causada pela interação entre fatores genéticos e ambientais, levando a menor tolerância imune aos antígenos tireoidianos e, com isso, iniciando-se a reação imune contra a tireoide.⁷⁰

Vários genes de susceptibilidade à DG foram identificados, os quais podem ser classificados como genes reguladores da imunidade (HLA-DR β -Arg74, CTLA4, CD25, CD40, PTPN22) e genes relacionados à tireoide (tireoglobulina, TSHr). Entretanto, a penetrância dos determinantes genéticos é baixa, o que pode ser corroborado pelo fato da DG não ser uma doença hereditária, embora seja frequente - assim como outras tireoidites autoimunes, entre membros de uma mesma família.^{71, 72}

Conjuntamente aos fatores genéticos, outros fatores envolvidos na gênese da DG são: infecções virais (parvovírus B19 e vírus da hepatite C), disbiose intestinal, exposição à radiação, ingestão aumentada de iodo, níveis séricos baixos de selênio e vitamina D, tabagismo e stress.^{71, 73} O uso de alemtuzumab, um anticorpo monoclonal atualmente utilizado no tratamento da esclerose múltipla, também pode induzir DG.⁷⁴

3.1.3. Manifestações clínicas

Classicamente, a DG acomete a tireoide e os seguintes órgãos extratireoidianos: as órbitas/olhos, a pele e as articulações. Além disso, o aumento dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos afeta a função de vários outros órgãos, causando múltiplos sintomas. Portanto, as características clínicas da DG podem ser divididas entre aquelas relacionadas ao aumento dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos e aquelas relacionadas especificamente à doença.³

Os sintomas de hipertireoidismo costumam surgir de forma gradual, com queixas de irritabilidade, insônia, fadiga, perda de peso (apesar do aumento do apetite), tremores e palpitações. Outros sintomas como dispneia, intolerância ao calor, sudorese, diarreia, diminuição de libido, oligomenorreia, disfunção erétil e ginecomastia (em homens) podem estar presentes. Em idosos, os sintomas acima relatados podem ser menos pronunciados; apatia e letargia podem ser as características principais, além de envolvimento cardiovascular como fibrilação atrial e insuficiência cardíaca congestiva.⁶⁶

Quanto às alterações específicas da DG, uma ou mais das seguintes características são observadas:

Bócio: aumento difuso da tireoide.

Orbitopatia: será abordada detalhadamente na próxima seção.

Dermopatia: edema de coloração avermelhada, endurecido, ocasionalmente com pápulas, usualmente localizado na região pré-tibial (mixedema pré-tibial). Ocorre infiltração linfocitária da derme e acúmulo de glicosaminoglicanas. O surgimento é raro, acometendo 4% a 13% dos pacientes com DG, e está invariavelmente associada à orbitopatia.⁷⁵

Acropatia: caracterizada por baqueteamento dos dedos e edema dos tecidos moles das últimas falanges dos dedos dos pés e mãos. É extremamente rara e encontrada em pacientes com casos muito graves de orbitopatia e mixedema pré-tibial.⁷⁵

3.1.4. Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais típicos da DG são níveis séricos elevados de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), associado a TSH sérico indetectável. Como as dosagens de T4 e T3 são influenciadas por múltiplas condições que afetam a tireoglobulina sérica, a dosagem de T4 livre é atualmente considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da tireotoxicose.⁷⁶ Anticorpos contra o TSHr (TRAb) são patognomônicos da DG. São detectáveis em aproximadamente 98% dos pacientes com DG não tratada. A dosagem de TRAb é importante para o diagnóstico diferencial entre DG e tireotoxicose por outras causas (bócio tóxico nodular, tireoidite, etc.) e quando o diagnóstico de DG não está claro.⁷⁷ A dosagem de anticorpos antitireoperoxidase e antitireoglobulina, embora detectável na maioria dos pacientes com DG, geralmente não é útil para o seu diagnóstico.⁶⁶

3.1.5. Exames de imagem

Cintilografia de tireoide: a captação de radioiodo é geralmente aumentada na DG, pela ação estimuladora do TRAb.⁶⁶

Ultrassonografia com doppler de tireoide: na DG, o padrão típico observado na tireoide é hipoecóico, devido à infiltração linfocitária, com redução do conteúdo colóide e aumento da vascularização. Também permite a

avaliação do tamanho da tireoide, que será importante no planejamento terapêutico, e permite detectar a presença de nódulos.⁷⁸

TC / RM das órbitas: exames de imagem auxiliam no diagnóstico da orbitopatia, demonstrando aumento do volume dos músculos extraoculares, principalmente dos músculos retos inferior e medial - poupando os tendões, e/ou aumento da gordura orbitária em 70% dos pacientes com DG, mesmo naqueles sem sintomas oftalmológicos.⁷⁹

3.1.6. Critérios diagnósticos

A presença de um ou mais dos seguintes critérios em um paciente com tireotoxicose confirma o diagnóstico de DG: detecção sérica de TRAb e/ou evidência de orbitopatia e dermopatia e/ou aumento difuso de captação de radioiodo na cintilografia.⁶⁶

3.1.7. Tratamento

No tratamento da DG deve-se levar em conta a idade, a gravidade do hipertireoidismo, o tamanho do bócio, a presença e o grau da orbitopatia, além da preferência pessoal do paciente.⁶⁶

Inicialmente é recomendado o uso de drogas antitireoidianas (tionamidas: metimazol ou propiltiouracil) para restaurar o eutireoidismo. Betabloqueadores podem ser prescritos nessa fase inicial para o alívio de sintomas.⁸⁰

Com a obtenção do eutireoidismo, as opções de tratamento a longo prazo são a manutenção das tionamidas por 12 a 24 meses, a radioiodoterapia⁸¹ ou a tireoidectomia parcial ou total.⁷⁰

3.2. ORBITOPATIA DE GRAVES

A OG, também denominada orbitopatia distireoidiana, oftalmopatia de Graves, doença ocular relacionada à tireoide (*thyroid eye disease – TED*), orbitopatia associada à tireoide (*thyroid associated orbitopathy – TAO*) ou exoftalmo endócrino é um distúrbio inflamatório imunomediado que produz o aumento dos músculos extraoculares e da gordura orbitária; em alguns pacientes, há a predominância de uma dessas duas alterações. Observam-se edema, acúmulo de glicosaminoglicanas, colágeno e adipogênese.^{5, 82}

A OG é a manifestação extratireoidiana mais importante e mais frequente da DG, acometendo entre 25% a 50% dos pacientes.^{4, 11} Tal condição geralmente ocorre em pacientes com DG e hipertireoidismo, mas 10% dos pacientes com OG podem apresentar tireoidite autoimune na vigência de eutireoidismo ou hipotireoidismo.⁵ Frequentemente, o hipertireoidismo e a orbitopatia ocorrem simultaneamente, mas pode haver diferença de 6 a 18 meses entre o surgimento desses achados clínicos.^{5, 8}

A OG é a característica clínica que mais afeta a qualidade de vida dos pacientes com DG, devido às alterações funcionais e mudanças na aparência física que provoca.⁶¹ Felizmente, a maioria dos pacientes com DG têm acometimento leve a moderado dos tecidos orbitários;³ somente 3% a 5% dos pacientes têm orbitopatia grave, cuja pior complicação é a NOD, com risco de perda visual irreversível.⁵ Os pacientes com maior risco de desenvolverem OG grave são os do sexo masculino, idosos, tabagistas e diabéticos.¹⁵

3.2.1. Epidemiologia

A incidência estimada da OG é de 16 mulheres ou 3 homens para cada 100.000 pessoas ao ano.⁸³

3.2.2. Fisiopatologia

Nos pacientes com OG, os achados de expressão elevada do TSHr nos tecidos orbitários e níveis séricos elevados de anticorpos contra o TSHr apoiam o conceito de que o TSHr é o principal autoantígeno da OG.⁸⁴ Além disso, o desenvolvimento do primeiro modelo animal de OG reforça tal conceito.⁸⁵ Outro autoantígeno que pode estar relacionado à gênese da OG é o receptor de IGF-1, expresso nos fibroblastos orbitários.⁸⁶

A patogênese da OG se relaciona a três fenômenos principais: inflamação dos tecidos moles orbitários (infiltração dos músculos extraoculares e tecido conectivo orbitário por linfócitos e macrófagos), superprodução de glicosaminoglicanas pelos fibroblastos orbitários e hiperplasia do tecido adiposo.⁵

Os fibroblastos orbitários são divididos em diferentes subpopulações, com heterogeneidade fenotípica. Os fibroblastos em torno dos músculos extraoculares (do perímísio), quando expostos a citocinas, diferenciam-se em miofibroblastos, produzindo glicosaminoglicanas, ácido hialurônico e colágeno dentro da matriz extracelular. Com isso, há aumento da pressão osmótica intramuscular e, como consequência, os músculos extraoculares edemaciam drasticamente.⁸⁷ Os fibroblastos do perímísio também participam do processo de reparo e fibrose.⁸⁸

Os fibroblastos próximos ao tecido adiposo são pré-adipócitos; quando expostos a fatores de crescimento e citocinas durante a fase aguda da OG transformam-se em adipócitos, contribuindo para o aumento do volume dos tecidos moles.^{6, 88}

As células musculares se mantêm normais até os estágios mais tardios da OG, quando se tornam atróficas ou fibróticas. As células musculares das pálpebras se tornam hipertróficas e com pouca infiltração linfocitária.¹²

3.2.3. Manifestações clínicas

O maior volume dos tecidos moles orbitários causa as manifestações clínicas da OG, aumentando a pressão intraorbitária dentro da cavidade óssea inexpandível. O edema periorbitário, por exemplo, ocorre por congestão provocada pela diminuição da drenagem venosa.^{12, 84}

Os sintomas dos pacientes com OG se relacionam à exposição ocular (olho seco, fotofobia, lacrimejamento excessivo e visão borrada), inflamação e congestão dos tecidos moles orbitários (sensação de pressão retro-ocular, hiperemia conjuntival, edema palpebral) e envolvimento da musculatura ocular extrínseca (estrabismo restritivo e diplopia).¹²

Os sinais mais comumente observados na OG são: retração da pálpebra superior, que acomete 90% dos pacientes, e exoftalmia em 30% a 60% dos pacientes.⁵ A retração da pálpebra superior ocorre por inflamação e fibrose do músculo de Müller e do músculo elevador da pálpebra superior e/ou por hiperfunção do complexo elevador da pálpebra secundária à restrição do músculo reto inferior (pseudorretração palpebral).¹² A exoftalmia ocorre pela

expansão do conteúdo orbitário. Concomitantemente, a glândula lacrimal pode também aumentar.⁸⁹

Cerca de 3% a 5% dos pacientes com OG evoluem com as formas mais graves da doença, com risco de perda visual por exposição corneana ou NOD.⁵ A causa da NOD é o aumento dos músculos extraoculares no ápice da órbita, que comprimem o nervo óptico. Os sintomas clássicos da NOD são a redução da acuidade visual e a diminuição da visão de cores. Os achados clínicos, nem sempre presentes, são o defeito pupilar aferente e o edema do disco óptico. Os pacientes com maior risco de desenvolverem NOD são os do sexo masculino, idosos e diabéticos.¹⁵ NOD é potencialmente reversível, na sua fase inicial, com o tratamento adequado.¹²

Na maioria dos casos, a OG se apresenta em duas fases: a fase ativa de quadro inflamatório agudo, que geralmente dura de 12 a 36 meses e a fase final inativa ou sequelar.^{11, 13} Nessa última fase, o edema muscular crônico, juntamente à produção aumentada de colágeno, acarreta na atrofia e fibrose dos músculos extraoculares, podendo surgir estrabismo restritivo.¹⁴

3.2.4. Exames de imagem

Frequentemente, as manifestações clínicas são suficientes para o diagnóstico de OG. Entretanto, os exames de imagem podem auxiliar na avaliação de vários aspectos da doença.

Os exames de imagem permitem excluir doenças orbitárias coexistentes e/ou fazer o diagnóstico diferencial de exoftalmia (tumores orbitários, malformações arteriovenosas, etc.).¹⁶

A TC das órbitas permite a caracterização do tipo de orbitopatia ao avaliar os componentes orbitários alterados, seja o aumento da gordura orbitária na OG tipo 1 (variante lipogênica), mais frequente em indivíduos com menos de 40 anos, ou o aumento da musculatura extraocular na OG tipo 2 (variante miogênica), mais frequente em pacientes acima de 60 anos.¹² Além disso, a TC também tem importância na avaliação do risco de ocorrência de NOD.⁹⁰⁻⁹²

Os exames de imagem também permitem a avaliação da evolução da doença e/ou a resposta ao tratamento. A realização de RM com *diffusion-weighted imaging* (DWI) pode ser útil na avaliação objetiva da atividade da OG⁹³ e no planejamento da DO.⁹⁴

3.2.5. Critérios diagnósticos

Na caracterização clínica da OG é essencial diferenciar os conceitos de atividade, que se refere ao processo inflamatório, e de gravidade, que se refere à qualidade de vida e ao risco de perda visual, da doença. Para essa diferenciação, foram propostos protocolos de avaliação clínica, com pontuações específicas tanto para atividade quanto para gravidade da OG.

Em 1969, Werner descreveu a classificação NO SPECS, modificada em 1977 e frequentemente usada desde então. Entretanto, essa classificação se refere somente à gravidade da OG, sem avaliar a progressão do processo inflamatório.⁹⁵

Em 1989, Mourits e colaboradores descreveram o *Clinical Activity Score* (CAS), modificado em 1997, baseado em sinais clássicos de inflamação aguda, visando discriminar entre a fase ativa e a fase sequelar da OG.⁹⁶

Atualmente, os protocolos mais utilizados são a Classificação EUGOGO, desenvolvida em 1999²⁰, e a Classificação VISA, desenvolvida em 2006.⁹⁷ Ambas permitem avaliar atividade e gravidade da OG. VISA é mais utilizada nos EUA e Canadá, EUGOGO é mais utilizada na Europa. São protocolos que não são intercambiáveis, portanto apenas um deles deve ser escolhido para a avaliação dos pacientes.

3.2.6. Tratamento

O plano de tratamento da OG deve ser individualizado para cada paciente, com base nos achados de gravidade e atividade da doença de um dos protocolos de avaliação escolhidos. A abordagem mais apropriada é realizada por uma equipe multidisciplinar que envolva oftalmologistas, endocrinologistas e radiologistas.¹⁷

De forma geral, em todos os pacientes com OG se deve restaurar o eutireoidismo, pois pacientes com disfunção tireoidiana mal controlada têm maior risco de desenvolverem OG grave. A função tireoidiana precisa ser monitorizada a cada 4 ou 6 semanas nas primeiras fases do tratamento.¹⁸

Embora existam controvérsias, considera-se que a evolução da OG não se altera com a realização de tireoidectomia ou com o uso de drogas antitireoidianas.^{80, 98} Entretanto, 15% dos pacientes submetidos à radioiodoterapia podem ter piora da OG em até 6 meses quando estão na fase ativa da doença orbitária. Reduz-se esse risco com o uso de corticosteroides orais por 3 meses e evitando-se o hipotireoidismo após a radioiodoterapia.^{80, 99,}

Orienta-se tratamento conservador a todos os pacientes com OG, como o uso de lágrimas artificiais, óculos de sol, discreta elevação da cabeceira da cama e uso de pomadas oftálmicas antes de dormir.¹²

Tabagismo é o principal fator de risco modificável relacionado ao desenvolvimento da OG, com *odds ratio* entre fumantes vs. não fumantes de 7,7; o risco ainda é proporcional ao número de cigarros fumados por dia. Além disso, a chance de evolução para OG grave é maior em fumantes, com pior resposta a terapias imunossupressoras.¹⁹⁻²¹

OG leve

Em pacientes com quadro leve de OG sem tratamento, 50% melhoram, 35% ficam estáveis e 15% têm progressão do quadro. Estudos sugerem que o uso de selênio por via oral, na dose de 100 µg duas vezes ao dia por 6 meses, possa contribuir para reduzir as chances de progressão da doença.²⁰

Utiliza-se, em alguns casos, a injeção de toxina botulínica com o objetivo de reduzir a retração palpebral na fase ativa; na fase sequelar, se indica a cirurgia reabilitativa com mullerectomia ou blefaroplastia.¹⁰¹

OG moderada ou grave

Há indicação de tratamento imunossupressor na fase ativa ou intervenção cirúrgica na fase sequelar.¹²

O tratamento imunossupressor clássico envolve o uso de corticosteroides ou radioterapia das órbitas. A radioterapia é indicada em pacientes com resposta inadequada ao uso de corticosteroides ou que já estejam próximos da dose máxima cumulativa de 8 g.^{102, 103} Outras opções de imunossupressores, nos casos de resposta inadequada aos corticosteroides, mas que ainda são objeto de ensaios clínicos para confirmação de sua

eficácia, são metotrexate, ciclosporina A e azatioprina;¹² também são estudados os anticorpos monoclonais específicos, como rituximab.^{9, 104} Mais recentemente, um ensaio clínico multicêntrico do tratamento da OG com teprotumumab apresentou resultados promissores.^{105, 106}

Realiza-se o tratamento cirúrgico na fase sequelar, após pelo menos 6 meses de estabilidade do quadro clínico. Os procedimentos disponíveis devem ser realizados na seguinte ordem: DO para exoftalmia desfigurante, correção cirúrgica de estrabismo e cirurgias corretivas palpebrais.²²

OG grave com risco de perda visual

Pacientes com risco de perda visual por NOD devem ser tratados com urgência. Inicialmente, prescrevem-se corticosteroides por via endovenosa ou via oral em doses elevadas. Quando não há resposta adequada ao tratamento medicamentoso, indica-se prontamente DO com especial atenção à decompressão da parede medial profunda.^{22, 107, 108} Impõe-se tratamento agressivo a quadros de ceratite por exposição com lubrificantes e antibióticos tópicos, corticosteroides endovenosos, uso de câmara úmida, injeção de toxina botulínica na pálpebra superior, métodos cirúrgicos para melhor oclusão palpebral (p. ex. tarsorrafia) ou DO.¹²

3.3. DESCOMPRESSÃO ORBITÁRIA

A DO é a cirurgia de expansão do continente orbitário pela remoção de uma ou mais paredes ósseas que delimitam a órbita, ou através da diminuição do seu conteúdo pela lipectomia. A cirurgia, realizada há mais de 100 anos, proporciona a diminuição da pressão orbitária e a redução da exoftalmia.^{23, 24}

A primeira cirurgia de DO é creditada a Julius Dollinger em 1890, que acessou a órbita com a abordagem lateral descrita por Krönlein 1 ano antes.³⁰ Não foi a técnica adotada por outros cirurgiões por causar cicatrizes grandes na face. Somente 40 anos depois se revisou a técnica de DO. Em 1929, Hirsch descreveu a remoção do assoalho orbitário.^{30, 109} Em 1931, Naffziger propôs a descompressão superior na fossa craniana anterior.^{30, 109} Finalmente, completando a quarta parede orbitária, em 1936 Sewall removeu a parede medial após etmoidectomia.¹⁰⁹

O popular acesso transantral, com remoção das paredes medial e inferior, foi descrito por Walsh e Ogura no final dos anos 50.^{109, 110} Esses autores creditaram ao otorrinolaringologista brasileiro Ermiro Estevam de Lima a primeira descrição do acesso transantral, em 1949.¹¹¹

Em 1980, passou-se a realizar a DO abordando as paredes medial e inferior por via transorbitária.²⁸ A remoção das mesmas paredes orbitárias por via endoscópica é atribuída a Kennedy em 1990.¹¹²

Em 1990, também por via transorbitária, Goldberg e colaboradores popularizaram a técnica de abordagem da parede lateral profunda,¹¹³ combinando a técnica descrita por Anderson²⁸ com a descompressão do

esfenoide descrita por MacCarty¹¹⁴ nos anos 70, mas sem realizar craniotomia.³⁰

A remoção da gordura orbitária também começou a ser feita nos anos 90 por Olivari¹¹⁵ e também por Trokel e Kazim.¹¹⁶

3.3.1. Indicação cirúrgica

Atualmente, realiza-se a DO durante a fase inativa da OG, com objetivos reabilitativos funcionais e cosméticos, tratando a exoftalmia desfigurante.²⁵

As exceções que justificam a realização do procedimento durante a fase ativa da OG são a ocorrência de NOD, ceratite por exposição e subluxação aguda do bulbo ocular. Alguns autores descrevem indicações mais amplas para essa cirurgia na fase ativa, como a presença de inflamação persistente, dor retrobulbar e dependência de corticosteroide.^{22, 117}

3.3.2. Descompressão da gordura orbitária

Descrita em 1988, a lipectomia pode ser utilizada como técnica primária ou associada à descompressão óssea.¹¹⁵

A via de acesso pode ser transcutânea ou transconjuntival, com retirada da gordura extraconal e de parte da gordura intraconal (na região inferomedial), com total de gordura removida em torno de 5,5 a 6,5 ml.^{115, 118}

A lipectomia realizada isoladamente é considerada por alguns autores boa alternativa terapêutica, por apresentar menor risco de estrabismo, inclusive com relatos de melhora da diplopia em 20% a 30% dos pacientes no pós-operatório,¹¹⁹ e possível maior previsibilidade.¹¹⁸ A redução da exoftalmia

nessa técnica é de 3,5 a 5,9 mm;¹²⁰ a pressão intraocular diminui em média 3,4 mmHg.¹²¹

Entretanto, a técnica tem a indicação restrita ao grupo de pacientes com aumento importante do volume da gordura orbitária sem aumento do volume muscular (variante lipogênica da OG), além de não ser indicada na fase ativa.^{30, 122, 123}

As complicações associadas à técnica são: risco de sangramento retrobulbar no peroperatório, lesão dos nervos lacrimal e supraorbitário e lesão do músculo oblíquo inferior.³⁰ No pós-operatório, não obstante o menor índice de estrabismo relatado para essa técnica por alguns autores, o aparecimento de diplopia pode ocorrer em 15% a 25% dos casos, não sendo menor do que nas técnicas de descompressão óssea.¹²³ Além disso, os casos de estrabismo após lipectomia isolada são descritos como mais graves devido a aderências.¹¹⁹ Outra crítica à técnica consiste na retirada da gordura da região anterior da órbita que, além de não resultar em bom efeito descompressivo, pode piorar o aspecto cosmético.¹²⁰

3.3.3. Descompressão óssea

São muitas as técnicas para a expansão da cavidade orbitária, sem haver consenso sobre qual delas seria a ideal.²⁷

As técnicas mais utilizadas na atualidade são a DOIM,²⁸ a descompressão da parede lateral isoladamente ou a DOB.²⁹ As técnicas de descompressão óssea podem ser associadas à lipectomia para aumentar o efeito descompressivo.

Descompressão óssea inferomedial (DOIM)

Pode-se acessar a parede medial por via transorbitária, transantral ou transnasal. A abordagem transorbitária pode ser feita de forma transcutânea, com a incisão de Lynch (incisão entre o canto medial e a base nasal) ou pela abordagem coronal.¹²⁴ Ambas as técnicas foram abandonadas na OG por gerarem cicatrizes na pele, além do risco de desinserção da tróclea, lesão do nervo supraorbitário, necrose da pele e sangramento.¹¹¹ A técnica transcaruncular é atualmente a mais utilizada, por ser mais segura e evitar cicatrizes cutâneas.^{125, 126} As abordagens transantral¹⁰⁹ e transnasal por via endoscópica¹¹² da parede medial também não geram cicatrizes externas e são bastante seguras. A parede medial, composta pela lâmina papirácea do osso etmoide, é removida anteriormente até a borda lacrimal posterior ou até o forame etmoidal anterior; posteriormente, o osso é retirado até a parede anterior do seio esfenoidal (asa menor do esfenoide); superiormente a dissecação é feita até a sutura frontoetmoidal; e inferiormente deve preservar a porção anterior do esporão orbitário inferomedial.¹²⁷

A abordagem do assoalho orbitário pode usar a via transorbitária, transantral ou transnasal. Realiza-se a abordagem transorbitária por via transcutânea, transconjuntival, *swinging eyelid*, coronal ou orbitária lateral. Atualmente, a porção óssea retirada é limitada lateralmente pelo nervo infraorbitário, o que preserva a inervação e diminui a ocorrência de parestesia no pós-operatório, medialmente pelo esporão orbitário inferomedial e anteriormente preservando 10 mm do osso próximo à reborda orbitária, prevenindo o deslocamento inferior do bulbo ocular.^{34, 112} As complicações descritas na abordagem do assoalho orbitário são: maior incidência de

ectrópio, cicatrizes hipertróficas e aumento da retração da pálpebra inferior na abordagem transcutânea. A abordagem transconjuntival tem maior risco de desenvolvimento de entrópio.^{128, 129}

Os índices de complicações relatados na DOIM são de 15,6% na técnica transantral, 5,2% na técnica transnasal, 4,2% na transconjuntival, 5,8% na transcaruncular e 12,8% na transcutânea.¹³⁰

Na DOIM, o surgimento ou piora de estrabismo no pós-operatório ocorre em 45% a 75% na técnica transantral; nas técnicas transorbital e transnasal essas incidências costumam ser menores, em torno de 10% a 35% dos casos.^{33, 36} Nas publicações que sugerem modificações de técnica para reduzir-se o risco de estrabismo no pós-operatório, as medidas mais eficazes parecem ser a preservação do esporão orbitário inferomedial e menor abertura do periósteo.^{38, 40, 127}

Outras complicações ocorrem em menos de 1% dos casos e incluem fístula líquórica, epistaxis, edema de pálpebra e conjuntiva, parestesia na face, hemorragia orbitária, infecção, sinusite e perda visual.^{63, 117}

A DOIM tem como vantagens o menor tempo cirúrgico, o menor custo e a relativa menor dificuldade técnica.³⁰

Descompressão óssea da parede lateral

A parede lateral é atualmente considerada a primeira opção em descompressão óssea e pode ser abordada indiretamente por craniotomia ou diretamente através de várias incisões transcutâneas, sendo a primeira descrita por Krönlein, que realizava uma incisão curvilínea desde o couro cabeludo, passando pelo canto lateral até o *trigus*.³⁰ Outra opção de

abordagem é a cantotomia lateral (*swinging eyelid*).¹³¹ Atualmente a incisão preferencial aborda o sulco palpebral superior lateralmente.¹³²

As primeiras descompressões da parede lateral envolviam a retirada em bloco da rima orbitária lateral. Outra opção, a retirada da parede profunda do esfenoide, realizava-se de forma neurocirúrgica.³⁰ A abordagem transorbitária pode ser feita por via lateral rebatendo-se o músculo temporal com ou sem remoção da reborda lateral.^{24, 133} Quando a rima lateral não é retirada, negligenciam-se algumas áreas com potencial descompressivo.¹³⁴ A lateralização do osso zigomático também pode ser realizada como parte da descompressão da parede lateral.⁶⁵

A abordagem *ab interno* foi popularizada a partir de 1998.^{113, 135, 136} Nessa abordagem, o acesso à parede lateral é feito com uma incisão lateral no sulco palpebral superior com consequente exposição da rima orbitária superolateral. A seguir, realiza-se o desgaste da parede lateral sistematicamente por etapas com uma broca de diamante de alta velocidade, abrangendo suas três áreas ósseas mais espessas: a fossa lacrimal (para melhor visualização da parede lateral), o corpo da asa maior do esfenoide (o limite profundo do desgaste nessa área é a lâmina cortical posterior, imediatamente anterior à fossa cerebral média) e, inferolateralmente, o osso zigomático e parte do osso maxilar.

Como complicação da descompressão da parede lateral profunda ou da DOB, a incidência de estrabismo e diplopia no pós-operatório é 0 a 15% na abordagem isolada da parede lateral^{35, 41} e 10% a 40% na DOB.³⁸⁻⁴⁰

Complicações peroperatórias incluem fístula liquórica em 3% a 7% dos casos. Hemorragia, acidente vascular cerebral, meningite e perda visual

raramente ocorrem.⁴⁰ Complicações pós-operatórias descritas são: déficit sensitivo em áreas da face e fronte em 1% a 10% dos casos,⁴⁰ diminuição da produção de lágrimas, atrofia do músculo temporal, oscilopsia,¹³⁷ enfisema subconjuntival¹³⁸ e infecção. Podem-se minimizar essas complicações com acessos menos invasivos.^{29, 137}

As técnicas de abordagem da parede lateral exigem maior tempo cirúrgico e equipamentos especiais, além de apresentar maior complexidade técnica.¹¹³ O profundo conhecimento anatômico também é essencial para evitar complicações.¹³⁴

Descompressão óssea de três paredes orbitárias

A abordagem das paredes medial, lateral e inferior em um mesmo procedimento é indicada com menor frequência, reservada para exoftalmias mais graves. A incidência de diplopia no pós-operatório ocorre em 10% a 15% dos pacientes.^{41, 129, 139}

3.3.4. Abordagem do periósteo

O periósteo da órbita é firme e inelástico, diminuindo a possibilidade de prolapso do tecido orbitário depois da descompressão, a não ser que seja aberto. Aberturas extensas do periósteo aumentam o risco de estrabismo no pós-operatório, e, portanto, há várias propostas de aberturas menores, na tentativa de evitar diplopia. Geralmente se propõe preservar a faixa de periósteo diretamente relacionada aos músculos retos.^{34, 140}

3.3.5. Resultados

Raramente se realiza a descompressão de uma parede isoladamente.

A DOIM reduz a exoftalmia em média 4 a 5 mm; a DOIM por via transnasal parece ter efeito menor, reduzindo em média 3,5 mm.^{23, 28, 111}

A decompressão da parede lateral profunda *ab interno* sem marginotomia reduz 2,7 a 4 mm de exoftalmia;^{27, 54, 62, 135} com a remoção da gordura orbitária associadamente a diminuição pode chegar a 4,5 mm.^{35, 120} Na DOB, envolvendo a parede lateral profunda e a parede medial, há redução de 4 a 5,5 mm.^{29, 65, 141}

A decompressão de três paredes orbitárias reduz a exoftalmia 4,5 a 7,5 mm.^{30, 129}

3.4. ESTRABISMO NA ORBITOPATIA DE GRAVES

As alterações típicas da motilidade ocular extrínseca na OG geram posições anômalas da cabeça e diplopia em 26% a 45% de todos os pacientes. A diplopia pode ser transitória ou permanente, limitar-se às supra e lateroversões ou incluir todas as posições do olhar, o que afeta de forma importante as atividades diárias do paciente.¹⁴²

Embora ainda pouco utilizada, a avaliação da qualidade de vida dos pacientes com estrabismo e OG através de questionários mostra que as pontuações, tanto de funcionamento visual quanto de aparência física, melhoram após a correção cirúrgica do desvio.^{142, 143}

3.4.1. Acometimento da musculatura ocular extrínseca na OG

Durante a fase inicial aguda da OG as alterações morfológicas da musculatura ocular extrínseca incluem espessamento por infiltrado linfocitário e edema, com deposição de glicosaminoglicanas e ácido hialurônico produzidos pelos fibroblastos orbitários, além de adipogênese.⁸ Esse processo acarreta no aumento do conteúdo orbitário, aumento da pressão intraorbitária e consequente exoftalmia.¹²

Na fase sequelar, com o fim do processo inflamatório, ocorre fibrose e degeneração da gordura dos músculos extraoculares, que se tornam mais rígidos, com perda de elasticidade e consequente restrição da motilidade ocular.¹⁴ Os músculos afetados com maior frequência são os retos inferior e medial, seguidos pelo reto superior.¹⁴⁴ Embora não se saiba porque alguns músculos são mais acometidos na OG, o músculo reto inferior, por ser o mais

volumoso e tonicamente ativo dos músculos extraoculares, reforça a hipótese de que o grau de atividade muscular e, conseqüentemente, a maior necessidade de suprimento sanguíneo possa ser um fator importante na gênese da anormalidade muscular.¹⁴⁵

3.4.2. Fatores de risco

Tabagismo é o principal fator de mau prognóstico em pacientes com OG. Fumantes com OG tem duas vezes mais chance de necessitarem de correção cirúrgica de estrabismo.^{19, 146} Portanto, esse é o hábito a ser sempre desencorajado nesses pacientes.

Pacientes do sexo masculino e acima de 50 anos de idade têm maior chance de necessitarem de correção cirúrgica de estrabismo após DO.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

3.4.3. Estrabismo e DO

O tratamento da fase sequelar da OG pode envolver uma seqüência de procedimentos cirúrgicos, sendo a DO, quando necessária, o primeiro a se realizar.²⁰ Condições prévias da OG, como o comprometimento muscular, determinam maior ou menor indução de estrabismo no pós-operatório da DO. Quando há aumento dos músculos retos medial e inferior no pré-operatório há risco significativamente maior de diplopia no pós-operatório.^{26, 111}

Quando há estrabismo já presente no pré-operatório da DO, 65,5% dos pacientes mantêm o ângulo do desvio após a cirurgia, 28% melhoram e 6,3% pioram.³⁴ Nos pacientes com esotropia no pré-operatório, pode haver aumento significativo do ângulo do desvio.³⁵⁻³⁷

No pós-operatório da DO, o surgimento de diplopia não existente previamente é descrito na literatura com grande variação na sua incidência: 15% a 25% dos pacientes submetidos somente a lipectomia,^{119, 123} 0 a 15% na descompressão da parede lateral profunda com ou sem lipectomia,^{35, 41} 10% a 75% na DOIM,^{33, 36} 10% a 40% na DOB³⁸⁻⁴⁰ e 10% a 15% após a descompressão de três paredes orbitárias.^{39, 139} Os casos de diplopia pós-operatória parecem ser mais frequentes quando há abertura da periórbita ou remoção da gordura orbitária.^{34, 36, 55}

As versões oculares, na literatura, não se alteram no pós-operatório de DO. Entretanto, a maioria dos estudos publicados não descreve sistematização da avaliação das rotações oculares.^{35, 54-56} Uma publicação relata piora maior do que 5 graus das versões, em pelo menos um meridiano, em 68% dos pacientes avaliados.³⁷

3.4.4. Exames de imagem

A TC e a RM são os principais exames de imagem utilizados para a avaliação da musculatura ocular extrínseca na OG. O aumento dos músculos extraoculares caracteristicamente tem padrão fusiforme, com bordas nítidas, poupando os tendões. Geralmente há acometimento simétrico de múltiplos músculos em ambas as órbitas. Além da confirmação diagnóstica da OG, esses exames permitem excluir doenças orbitárias coexistentes e auxiliam no planejamento cirúrgico.¹⁶

O componente ósseo das órbitas é melhor avaliado na TC, permitindo visualizar remodelamentos ósseos (principalmente da parede medial) e

também complicações do pós-operatório da DO, como encarceramento muscular.^{16, 145}

A RM é útil na avaliação dos tecidos moles, podendo auxiliar na diferenciação entre a fase aguda e a fase inativa da OG.⁹³ Em avaliações através de RM das órbitas, o trajeto da porção anterior dos músculos extraoculares em pacientes com OG não é diferente dos pacientes normais, mesmo após a realização da DO, com exceção do deslocamento centrífugo no trajeto do músculo reto inferior nos pacientes submetidos à descompressão do assoalho orbitário e no trajeto do músculo reto medial após a descompressão da parede medial. Aparentemente, o tecido conectivo anterior orbitário age como um “esqueleto funcional” que é capaz de manter os trajetos musculares alinhados mesmo após a DO, preservando as funções normais das polias dos músculos retos.¹⁵⁰

3.4.5. Tratamento

Na fase de inatividade da doença, há o consenso de se tratar o estrabismo residual de forma cirúrgica, após a DO e antes da correção das alterações palpebrais relacionadas à OG.²⁰ O objetivo é recuperar o maior campo possível de visão binocular.^{142, 151}

Os critérios de sucesso para o tratamento de estrabismo em pacientes com OG são, na maior parte dos trabalhos, a ausência de diplopia na posição primária do olhar (PPO) e na infraversão.¹⁴²

Os resultados da correção cirúrgica de estrabismo em pacientes com OG têm taxas de sucesso que variam de 55% a 100%, com taxas de reoperação de 15,5% a 45%.^{147, 151-153}

Existe controvérsia sobre o efeito da DO no sucesso da cirurgia de estrabismo. Ruttum e colaboradores¹⁵⁴ descreveram taxas menores de sucesso e maior número de músculos envolvidos na cirurgia de estrabismo de pacientes com OG e DO prévia. Os autores especularam que a necessidade de DO poderia refletir em maior grau de comprometimento muscular na orbitopatia, não conseguindo diferenciar se o pior resultado cirúrgico da correção de estrabismo se devia às alterações da orbitopatia ou à DO em si.¹⁵⁴ Outros dois estudos não observaram diferença nas taxas de sucesso da correção de estrabismo em pacientes com OG que tenham ou não realizado DO.^{152, 155}

As formas de estrabismo mais comumente associadas à OG são hipotropia e esotropia, acometendo 62% dos pacientes.¹⁵⁶ Desvios torcionais também podem ocorrer.^{157, 158}

Para a indicação da correção cirúrgica de estrabismo, as medidas do desvio devem estar estáveis por pelo menos 6 meses antes da cirurgia, embora um estudo tenha demonstrado mudanças significativas no ângulo do desvio em 30% dos pacientes mesmo após 6 meses de avaliações estáveis da motilidade ocular.¹⁵⁹

Os estrabismos com pequeno ângulo de desvio são tratados clinicamente com o uso de prismas. O uso da toxina botulínica também é citado em algumas publicações, com maior sucesso em desvios menores que 20 dioptrias prismáticas (DP).¹⁶⁰⁻¹⁶²

Realiza-se a cirurgia de estrabismo com anestesia geral ou anestesia tópica. A vantagem da anestesia tópica é permitir o ajuste de desvios residuais no peroperatório.¹⁵⁶

Comparando-se com a cirurgia do estrabismo essencial, na OG o efeito dose-resposta é menos previsível. Para cada milímetro de retrocesso realizado em um músculo, pode ocorrer correção de mais DP do desvio, principalmente na abordagem do músculo reto inferior. Por outro lado, músculos com grande restrição podem necessitar de grandes retrocessos para corrigir desvios pequenos.^{151, 153}

Os músculos extraoculares na OG são mais tensos e friáveis, e o risco de desinserção e rotura do tendão durante a cirurgia é grande. A técnica de debilitamento mais frequentemente utilizada é o retrocesso muscular. As ressecções são raramente utilizadas. As suturas mais usadas são as “suturas em rédea”, que permitem o ajuste quando necessário. Os fios de sutura não absorvíveis são algumas vezes utilizados com o objetivo de evitar hipercorreções tardias, principalmente quando o músculo reto inferior é o retrocedido.¹⁵³ Após o retrocesso dos músculos retos verticais pode ocorrer piora da retração palpebral.¹⁴⁵

Ainda há a descrição do aumento da exoftalmometria em pacientes com OG submetidos à correção de estrabismo, principalmente nos já submetidos à DO ou naqueles com dois músculos retrocedidos.¹⁶³

3.5. METODOLOGIAS DE AVALIAÇÃO DAS DUÇÕES E VERSÕES

A avaliação das duções e versões é parte essencial do exame da motilidade ocular extrínseca, auxiliando no diagnóstico e tratamento dos distúrbios da motilidade ocular, principalmente nos estrabismos incomitantes, restritivos ou paralíticos.⁴²

A avaliação qualitativa realizada durante o exame clínico é a mais frequentemente utilizada. Avalia-se o paciente sem correção óptica, que acompanha o movimento de um objeto apresentado pelo examinador, da PPO para as oito posições secundárias e terciárias do olhar. Duções e versões são graduadas de -1 a -4 para qualificar hipofunção e de +1 a +4 para qualificar hiperfunção de cada músculo em seu campo de ação. É um método com muita variabilidade interobservador, e dependente da experiência do examinador.^{43, 44}

Realiza-se a avaliação quantitativa das duções e versões por métodos cinéticos ou estáticos.

3.5.1. Métodos cinéticos

Em 1899 Asher relatou um dos primeiros estudos sobre movimentação ocular, ao avaliar suas próprias versões.⁵²

Kestenbaum fez a medida das versões em milímetros com uma régua transparente posicionada em frente à córnea (*limbus test*), o que permitiu avaliar a posição do limbo na PPO comparada com as posições secundárias e terciárias do olhar.⁴⁸

Urist descreveu um teste semelhante ao de Kestenbaum, denominado *lateral version light reflex test*. O examinador posiciona um foco luminoso em

frente ao olho do paciente e observa a posição do reflexo luminoso na esclera enquanto o paciente realiza lateroversão extrema, medindo em milímetros. A medida em milímetros é convertida para graus, sendo cada milímetro correspondente a 7 graus, conforme a escala de Hirschberg.⁴⁹

Outros autores utilizaram aparelhos oftalmológicos na tentativa de documentar de forma mais acurada as duções e versões. Em 1950 Yamishoro utilizou o ceratômetro para avaliar a posição do limbo em adução, abdução, supra e infradução de cem pacientes normais.⁵² Em 1994, Mourits mediu as duções de 40 pacientes normais utilizando um perímetro de Schweiger modificado.⁵⁰ O sinoptóforo também pode ser usado para avaliar as rotações binoculares, embora haja limitação de 30 graus na avaliação das rotações verticais.⁵² O aparelho oftalmológico que mais se utiliza para medir as rotações binoculares é o perímetro (campímetro) manual de Goldmann,^{53, 164} onde variações de menos de 5 graus entre as medidas são consideradas acuradas e confiáveis.¹⁶⁴

Entretanto, todas essas técnicas apresentam alto grau de variação nas medidas, além de terem uso limitado pela dificuldade de obtenção de um campímetro, por exemplo, para esse tipo de avaliação.⁵²

Mais recentemente, métodos de rastreamento ocular com vídeo-oculografia ou *scleral search coils* têm sido utilizados para medir as versões de forma automática e quantitativa. No entanto, esses métodos são muito trabalhosos e caros para a prática clínica diária.¹⁶⁵

3.5.2. Métodos estáticos

Em 1916 Hess registrou a posição estática dos olhos em um gráfico bidimensional (*Hess screen test*). Esse teste foi computadorizado e ainda hoje se utiliza para avaliar diplopia e alterações motoras causadas por fraturas orbitárias, por exemplo. O teste de Lancaster (*Lancaster screen test*) e o teste de Harms (*Harms wall test*) utilizam telas para registrar a posição dos olhos, desvios verticais, horizontais e torcionais.^{43, 52}

Kushner propôs um instrumento denominado *cervical range of motion* (CROM) para registrar as rotações binoculares, posições anômalas da cabeça e o campo de visão binocular.¹⁶⁶

Holmes descreveu um método fotográfico para avaliar as restrições da abdução em pacientes com paralisia do sexto nervo craniano. Realizava fotografias com o paciente fixando em dextro e levoversão. Com uma régua, o examinador media em milímetros o déficit de abdução. O método foi considerado com boa reprodutibilidade, simples, efetivo e com alto índice de concordância entre diferentes examinadores.¹⁶⁷

Com a digitalização dos métodos fotográficos, Lim e colaboradores⁵¹ propuseram uma modificação do registro descrito por Kestenbaum (*limbus test*). Os pacientes são fotografados com uma câmera digital, fixando nas nove posições do olhar. As imagens obtidas são então processadas pelo programa Photoshop®, onde a fotografia da PPO é sobreposta sucessivamente por fotografias das posições secundárias e terciárias, que são manipuladas para ficarem semitransparentes. Com isso, é possível observar simultaneamente a posição do limbo na PPO e nas outras posições. As oito imagens obtidas com essa sobreposição das fotografias são então analisadas pelo programa

ImageJ[®], que faz a medida da distância em milímetros entre os limbos. Pode-se posteriormente converter essa medida para graus de rotação do globo ocular com a fórmula:

$$\alpha = \arcsin (D / r)$$

α =ângulo do movimento ocular

D =distância entre os limbos

r =raio externo do globo ocular (baseado no comprimento axial obtido com a biometria)

Obtém-se então o ângulo máximo de movimento em cada uma das posições do olhar. Esse método teve baixa variabilidade interobservador, ou seja, boa reprodutibilidade e acurácia, além de baixo custo e facilidade para sua realização.⁵¹

Qualquer que seja o método escolhido para a avaliação das duções e versões, os fatores mais importantes na avaliação da sua eficácia são: minimização do desconforto do paciente, minimização da variabilidade que ocorre com movimentações da cabeça, rapidez e simplicidade do teste, acurácia, boa reprodutibilidade e alto nível de confiabilidade inter e intraobservador.

3.6. QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ORBITOPATIA DE GRAVES

O conceito de qualidade de vida começou a ser desenvolvido em 1964. A partir de 1977, qualidade de vida foi mencionada pela primeira vez como palavra-chave na base de dados *Medline*. Atualmente, medidas de qualidade de vida são tão importantes na descrição da gravidade da doença quanto as medidas clínicas.⁶¹

A definição de qualidade de vida inclui aspectos físicos, mentais, sociais e só pode ser medida pelo próprio paciente. A existência de discrepâncias entre medidas clínicas objetivas e a experiência subjetiva do paciente pode ser explicada pelo fato da percepção de saúde e a capacidade de realizar atividades diárias não ser determinada somente pela gravidade dos sinais e sintomas físicos, mas também pelas características do indivíduo e do ambiente, como experiências prévias, expectativas, capacidade de compreensão, motivação, suporte social e relação médico-paciente.⁶¹

Além disso, distúrbios psicológicos nos pacientes com OG podem estar relacionados não apenas às consequências das alterações na aparência física e funcionamento visual, mas também ao impacto prejudicial dos hormônios tireoidianos circulantes no sistema nervoso central. Estudos em cérebros humanos saudáveis revelaram que o TSHr é expresso significativamente em áreas corticais e límbicas (amígdala, giro cingulado, córtex frontal, hipocampo, hipotálamo e tálamo), sugerindo a interlocução entre os sistemas endócrino e neuropsiquiátrico.¹⁶⁸ Em pacientes com DG, com ou sem OG, os anticorpos que se ligam ao TSHr cerebral podem influenciar o desenvolvimento de

distúrbios neuropsiquiátricos, como déficit cognitivo e comprometimento emocional.¹⁶⁹ Pacientes com OG têm mais transtornos de humor, depressão e ansiedade que pessoas afetadas por outras doenças crônicas ou outras desfigurações faciais, principalmente quando há exoftalmia, diplopia e NOD.⁵⁸

A primeira avaliação sistemática de qualidade de vida em pacientes com OG foi feita em 1997, utilizando-se um questionário aplicável para várias doenças, pacientes e populações (MOS SF-24).¹⁷⁰ Quando comparados com pacientes com outras doenças, pacientes com OG pontuaram pior que indivíduos com diabetes, enfisema ou insuficiência cardíaca; mas a pontuação era semelhante à de indivíduos com doenças inflamatórias intestinais. A pontuação não se relacionava com a duração, a atividade ou a gravidade da OG.

Estudaram-se os efeitos a longo prazo da OG na qualidade de vida com outro questionário genérico (MOS SF-36), com o relato de que pacientes com OG ainda referiam limitações nas atividades diárias e pior percepção da saúde quando comparados com a população normal, mesmo após 11,7 anos do tratamento; 32% dos pacientes relataram que seus olhos não pareciam normais e 28% não estavam satisfeitos com sua aparência física. Esses achados sugerem que a OG deva ser considerada uma doença crônica.⁵⁹

Em 1998 desenvolveu-se o primeiro questionário de qualidade de vida específico para OG (GO-QoL).⁶⁰ O questionário contém 16 perguntas: oito referentes às consequências da diplopia e baixa de acuidade visual (funcionamento visual); e oito referentes às consequências psicossociais das alterações da aparência física (aparência). As perguntas são respondidas em uma escala de 3 pontos: 1 ponto para a resposta “sim, seriamente limitado”; 2

pontos para “sim, um pouco limitado”; e 3 pontos para “não, nada limitado”. Assim sendo, obtêm-se duas subescalas, cada uma variando de 8 a 24 pontos; cada uma dessas subescalas é transformada pela fórmula:

$$\text{Pontuação total} = \frac{(\text{pontuação inicial} - 8) \times 100}{16}$$

Com isso, cada pontuação varia de 0 a 100, as maiores pontuações indicando melhor qualidade de vida.

Assim como nos questionários gerais, o GO-QoL correlacionou-se apenas moderadamente com as medidas clínicas de atividade e gravidade da OG em algumas publicações.^{59, 60, 170} Por outro lado, publicações mais recentes relataram alta consistência interna do GO-QoL; ou seja, as pontuações das subescalas de funcionamento visual e aparência foram negativamente associadas com critérios de atividade (CAS) e gravidade da OG. Diplopia foi relacionada à subescala funcionamento visual; exoftalmia e assimetria foram significativamente associadas à subescala aparência.¹⁷¹⁻¹⁷³

Publicações posteriores validaram o GO-QoL, demonstrando sua confiabilidade e reprodutibilidade, com coeficientes de correlação intraclassa maiores que 0,80.¹⁷⁴

Os efeitos do tratamento da OG nas pontuações do GO-QoL foram avaliados por Terwee e colaboradores.¹⁷⁵ Aumento na pontuação de aproximadamente 10 a 20 pontos ocorre após radioterapia ou DO; melhora de 3 a 10 pontos ocorre após cirurgias de estrabismo e palpebrais. Considera-se a mudança média de 6 pontos em uma ou ambas as subescalas do GO-QoL como melhora importante nas atividades diárias dos pacientes.

Outros questionários específicos para OG foram criados: na Austrália¹⁷³, com a modificação de algumas perguntas do GO-QoL, adaptando-as para a realidade local; na Alemanha¹⁷⁶, ainda sem validação; nos EUA^{177, 178} o GO-QLS, que é mais longo, necessitando mais tempo para sua aplicação, e o NEI VFQ-25, ainda com validade e reprodutibilidade questionadas; e no Canadá (TED-QoL),¹⁷⁹ que parece ser mais utilizável para a orientação dos pacientes e não para ensaios clínicos.

Tanto os questionários gerais (MOS SF-24 e MOS SF-36) quanto os questionários específicos para OG (GO-QoL, TED-QoL, etc.) evidenciam piora importante na qualidade de vida dos portadores de OG, tanto pelas alterações físicas como pelas psicológicas. Isso indica a necessidade de abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas, oftalmologistas, radiologistas, psiquiatras e neurologistas para individualizar a estratégia terapêutica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sua percepção da doença orbitária e adesão às recomendações médicas e ao tratamento cirúrgico.^{57, 58}

Apesar dos esforços que têm sido feitos para definir critérios específicos de atividade e gravidade da OG para melhorar o manejo dos pacientes, maior atenção deve ser dada aos aspectos psicossociais. A avaliação da qualidade de vida dos pacientes deve ser incluída na avaliação da gravidade da OG e deve ser considerada como um indicador de sucesso do tratamento, a fim de melhorar a evolução clínica e o bem-estar do paciente.⁵⁷ Em 2006 o EUGOGO recomendou o uso do GO-QoL como medida para avaliar respostas a tratamentos em ensaios clínicos.¹⁷ O questionário está disponível atualmente em 10 línguas no site do EUGOGO (www.eugogo.eu).

O GO-QoL é o questionário melhor validado e mais amplamente utilizado, devendo-se utilizá-lo na avaliação de resultados primários de ensaios clínicos.

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico prospectivo randomizado mascarado. Foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, com aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em 29/01/2015, parecer nº 941.213 (Anexo A).

4.2. AMOSTRA

4.2.1. Pacientes

Estudou-se 42 pacientes portadores de OG na fase sequelar, com quadro clínico estável por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram recrutados do ambulatório do Setor de Órbita do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do HCFMUSP. Classificou-se a OG quanto a sua fase de atividade com base nos critérios do CAS⁹⁶ e o tempo desde o início do quadro clínico. Considerou-se os pacientes na fase sequelar quando apresentavam CAS < 3 há pelo menos 6 meses e tempo de surgimento da doença maior que 2 anos.

4.2.2. Critérios de inclusão

1. Diagnóstico de OG na fase sequelar
2. Concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado na visita de seleção (Anexo B)

3. Idade \geq 21 anos
4. Eutireoidismo
5. Exoftalmometria com exoftalmômetro de Hertel \geq 20 mm
6. Ausência de anormalidades oculares: miopia degenerativa, microftalmo ou cavidade anoftálmica
7. Ausência de anormalidades orbitárias que não fossem decorrentes da OG: fraturas prévias ou defeitos congênitos
8. Boa colaboração para a realização dos exames
9. Capacidade de aderir às consultas periódicas de avaliação do ensaio clínico
10. Avaliação clínica e anestésica pré-operatória sem contraindicações para o procedimento cirúrgico proposto

4.2.3. Critérios de exclusão

1. Pacientes portadores de Miastenia gravis
2. Gestantes
3. Cirurgia orbitária, de estrabismo ou palpebral prévia
4. Outras condições oculares anormais ou sintomas que impossibilitassem a admissão do paciente no estudo, de acordo com o julgamento clínico do investigador

4.2.4. Alocação dos grupos

Os pacientes foram alocados aleatoriamente em um de dois grupos, segundo a cirurgia a serem submetidos:

1. Descompressão orbitária inferomedial por via transconjuntival e transcaruncular (DOIM)
2. Descompressão orbitária balanceada, abordando a parede medial e a parede lateral profunda (DOB)

A decisão foi aleatória, tomada por sorteio para o primeiro paciente e alternadamente para os demais. Os casos foram agendados para a cirurgia por um pesquisador diferente do que fez as avaliações e fotografias pré e pós-operatórias. O pesquisador responsável pelas consultas oftalmológicas pré e pós-operatórias e o paciente eram mascarados quanto à técnica cirúrgica realizada.

4.3. TÉCNICA CIRÚRGICA

Dois cirurgiões de órbita realizaram as cirurgias. Um foi responsável por todas as descompressões inferomediais e o outro executou todas as descompressões balanceadas, ambos com experiência na técnica para a qual foram designados. Ambas as técnicas cirúrgicas foram realizadas com os pacientes sob anestesia geral.

A DOIM foi realizada com algumas modificações de descrições prévias.^{25, 40, 127, 131} O acesso à parede medial da órbita foi feito por via transcaruncular.¹²⁶ Uma incisão curvilínea foi feita verticalmente na conjuntiva medial, atrás da carúncula, com dissecação posterior através do tecido subconjuntival e, a seguir, medialmente no plano pré-septal até a borda lacrimal posterior. A parede medial, composta pela lâmina papirácea do osso etmoide, foi completamente dissecada e fraturada, respeitando seu limite

superior com o osso frontal e posterior com a asa menor do esfenóide. No seu limite inferior, a junção com o osso maxilar que constitui o esporão orbitário inferomedial,^{40, 127} foi preservada na sua porção anterior. O assoalho orbitário, composto pelo teto do seio maxilar, foi acessado por uma incisão transconjuntival no fórnice,^{25, 131} sem a realização de cantotomia lateral quando possível. A fratura maxilar abrangeu apenas a porção medial ao sulco infraorbitário e também preservou a porção anterior do esporão. A abertura da periórbita foi cuidadosamente planejada para evitar o trajeto dos músculos retos.

A DOB foi realizada de acordo com descrições da literatura.^{113, 180} A abordagem da parede medial foi feita com o acesso transcaruncular de forma semelhante à DOIM. O acesso à parede lateral foi feito com uma incisão lateral no sulco palpebral superior, com consequente exposição da rima orbitária superolateral. A seguir, a parede lateral foi dissecada e todas as suas três áreas ósseas mais espessas foram esculpidas e afinadas com uma broca de diamante de alta velocidade: a fossa lacrimal (para melhor visualização da parede lateral), a asa maior do esfenóide e, inferolateralmente, o osso zigomático e parte do osso maxilar. Finalmente, realizaram-se incisões na periórbita para permitir que a gordura orbitária herniasse no espaço recém-criado.

4.4. AVALIAÇÕES OFTALMOLÓGICAS PRÉ E PÓS-OPERATÓRIAS

Os pacientes foram avaliados em uma consulta pré-operatória, quando realizou-se exame oftalmológico completo incluindo medida da acuidade visual

com e sem correção, biomicroscopia, avaliação dos reflexos pupilares, tonometria de aplanção, fundoscopia, exoftalmometria com o exofalmômetro de Hertel e avaliação sensorial e motora da motilidade ocular extrínseca.

Os pacientes retornaram após a DO com 1 mês, 3 meses e 6 meses de pós-operatório. Em todas as consultas realizou-se a avaliação sensorial e motora da motilidade ocular extrínseca. Repetiu-se a exoftalmometria no sexto mês pós-operatório.

4.5. AVALIAÇÃO SENSORIAL E MOTORA DA MOTILIDADE OCULAR EXTRÍNSECA

Os pacientes foram avaliados para determinar a presença ou ausência de estrabismo, antes e após o procedimento cirúrgico. A avaliação consistiu na medida do ângulo do desvio ocular em DP, através do exame de prisma e *cover* alternado, com o paciente fixando optotipos de Snellen para longe e para perto, nas nove posições do olhar, e inclinando a cabeça sobre o ombro direito e o ombro esquerdo. Nos casos de restrição acentuada da motilidade ocular, usou-se o método de Krimsky para quantificar o desvio.

As versões foram graduadas de -1 a -4 para qualificar hipofunção e de +1 a +4 para qualificar hiperfunção de cada músculo em seu campo de ação. Registrou-se como 0 quando as versões eram normais.⁴³ Para avaliar a capacidade do método fotográfico quantitativo utilizado nesse estudo detectar diferentes padrões de alterações das versões e avaliar a concordância entre os dois métodos (qualitativo vs. quantitativo), classificaram-se as versões obtidas pela avaliação clínica qualitativa em três categorias:

- Normal: sem hipofunção
- Alteração moderada: hipofunção do músculo avaliado de -1 ou -2
- Alteração grave: hipofunção do músculo avaliado de -3 ou -4

A presença ou ausência de diplopia binocular nas nove posições do olhar foi quantificada com pontuação de 0 a 100, obtida segundo o Questionário de Diplopia formulado por Holmes e colaboradores (Anexo C).^{181,}

182

A diplopia torcional foi medida em graus, utilizando os testes de Maddox simples e duplo na PPO.

A estereopsia foi avaliada através do teste de estereoacuidade de Titmus. Considerou-se presente com a obtenção de estereopsia entre 40 e 3000 segundos de arco e ausente quando o paciente relatava ausência de percepção das imagens estereoscópicas do teste.

Registrou-se também a ocorrência ou não de posição anômala da cabeça.

4.6. QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Na consulta pré-operatória e após 6 meses da DO, os pacientes se submeteram a um questionário em língua portuguesa de autoavaliação de qualidade de vida na OG (GO-QoL) (Anexo D). Esse é um questionário já validado, amplamente utilizado e disponível em dez línguas.^{60, 61, 171}

4.7. DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA E ANÁLISE DIGITAL

Os pacientes foram fotografados na consulta pré-operatória e após 6 meses da DO.

Padronizou-se a obtenção das fotografias, o que foi fundamental para garantir a consistência das imagens armazenadas. Um dos pesquisadores fez o registro fotográfico, realizando fotografias frontais de cada paciente (Canon PowerShot SX530 HS). O paciente foi posicionado sentado em uma cadeira, com fundo limpo, a 50 cm da lente da câmera. Com a cabeça adequadamente alinhada horizontal e verticalmente, as fotografias foram tiradas nas nove posições do olhar (posição primária do olhar, supradextroversão, supravversão, supraleovversão, dextroversão, levoversão, infradextroversão, infraversão e infralevoversão). Os pacientes foram encorajados verbalmente a manter a estabilidade da cabeça e o máximo esforço em direção às posições extremas do olhar. Quando houve movimentação inadequada do paciente, repetiram-se as fotografias. Nas infraversões, as pálpebras superiores foram tracionadas para melhor observação. A fotografia também incluiu um adesivo circular de 12 mm de diâmetro colado na glabella do paciente para calibração digital (Figura 1).

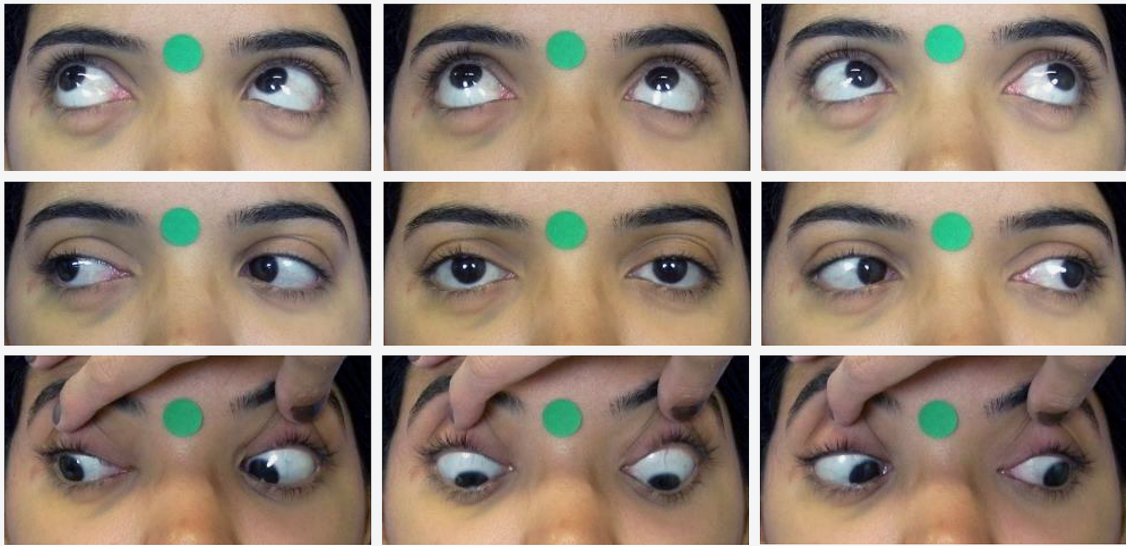


Figura 1 - Fotografias digitais das nove posições do olhar

A análise digital das imagens foi feita por um único pesquisador, utilizando o método proposto por Lim e colaboradores.⁵¹ Utilizando o programa Photoshop® (Adobe, San Jose, CA, EUA, versão 19.1.9), fotografias semitransparentes das versões do paciente foram sucessivamente sobrepostas à fotografia na PPO (Figura 2A). Em seguida, a distância em milímetros entre os limbos das fotografias sobrepostas foi medida com o auxílio do programa ImageJ® (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA, versão 1.52a). Pixels e milímetros foram calibrados usando o adesivo circular de 12 mm como referência (Figura 2B). De acordo com o método de Lim, a distância limbo-a-limbo (mm) pode ser convertida em graus de rotação do globo ocular com a fórmula $\alpha = \arcsin (D / r)$, onde α é o ângulo do movimento ocular, D é a distância entre os limbos, e r é o raio externo do globo ocular, baseado no comprimento axial medido com o biômetro IOLMaster (Zeiss Humphrey Systems, Dublin, CA, EUA).

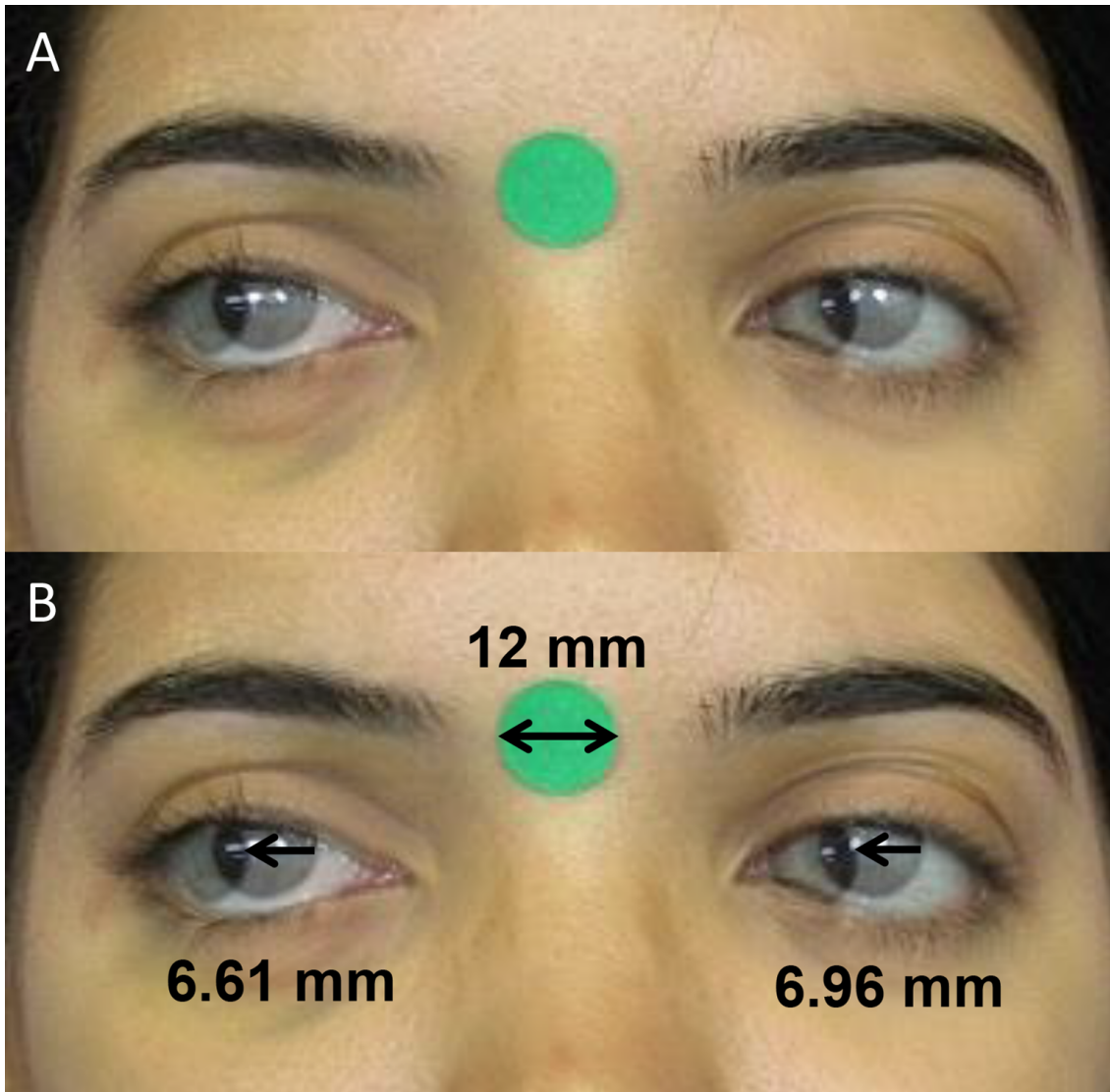


Figura 2 - A: Sobreposição de imagens semitransparentes da posição primária do olhar e da dextroversão para a avaliação quantitativa das versões (Photoshop®); **B:** Avaliação da dextroversão, com medidas feitas através do programa ImageJ®. No olho direito, em abdução, é feita a medida da distância entre a região medial dos limbos das fotos sobrepostas. No olho esquerdo, em adução, a distância é medida entre a região lateral dos limbos

4.8. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DAS ÓRBITAS

Todos os pacientes foram submetidos à TC das órbitas (Brilliance 16, Philips Medical Systems, Holanda), sem contraste endovenoso, no pré-operatório e no retorno pós-operatório de 6 meses. As imagens tomográficas foram obtidas através de cortes axiais contínuos com o paciente em decúbito dorsal horizontal e com a cabeça posicionada paralela ao plano de Frankfurt.

Os parâmetros de aquisição foram: 120 kV, 200 mA, detector com configuração 16 x 0,75 mm, espessura de corte de 1,5 mm e incremento de 0,7 mm. As imagens foram processadas na estação de trabalho do tomógrafo e avaliadas por um único radiologista que não tinha conhecimento do exame clínico e do tipo de técnica cirúrgica adotada. Nas imagens pré e pós-operatórias, a área dos músculos retos foi medida 9 mm posteriormente à rima orbitária lateral, no corte coronal, com cada músculo reto delineado na tela do computador (Figura 3).^{26, 183}



Figura 3 - Tomografia computadorizada das órbitas (corte coronal 9 mm posterior à rima orbitária lateral) com medida das áreas delimitadas dos músculos retos

4.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita com os programas Stata (StataCorp, College Station, TX, EUA, versão 15) e Statistica (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, EUA, versão 13).

O cálculo amostral foi estabelecido baseado na redução da exoftalmia como variável principal. Como o desvio-padrão médio encontrado na literatura é de 2,1 mm e o tamanho do efeito pretendido, baseado no julgamento clínico, é de 1,5 mm, chegou-se ao tamanho amostral mínimo de 24 olhos em cada grupo.

As variáveis quantitativas foram descritas através do cálculo de medidas de tendência central e dispersão (médias aritméticas e desvios-padrão), enquanto as variáveis categóricas foram descritas por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas (porcentagens).

O teste de associação do qui-quadrado foi usado para verificar distribuições equivalentes das variáveis demográficas e clínicas entre os dois grupos de DO.

A análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas foi utilizada para calcular as diferenças entre os dois grupos em relação às variáveis quantitativas pré e pós-operatórias. Comparações múltiplas, quando apropriadas, foram realizadas com o teste de Tukey-HSD. Alternativamente, quando as variâncias não eram homogêneas (informação obtida pelo teste de Levene), usou-se o teste de Friedman.

O teste de McNemar foi usado para verificar a frequência das variáveis categóricas.

ANOVA (e o teste de Tukey-HSD) ou o teste t de Student para amostras independentes foram utilizados para avaliar a concordância entre as variáveis clínicas qualitativas e fotográficas quantitativas. Calculou-se a média do ângulo máximo das oito posições secundárias e terciárias do olhar para cada categoria clínica. A seguir, compararam-se as três categorias qualitativas em relação ao

ângulo médio da versão. Diferenças estatisticamente significativas entre as médias de cada categoria foram consideradas indicativo de concordância entre os métodos.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas.

Em todas as análises, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$ (erro alfa = 5%), sendo $p < 0,001$ altamente significativo.

5. RESULTADOS

5.1. DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A tabela 1 demonstra os dados demográficos e as características clínicas dos 42 pacientes com OG, divididos aleatoriamente entre o grupo submetido à DOIM e o grupo submetido à DOB. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição de gênero, idade, dosagem de TRAb, tabagismo, história familiar de doenças da tireoide, tratamento da DG ou tratamento da OG entre os grupos.

Não se observaram complicações cirúrgicas graves no per ou pós-operatório, como perda visual, lesão dos músculos retos, disestesia infraorbitária permanente, hipoglobo ou fístula liquórica nos dois grupos.

Tabela 1 - Variáveis demográficas e clínicas de uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves submetidos à descompressão orbitária

Variável	Categoria	Grupo (%)		p*
		DOIM (n=21)	DOB (n=21)	
Gênero	Feminino	15 (71,4)	16 (76,2)	0,726
	Masculino	6 (28,6)	5 (23,8)	
Idade, anos ± dp		47,5 ± 12,7	49,9 ± 10,9	0,616
TRAb	Positivo	7 (43,8)	8 (47,1)	0,849
Tabagismo	Sim	9 (42,9)	12 (57,1)	0,355
História familiar	Sim	11 (52,4)	8 (38,1)	0,352
Tratamento da DG				
Drogas antitireoidianas	Sim	17 (81,0)	18 (85,7)	1,000
Radioiodoterapia	Sim	11 (52,4)	14 (66,7)	0,346
Tireoidectomia	Sim	2 (9,5)	7 (33,3)	0,130
Reposição hormonal	Sim	2 (9,5)	0 (0,0)	0,488
Tratamento da OG				
Colírio lubrificante	Sim	14 (66,7)	17 (80,9)	0,292
Radioterapia	Sim	1 (4,8)	1 (4,8)	1,000

*=Teste de associação do qui-quadrado; DOIM: descompressão orbitária inferomedial; DOB: descompressão orbitária balanceada; TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; DG: doença de Graves; OG: orbitopatia de Graves

5.2. EXOFTALMOMETRIA

Vinte e um pacientes (42 órbitas) foram submetidos à DOIM e 21 (42 órbitas) à DOB. A média (\pm dp) da exoftalmometria pré-operatória foi semelhante entre os dois grupos ($p=0,899$). A redução da exoftalmia no pós-operatório foi estatisticamente significativa em ambos os grupos ($p<0,001$), mas significativamente maior na DOB do que na DOIM ($3,8 \pm 3,1$ mm vs. $2,4 \pm 1,9$ mm; $p=0,010$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Exoftalmometria de Hertel: comparação entre os dois grupos de estudo (DOIM vs. DOB) no pré-operatório e após 6 meses da descompressão orbitária

Grupo	n	Exoftalmometria (mm)		Redução da exoftalmia (mm)	p
		Média \pm dp (intervalo)			
		Pré-operatório	Pós-operatório		
DOIM	42	23,9 \pm 2,8 (20-30)	21,4 \pm 2,9 (14-28)	2,4 \pm 1,9 (0,5-8)	<0,001*
DOB	42	23,5 \pm 2,6 (20-34)	19,6 \pm 2,2 (14-24)	3,8 \pm 3,1 (0,5-12)	<0,001*
		$p=0,899^*$	$p=0,010^*$		

*=ANOVA de medidas repetidas / Tukey-HSD; DOIM: descompressão orbitária inferomedial; DOB: descompressão orbitária balanceada; mm: milímetros

5.3. ESTRABISMO E DIPLOPIA

Dos 21 pacientes submetidos à DOIM, 88,9% permaneceram ortotrópicos no pós-operatório. Dos pacientes com estrabismo antes da DO (3 pacientes, 14,2%) todos apresentavam esotropia e tiveram aumento do ângulo do desvio horizontal em média de $24 \pm 6,9$ DP no pós-operatório. Em dois desses pacientes havia associadamente estrabismo vertical, que não se modificou no pós-operatório.

Dos 21 pacientes submetidos à DOB, 76,5% permaneceram sem estrabismo no pós-operatório. Nos pacientes que eram estrábicos antes da DO (4 pacientes, 19%), um paciente teve melhora do desvio após a cirurgia (paciente com exotropia) e os outros três pacientes, com esotropia, evoluíram com aumento do ângulo do desvio horizontal em média de $12 \pm 8,8$ DP no pós-operatório. Um dos pacientes com esotropia apresentava estrabismo vertical associado, que não se modificou no pós-operatório.

A ocorrência de estrabismo no pós-operatório (em pacientes previamente ortotrópicos) foi observada em dois pacientes (11,1%) submetidos à DOIM e quatro pacientes (23,5%) submetidos à DOB. Todos os seis pacientes desenvolveram esotropia (Tabela 3).

O teste de McNemar não revelou diferença estatisticamente significativa na frequência de estrabismo pré e pós-operatório (DOIM $p=0,500$; DOB $p=0,219$) ou modificação da estereopsia (DOIM $p=0,317$; DOB $p=0,564$) em nenhum dos grupos.

A pontuação do Questionário de Diplopia foi estatisticamente semelhante no pré e pós-operatório e entre os dois grupos ($p=0,094$). Da

mesma forma, nenhuma mudança estatisticamente significativa foi encontrada na avaliação da diplopia torcional (teste de Maddox simples $p=0,386$; teste de Maddox duplo $p=1,000$) antes e após a cirurgia e entre as duas técnicas de DO.

Tabela 3 - Prevalência e incidência de estrabismo e diplopia em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves submetidos à descompressão orbitária

Grupo	Estrabismo / Diplopia	n	%
DOIM (n=21)	Pré-operatório	3	14,2 (3/21)
	Pós-operatório	5	23,8 (5/21)
	Novo desvio no pós-operatório	2	11,1 (2/18)
	Melhora do desvio	0	0
DOB (n=21)	Pré-operatório	4	19 (4/21)
	Pós-operatório	7	33,3 (7/21)
	Novo desvio no pós-operatório	4	23,5 (4/17)
	Melhora do desvio	1	25 (1/4)

DOIM: descompressão orbitária inferomedial; DOB: descompressão orbitária balanceada

5.4. AVALIAÇÃO DAS VERSÕES

As tabelas 4 e 5 mostram as medidas médias em graus (\pm dp) das medidas quantitativas para cada categoria clínica. As medidas quantitativas médias correspondentes às três categorias qualitativas (normal, alteração moderada e alteração grave) diferiram significativamente em cinco posições do olhar: abdução, adução, elevação em abdução, elevação e elevação em adução (as únicas duas exceções entre as 15 correlações sendo “normal vs. alteração moderada” na abdução, com $p=0,161$ e “alteração moderada vs. alteração grave” na elevação em adução, com $p=0,242$), indicando bom nível de concordância entre os dois métodos (Tabela 4). Por outro lado, nas três infraversões (abaixamento em abdução, abaixamento e abaixamento em adução), que são pouco afetadas na OG, as medidas quantitativas médias não variaram significativamente entre as duas categorias possíveis (“normal vs. alteração moderada”) (Tabela 5).

A Figura 4 é a representação gráfica da concordância entre os dois métodos em relação a cada uma das oito posições secundárias e terciárias do olhar.

Tabela 4 - Concordância na avaliação das versões entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas em cinco posições do olhar (abdução, adução, elevação em abdução, elevação e elevação em adução) em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Versão	Avaliação qualitativa	Avaliação quantitativa (°) Média (dp)	p^*	Normal vs. moderada p^\dagger	Normal vs. grave p^\dagger	Moderada vs. grave p^\dagger
Abdução	Normal (n=18)	46,88 (8,04)	<0,001	0,161	<0,001	0,001
	Alt. moderada (n=52)	42,06 (9,20)				
	Alt. grave (n=14)	31,33 (15,07)				
Adução	Normal (n=47)	42,84 (10,95)	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
	Alt. moderada (n=34)	32,68 (9,20)				
	Alt. grave (n=3)	15,66 (16,26)				
Elevação em abdução	Normal (n=47)	39,05 (10,95)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Alt. moderada (n=19)	24,20 (15,07)				
	Alt. grave (n=18)	10,36 (10,30)				
Elevação	Normal (n=51)	24,83 (10,36)	<0,001	<0,001	<0,001	0,025
	Alt. moderada (n=18)	15,66 (9,20)				
	Alt. grave (n=15)	8,62 (6,89)				
Elevação em adução	Normal (n=52)	33,36 (10,95)	<0,001	<0,001	<0,001	0,242
	Alt. moderada (n=18)	18,05 (12,12)				
	Alt. grave (n=14)	13,29 (10,95)				

*=ANOVA; † =teste *post-hoc* (Tukey-HSD); Normal: sem hipofunção; Alt. moderada: hipofunção de -1 ou -2; Alt. grave: hipofunção de -3 ou -4; °= graus

Tabela 5 - Concordância na avaliação das versões entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas em três posições do olhar (abaixamento em abdução, abaixamento e abaixamento em adução) em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Versão	Avaliação qualitativa	Avaliação quantitativa (°) Média (dp)	p*
Abaixamento em abdução	Normal (n=75)	57,14 (9,78)	0,573
	Alt. moderada (n=9)	59,31 (12,12)	
Abaixamento	Normal (n=80)	54,09 (9,78)	0,468
	Alt. moderada (n=4)	59,31 (6,89)	
Abaixamento em adução	Normal (n=78)	62,87 (10,95)	0,268
	Alt. moderada (n=6)	68,43 (8,04)	

*=Teste t de Student para amostras independentes; Normal: sem hipofunção; Alt. moderada: hipofunção de -1 ou -2; °= graus

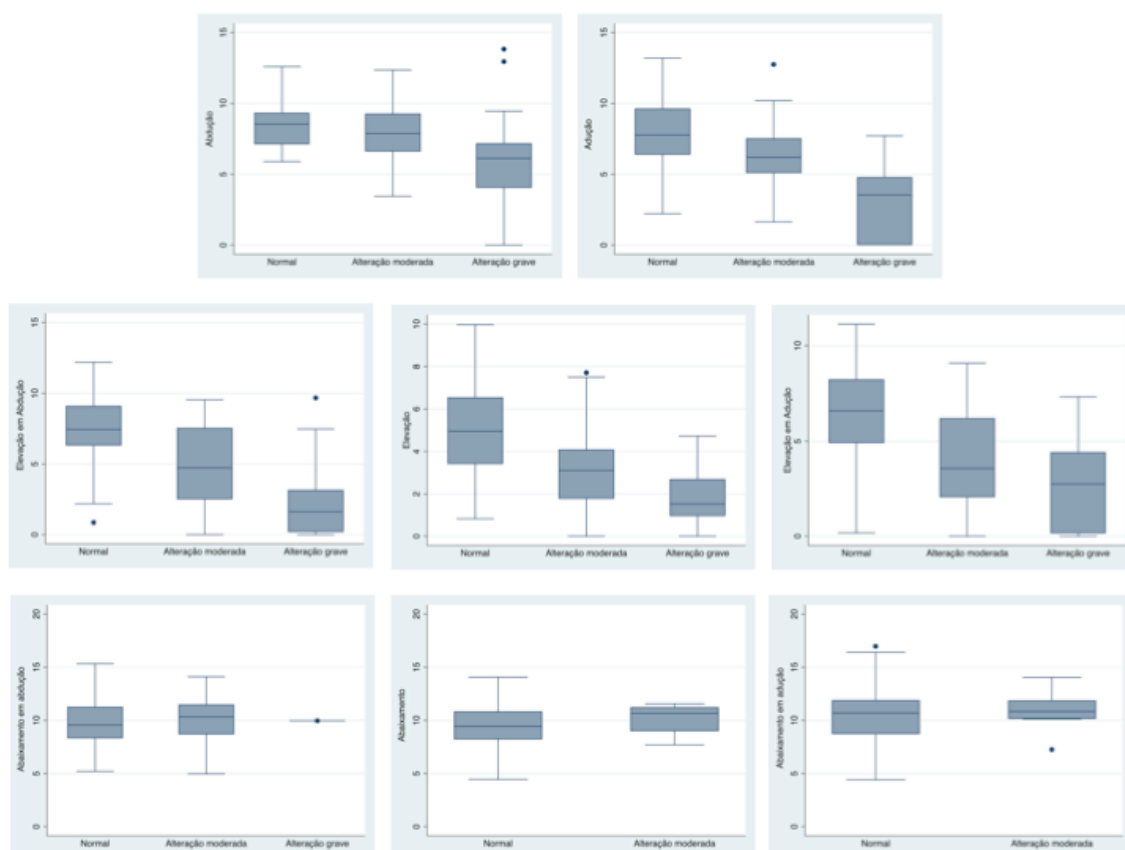


Figura 4 - Representação gráfica da concordância entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas nas oito posições secundárias e terciárias do olhar em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Também foi realizada a correlação entre os dois métodos de avaliação das versões utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. Correlações negativas estatisticamente significativas foram observadas para as seguintes versões: abdução ($\rho=-0,321$, $p<0,001$), adução ($\rho=-0,405$, $p<0,001$), elevação em abdução ($\rho=-0,627$, $p<0,001$), elevação ($\rho=-0,527$, $p<0,001$), e elevação em adução ($\rho=-0,554$, $p<0,001$). Não foram observadas correlações estatisticamente significativas para as versões: abaixamento em abdução ($\rho=0,055$, $p=0,477$), abaixamento ($\rho=0,069$, $p=0,376$) e abaixamento em adução ($\rho=0,062$, $p=0,430$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlação entre as categorias clínicas qualitativas e as medidas fotográficas quantitativas utilizadas para a avaliação das versões em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Versão	ρ^*	p^*
Abdução	-0,321	<0,001
Adução	-0,405	<0,001
Elevação em abdução	-0,627	<0,001
Elevação	-0,527	<0,001
Elevação em adução	-0,554	<0,001
Abaixamento em abdução	0,055	0,477
Abaixamento	0,069	0,376
Abaixamento em adução	0,062	0,430

*=Coeficiente de correlação de Spearman

Na avaliação clínica qualitativa das versões, realizada no pré-operatório e após 1, 3 e 6 meses da DO, observou-se piora temporária pós-operatória das versões no grupo submetido à DOIM. Abdução (“pré vs. 1m” $p=0,003$; “pré vs. 3m” $p=0,003$), elevação em abdução (“pré vs. 1m” $p=0,029$; “pré vs. 3m” $p<0,001$), elevação (“pré vs. 1m” $p<0,001$; “pré vs. 3m” $p<0,001$; “pré vs. 6m” $p=0,045$) e elevação em adução (“pré vs. 1m” $p<0,001$; “pré vs. 3m” $p=0,003$) pioraram nos primeiros meses de pós-operatório. No entanto, após 6

meses as versões retornaram ao estado pré-operatório. As versões não se modificaram no pós-operatório no grupo submetido à DOB (Tabela 7).

Esse comportamento também se refletiu na análise fotográfica quantitativa: abdução ($p=0,023$) e elevação em abdução ($p=0,024$) pioraram temporariamente no grupo submetido à DOIM, mas não no grupo submetido à DOB (Tabela 8).

Tabela 7 - Avaliação clínica qualitativa das versões no pré-operatório e após 1, 3 e 6 meses da descompressão orbitária em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Versão	Grupo	Avaliação qualitativa				p	Pré	Pré	Pré	1m	1m	3m
		Média (dp)					vs.	vs.	vs.	vs.	vs.	vs.
		Pré	1m	3m	6m		1m	3m	6m	3m	6m	6m
						p [†]	p [†]	p [†]	p [†]	p [†]	p [†]	
Abdução*	DOIM	-1,29 (1,11)	-1,82 (1,18)	-1,82 (1,11)	-1,68 (1,07)	0,001	0,003	0,003	0,075	1,000	0,979	0,979
	DOB	-1,39 (1,02)	-1,53 (1,03)	-1,53 (1,13)	-1,58 (1,10)		0,976	0,976	0,865	1,000	0,999	0,999
Adução**	DOIM	-0,60 (0,64)	-0,87 (0,84)	-0,68 (0,90)	-0,58 (0,89)	<0,001	0,529	0,999	0,999	0,879	0,399	0,994
	DOB	-0,83 (0,97)	-0,92 (1,08)	-0,72 (0,81)	-0,56 (0,81)		0,999	0,993	0,492	0,862	0,163	0,935
Elevação em abdução**	DOIM	-0,82 (1,27)	-1,37 (1,40)	-1,55 (1,50)	-1,18 (1,25)	<0,001	0,029	<0,001	0,388	0,963	0,963	0,388
	DOB	-1,19 (1,56)	-0,86 (1,48)	-1,06 (1,49)	-1,00 (1,49)		0,560	0,994	0,957	0,957	0,994	0,999
Elevação**	DOIM	-0,58 (0,98)	-1,21 (1,36)	-1,29 (1,33)	-1,03 (1,15)	0,003	<0,001	<0,001	0,045	0,999	0,913	0,618
	DOB	-1,03 (1,44)	-0,86 (1,48)	-0,92 (1,32)	-0,92 (1,46)		0,955	0,996	0,996	0,999	0,999	1,000
Elevação em adução**	DOIM	-0,58 (1,00)	-1,32 (1,39)	-1,18 (1,33)	-1,00 (1,16)	<0,001	<0,001	0,003	0,132	0,991	0,481	0,941
	DOB	-1,00 (1,45)	-1,08 (1,56)	-0,97 (1,36)	-1,00 (1,49)		0,999	1,000	1,000	0,997	0,999	1,000
Abaixamento em abdução**	DOIM	0,00 (0,23)	-0,08 (0,36)	-0,05 (0,23)	-0,10 (0,39)	0,997	-	-	-	-	-	-
	DOB	-0,19 (0,52)	-0,11 (0,39)	-0,08 (0,37)	-0,14 (0,54)		-	-	-	-	-	-
Abaixamento**	DOIM	0,03 (0,16)	0,00 (0,00)	-0,03 (0,16)	0,03 (0,16)	1,000	-	-	-	-	-	-
	DOB	-0,08 (0,28)	-0,03 (0,17)	-0,03 (0,17)	-0,06 (0,33)		-	-	-	-	-	-
Abaixamento em adução*	DOIM	0,00 (0,23)	-0,10 (0,39)	-0,03 (0,28)	-0,03 (0,28)	0,814	-	-	-	-	-	-
	DOB	-0,03 (0,29)	0,00 (0,48)	-0,03 (0,17)	0,00 (0,41)		-	-	-	-	-	-

*=ANOVA de medidas repetidas; **=Teste de Friedman; [†]=teste *post-hoc* (Tukey-HSD); DOIM: descompressão orbitária inferomedial; DOB: descompressão orbitária balanceada; Pré: pré-operatório; 1m: primeiro mês pós-operatório; 3m: terceiro mês pós-operatório; 6m: sexto mês pós-operatório

Tabela 8 - Avaliação fotográfica quantitativa das versões no pré-operatório e após 6 meses da descompressão orbitária em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Versão	Grupo	Avaliação quantitativa				p^{\ddagger}
		Média (dp)				
		Pré-operatório mm	°	Pós-operatório mm	°	
Abdução**	DOIM	8,5 (1,8)	46,8 (8,6)	7,4 (2,2)	39,0 (10,3)	0,023
	DOB	7,9 (2,4)	42,0 (11,5)	7,1 (2,3)	36,8 (10,9)	0,126
Adução*	DOIM	7,3 (2,0)	38,3 (9,7)	7,5 (2,5)	39,7 (12,1)	0,540
	DOB	7,2 (2,5)	37,5 (12,1)	6,6 (2,3)	34,0 (10,9)	0,294
Elevação em abdução**	DOIM	6,7 (3,3)	34,7 (16,2)	5,4 (3,3)	27,3 (16,2)	0,024
	DOB	5,9 (3,5)	30,0 (17,4)	4,9 (2,7)	24,8 (13,2)	0,885
Elevação*	DOIM	4,7 (2,5)	23,5 (12,1)	4,1 (2,3)	20,4 (10,9)	0,210
	DOB	4,0 (2,1)	19,8 (10,3)	3,5 (2,2)	17,4 (10,3)	0,439
Elevação em adução*	DOIM	5,9 (2,6)	30,0 (12,7)	4,8 (3,0)	24,2 (14,4)	0,111
	DOB	5,9 (3,0)	30,0 (14,4)	4,9 (2,4)	24,8 (11,5)	0,220
Abaixamento em abdução**	DOIM	10,2 (2,0)	60,4 (9,7)	9,7 (2,6)	56,0 (12,7)	0,624
	DOB	9,5 (2,2)	54,0 (10,3)	9,8 (1,4)	57,1 (6,8)	0,903
Abaixamento*	DOIM	9,8 (1,9)	57,1 (9,2)	9,3 (2,1)	52,1 (10,3)	0,805
	DOB	9,8 (1,9)	57,1 (9,2)	9,3 (1,9)	52,1 (9,2)	0,972
Abaixamento em adução**	DOIM	10,6 (2,3)	65,5 (10,9)	10,4 (2,7)	62,8 (13,2)	0,201
	DOB	9,8 (2,5)	57,1 (12,1)	10,7 (1,6)	65,5 (7,4)	0,210

*= ANOVA de medidas repetidas; **=Teste de Friedman; †=teste *post-hoc* (Tukey-HSD); DOIM: descompressão orbitária inferomedial; DOB: descompressão orbitária balanceada; mm: milímetros; °= graus

5.5. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DAS ÓRBITAS

No pré-operatório, não houve diferença estatisticamente significativa das áreas dos músculos retos entre os dois grupos submetidos à DO (reto inferior $p=0,076$; reto medial $p=0,230$; reto superior $p=0,063$; reto lateral $p=0,200$). A área do músculo reto medial medida no pré-operatório da DO foi um fator preditor de estrabismo no pós-operatório ($p=0,023$). As áreas dos músculos reto inferior ($p=0,007$) e reto medial ($p<0,001$) foram maiores nos pacientes com estrabismo pré-operatório do que nos pacientes ortotrópicos.

No pós-operatório, a área do músculo reto medial aumentou significativamente em ambos os grupos ($p<0,001$). Pacientes com maior área do músculo reto inferior na TC apresentaram maior restrição das superversões ($p=0,007$) e maior área do músculo reto medial foi associada com restrição da abdução ($p=0,002$).

5.6. QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

A tabela 9 demonstra as pontuações do GO-QoL, em suas duas subescalas. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as médias da pontuação na subescala de funcionamento visual no pré e pós-operatório ou entre os dois grupos submetidos à DO (DOIM $p=0,362$; DOB $p=0,727$). Na subescala de aparência física houve diferença estatisticamente significativa entre as médias da pontuação entre o pré e o pós-operatório apenas no grupo submetido à DOB, com aumento médio de 20,4 pontos no pós-operatório (DOIM $p=0,675$; DOB $p=0,006$).

Tabela 9 - Comparação da pontuação do GO-QoL no pré-operatório e após 6 meses da decompressão orbitária em uma amostra de 42 pacientes com orbitopatia de Graves

Subescalas GO-QoL Grupo	GO-QoL Pontuação (0 - 100) Média (dp)		p^*
	Pré-operatório	Pós-operatório	
Funcionamento visual			
DOIM	82,2 (17,2)	90,5 (13,6)	0,362
DOB	87,9 (14,4)	82,8 (19,9)	0,727
Aparência			
DOIM	67,4 (17,6)	73,5 (17,1)	0,675
DOB	60,9 (15,7)	81,3 (12,9)	0,006

*ANOVA de medidas repetidas / Tukey-HSD; GO-QoL: questionário de qualidade de vida; DOIM: decompressão orbitária inferomedial; DOB: decompressão orbitária balanceada

6. DISCUSSÃO

Os resultados dessa tese foram objeto de duas publicações. O primeiro trabalho¹⁸⁴ (Apêndice 1) avaliou se havia concordância entre dois métodos de avaliação das versões: o método clínico qualitativo e o método fotográfico quantitativo em 42 pacientes com orbitopatia de Graves na fase sequelar. O segundo (submetido para publicação, Apêndice 2) comparou as duas técnicas de descompressão orbitária (DOIM vs. DOB) com relação à redução da exoftalmia e às alterações na motilidade ocular extrínseca em 42 pacientes com orbitopatia de Graves na fase sequelar. A discussão e as conclusões desses trabalhos serão abordadas a seguir.

6.1. AVALIAÇÃO DAS VERSÕES NA ORBITOPATIA DE GRAVES: CORRELAÇÃO ENTRE O MÉTODO CLÍNICO QUALITATIVO E O MÉTODO FOTOGRAFICO QUANTITATIVO¹⁸⁴

O estudo das versões é parte fundamental da avaliação da motilidade ocular extrínseca, podendo identificar desbalanços sutis que poderiam passar despercebidos somente com a avaliação das duções e auxiliando no diagnóstico e tratamento de estrabismos incomitantes, restritivos e paralíticos.^{42, 43}

A avaliação das versões durante o exame da motilidade ocular extrínseca conta com vários métodos publicados,^{48-50, 164-167} com poucos estudos que tenham comparado as diferentes metodologias.^{45-47, 53, 165} Além disso, essas várias técnicas produzem resultados muito variáveis e sua utilidade é, em muitos casos, limitada pela necessidade do uso de dispositivos

oftalmológicos, como os campímetros manuais, que estão se tornando obsoletos e só avaliam as dioptrias.⁵³

No presente estudo, foi avaliado o método mais comumente empregado na prática clínica, a avaliação qualitativa das versões, e um método quantitativo simples e acessível para medir versões baseado em fotografias digitais.⁵¹

O método clínico qualitativo de avaliação das versões é altamente dependente da habilidade do examinador e, portanto, está associado à considerável variabilidade interobservador.⁵¹ Isso é particularmente relevante para pacientes com OG, cujo acompanhamento terapêutico requer a quantificação das modificações na amplitude das versões.

O método fotográfico quantitativo proposto por Lim e colaboradores é a modificação de um método originalmente proposto por Kestenbaum (*limbus test*).⁴⁸ Os pacientes são fotografados nas nove posições do olhar; analisam-se as imagens obtidas com os programas Photoshop® e ImageJ® e a distância limbo-a-limbo é medida para determinar o ângulo máximo de movimento em cada posição do olhar. O método tem baixo custo, é de fácil execução, está associado à baixa variabilidade interobservador, tem boa reprodutibilidade e acurácia.⁵¹

Ambos os métodos foram concordantes em cinco posições do olhar (abdução, adução, elevação em abdução, elevação e elevação em adução). Ou seja, uma hipofunção diagnosticada clinicamente como moderada (-1 ou -2) correlacionou-se com um ângulo medido pelas fotografias digitais que foi estatisticamente diferente dos achados para versão normal ou hipofunção grave (-3 ou -4). Portanto, se realizadas por um examinador experiente, as avaliações qualitativas e quantitativas provavelmente produzirão resultados

semelhantes. No entanto, as avaliações fotográficas quantitativas são mais fáceis de realizar, possibilitando que vários examinadores, mesmo menos experientes, obtenham resultados consistentes em momentos diferentes, façam diagnósticos remotamente, discutam terapias e monitorem a resposta terapêutica por telemedicina.

A diferença estatística observada para as cinco posições do olhar acima descritas não se replicou na avaliação das infraversões (abaixamento em abdução, abaixamento e abaixamento em adução). Esse achado provavelmente ocorreu porque frequentemente os pacientes com OG apresentam apenas hipofunções discretas nas infraversões. De fato, na amostra desse estudo não foram observados casos de hipofunções graves nas infraversões e poucos pacientes apresentaram hipofunções moderadas (abaixamento em abdução n=9; abaixamento n=4; abaixamento em adução n=6; todos com hipofunção clinicamente diagnosticada de -1). Isso explicaria porque as medidas quantitativas médias correspondentes às duas categorias clínicas possíveis (normal vs. alteração moderada) não foram significativamente diferentes.

Seja o tratamento da OG clínico ou cirúrgico, as alterações nas versões devem ser medidas com o método mais objetivo possível. O método fotográfico quantitativo avaliado nesse estudo produz medidas consistentes entre diferentes examinadores e, portanto, é uma ferramenta mais útil na avaliação das alterações da motilidade ocular extrínseca. No entanto, independentemente do método, a qualidade das medidas depende de ampla gama de fatores: conforto do paciente, controle do movimento da cabeça,

simplicidade, precisão do procedimento, reprodutibilidade e variabilidade inter e intraobservador.

A literatura não fornece o padrão-ouro para avaliar as versões. Nesse momento, os métodos tradicionais que exigem dispositivos que não são mais fabricados (como os campímetros manuais) devem ser substituídos. A fotografia digital parece ser uma alternativa acessível, reprodutível e precisa.

6.2. ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE OCULAR APÓS A DESCOMPRESSÃO ORBITÁRIA INFEROMEDIAL E A DESCOMPRESSÃO BALANCEADA DAS PAREDES LATERAL E MEDIAL NA ORBITOPATIA DE GRAVES: UM ESTUDO COMPARATIVO PROSPECTIVO RANDOMIZADO

A DO é realizada removendo-se uma ou mais paredes orbitárias e, em algumas técnicas, também a gordura orbitária. As paredes orbitárias mais frequentemente abordadas na DO óssea são as paredes lateral, medial e o assoalho da órbita em várias combinações e com diferentes abordagens. Os avanços cirúrgicos técnicos e conceituais permitiram melhorar os resultados pós-operatórios.^{31, 185} Considerando-se a baixa morbidade das técnicas modernas de DO, as indicações se expandiram, incluindo deformidades estéticas e funcionais. Nesse contexto, a busca por técnicas seguras, econômicas, customizadas e minimamente invasivas é primordial.¹⁸⁰

A DOIM é uma técnica amplamente empregada e, atualmente, o acesso às paredes medial e inferior é feito por meio de incisões conjuntivais ocultas. Além disso, a técnica é rápida, de baixo custo e, em muitos casos, proporciona redução satisfatória da exoftalmia. A incidência relativamente alta de

estrabismo e diplopia pós-operatórios relatada para essa técnica é geralmente associada às abordagens transantrais.^{117, 186} McCord encontrou incidência significativamente menor de estrabismo e diplopia com a abordagem transpalpebral (6%) do que com a abordagem transantral (41%).¹⁸⁷ Preocupações com o risco de distopia do bulbo ocular e estrabismo fizeram muitos cirurgiões pouparem a porção anterior do esporão orbitário inferomedial nessa técnica,¹²⁷ mas o ganho em segurança veio com o custo de menor eficácia na redução da exoftalmia.

A DOB ganhou popularidade devido ao risco supostamente menor de diplopia e hipoglobo.^{32, 40, 65} Vários autores argumentam que a retirada da parede orbitária próxima a um músculo reto restrito pode acarretar no desbalanço da motilidade ocular e, conseqüentemente, à ocorrência de estrabismo no pós-operatório ou agravamento de um desvio previamente existente. Como o músculo reto inferior é o mais frequentemente acometido na OG, o assoalho orbitário deve ser evitado.³² A parede medial pode ser acessada por via transnasal ou, mais rapidamente, por incisão transcaruncular, com visualização direta. A remoção da parede lateral na DOB permite a redução significativa da exoftalmia axial. A DO da parede lateral envolve a remoção de partes do osso frontal, do osso zigomático e da asa maior do esfenóide. A DO da parede lateral profunda inclui ainda a remoção do diploe da asa maior do esfenóide. A DO da parede lateral *ab interno* minimamente invasiva, sem cantotomia lateral ou osteotomia está associada a menos complicações e recuperação mais rápida.¹⁸⁰

No presente estudo, ambas as técnicas reduziram efetivamente a exoftalmia, mas a DOB ($3,8 \pm 3,1$ mm) foi significativamente mais eficiente do

que a DOIM ($2,4 \pm 1,9$ mm). Apesar da abordagem minimamente invasiva da parede lateral na DOB, a redução da exoftalmia foi semelhante à alcançada em estudos anteriores.^{29, 30} Por outro lado, os resultados obtidos com a DOIM compararam-se desfavoravelmente aos de outros relatos,^{23, 28, 117, 186} possivelmente devido à preservação da porção anterior do esporão orbitário inferomedial. Ressalta-se que, para prevenir o desbalanço da musculatura ocular extrínseca, não se realizou lipectomia nos pacientes, independentemente da técnica empregada.

O desenvolvimento de estrabismo após a DO é um fenômeno multifatorial. Além do tamanho pré-operatório da musculatura ocular extrínseca,^{26, 33} outros fatores de risco potenciais incluem complicações cirúrgicas, a extensão da remoção óssea e da abertura da periórbita, a remoção assimétrica das paredes orbitárias, a preservação ou não do esporão orbitário inferomedial, a remoção da gordura orbitária e a habilidade e a experiência do cirurgião de órbita. Isso torna difícil determinar o efeito real de diferentes técnicas cirúrgicas na indução de estrabismo e diplopia no pós-operatório. Grande número de publicações sobre DO em pacientes com OG está disponível, mas poucos estudos realizaram avaliações padronizadas do resultado cirúrgico.^{23, 24, 38, 62, 65} A maioria são estudos retrospectivos focados em uma única técnica ou com diferentes indicações para cirurgia, e muitos têm grupos não randomizados.¹⁸⁸ Um estudo multicêntrico com diferentes técnicas de DO foi conduzido, mas com resultados inconsistentes.²³ A avaliação do estrabismo e da diplopia também é crítica, com alguns autores enfatizando a importância das avaliações ortópticas formais.³⁴

O presente ensaio clínico prospectivo randomizado comparou grupos semelhantes de pacientes, sem diferenças estatisticamente significativas no quadro clínico, na atividade da doença, na indicação cirúrgica ou na medida tomográfica pré-operatória das áreas dos músculos retos. As cirurgias foram realizadas de maneira consistente e por cirurgiões experientes, sem complicações como hemorragia, lesão dos músculos retos ou fístula liquórica. O esporão orbitário inferomedial foi parcialmente preservado em sua porção anterior na DOIM e totalmente preservado na DOB. A abertura da periórbita foi realizada de forma criteriosa em ambos os grupos e não se realizou lipectomia. Com todas essas variáveis controladas, DOIM e DOB mostraram-se igualmente seguras, com baixa incidência de estrabismo no pós-operatório. Tendência semelhante foi observada em um estudo de coorte.¹⁸⁸

Mainville e colaboradores³⁴ relataram prevalência pré-operatória de estrabismo de 26% e prevalência pós-operatória de 40,7%. Neste estudo, a prevalência pré-operatória foi de 14,2% (DOIM) e 19% (DOB), e a prevalência pós-operatória foi de 23,8% (DOIM) e 33,3% (DOB). O desenvolvimento de estrabismo no pós-operatório ocorreu em dois pacientes (11,1%) no grupo submetido à DOIM e quatro pacientes (23,5%) no grupo submetido à DOB. Todos os seis pacientes apresentaram esotropia, concordando com a literatura em geral.^{33-36, 38, 39, 41} Graham e colaboradores relataram taxa particularmente baixa (10%) de estrabismo pós-operatório em uma coorte de 40 pacientes submetidos à DOB.³⁸

A resolução do estrabismo com a DO é relatada em alguns estudos baseados em amostras pequenas e com pouca ou nenhuma informação fornecida sobre o tipo de desvio e métodos de avaliação utilizados.^{34, 40, 140, 189}

Nessa presente investigação, um único paciente (1/42) com exotropia pré-operatória submetido à DOB apresentou resolução do estrabismo (*esotropic shift*). Com base nesse achado e na literatura em geral, a melhora do estrabismo não é um resultado frequente após a DO.^{23, 35}

Com aumento médio de $24 \pm 6,9$ DP (DOIM) e $12 \pm 8,8$ DP (DOB), o estrabismo piorou em pacientes com esotropia pré-operatória. Fabian e colaboradores observaram aumento médio na esotropia de aproximadamente 12 DP.³⁶ Em consonância com outros relatos, sugere-se a tendência a esotropia (*esotropic shift*) como o distúrbio da motilidade ocular mais frequente após a DO.^{33, 35-37, 139, 190}

As pontuações pré e pós-operatórias do Questionário de Diplopia¹⁸¹ foram estatisticamente semelhantes, independentemente da técnica de DO empregada. Uma vez que a quantificação da diplopia nesse questionário depende da posição do olhar e não do tamanho do desvio, as pontuações não foram afetadas pelo aumento do desvio observado no pós-operatório. Além disso, embora relatado por outros pesquisadores,^{157, 158} nenhum dos pacientes apresentou estrabismo torcional.

A avaliação das versões oculares conta com vários métodos propostos na literatura.^{46, 47, 53} Para garantir maior confiabilidade dessa avaliação, utilizaram-se as avaliações clínicas qualitativas de rotina e um método fotográfico quantitativo.⁵¹ Em concordância com estudos anteriores, nenhuma das técnicas foi associada a alterações pós-operatórias tardias das versões.^{35, 54-56} Pacientes submetidos à DOIM (mas não à DOB) experimentaram piora transitória da abdução e suproversões nos primeiros meses de pós-operatório. Achados semelhantes foram relatados em outra publicação.³⁷ Assim, embora

seja difícil estabelecer a relevância clínica, a DOB parece fornecer recuperação pós-operatória mais suave do que a DOIM.

Concordando com publicações prévias,^{26, 33} a área pré-operatória do músculo reto medial foi um fator preditor de estrabismo no pós-operatório (esotropia). Além disso, as áreas dos músculos retos inferior e medial foram maiores nos pacientes com estrabismo pré-operatório do que nos pacientes ortotrópicos. O aumento significativo das áreas dos músculos retos no pós-operatório observado com ambas as técnicas de DO foi associado a maiores restrições na elevação (reto inferior) e abdução (reto medial). O aumento da área do músculo reto medial é um achado esperado após a DO da parede medial,¹⁹¹⁻¹⁹³ embora a razão exata para isso não esteja clara. A reativação da OG relacionada à DO é rara e, como esperado, nenhum dos pacientes do presente estudo apresentou evidência clínica de reativação pós-operatória. Após a DO, o músculo reto medial se move para dentro do seio etmoidal. Essa mudança em sua posição, associada à redução da pressão na órbita, pode levar a alterações no tecido conjuntivo intermuscular e em outras conexões entre os músculos extraoculares e o conteúdo orbitário, permitindo que os músculos extraoculares aumentem de tamanho. Estase venosa, uma causa conhecida de aumento dos músculos extraoculares, pode estar envolvida.^{191, 193, 194} Esse aumento da área do músculo reto medial pode explicar porque o tipo de estrabismo pós-operatório observado foi esotropia em todos os casos. Zloto e colaboradores¹⁴⁷ também observaram que a DO da parede medial está associada à tendência a esotropia (*esotropic shift*), hipotetizando que a expansão orbitária permite que o músculo reto medial se expanda mais medialmente, causando esotropia pela piora da restrição à abdução.

6.3. QUALIDADE DE VIDA

O GO-QoL é a ferramenta que permite medir aspectos específicos na qualidade de vida de pacientes com OG e fornece informações adicionais às medidas fisiológicas ou biológicas tradicionais do estado de saúde.⁶⁰

Estudos prévios relataram correlação moderada entre as pontuações do GO-QoL e a atividade e a gravidade da OG, justificando esse achado pelo fato da qualidade de vida ser uma medida subjetiva das experiências dos pacientes, que é distinta das medidas clínicas objetivas.^{60, 170} Entretanto, publicações mais recentes relataram alta consistência interna do GO-QoL. Em pacientes com OG de longa duração, as pontuações das subescalas de funcionamento visual e de aparência foram negativamente associadas com critérios de atividade (CAS) e gravidade da OG. Diplopia foi relacionada à subescala funcionamento visual; exoftalmia e assimetria foram significativamente associadas à subescala aparência.¹⁷¹⁻¹⁷³

Nesse estudo, na subescala de funcionamento visual do GO-QoL não houve diferença na pontuação entre o pré e pós-operatório e nem entre as técnicas de DO. Isso pode ser explicado principalmente pelas queixas relacionadas à superfície ocular e diplopia que, nessa etapa do tratamento dos pacientes ainda não envolveu a correção de estrabismo ou cirurgias palpebrais.¹⁴³

Na subescala de aparência física houve diferença estatisticamente significativa nas médias da pontuação entre o pré e o pós-operatório apenas no grupo submetido à DOB, onde ocorreu aumento médio na pontuação de 20,4 pontos. Segundo Terwee e colaboradores,¹⁷⁵ a mudança média de 6 pontos em

uma ou ambas subescalas do GO-QoL é percebida como benéfica pelos pacientes e associada à melhora importante em suas atividades diárias. Entretanto, após tratamentos invasivos como a DO, a pontuação deve aumentar em 10 ou mais pontos.¹⁹⁵ Esse resultado sugere a DOB como indicação eficiente para a correção de exoftalmia sequelar desfigurante da OG, não só pelo resultado cosmético, mas também pela consequente melhora nas funções psicossociais.¹⁷⁶

Para a obtenção dos melhores resultados terapêuticos na OG, a abordagem deve ser focada não só nos aspectos clínicos da doença, mas também no impacto da OG na qualidade de vida dos pacientes e seu bem-estar psicossocial.²⁰ Para isso, a abordagem multidisciplinar se faz necessária.⁵⁷ A OG tem efeito negativo marcante na qualidade de vida, mesmo muitos anos após o tratamento. Esses achados sugerem que deve-se considerar a OG como doença crônica; acompanhamento e apoio psicológico devem ser mantidos para esses pacientes, mesmo após tratamentos clínicos e cirúrgicos.⁵⁹

7. CONCLUSÕES

Os dados obtidos nessa tese permitiram formular as seguintes conclusões:

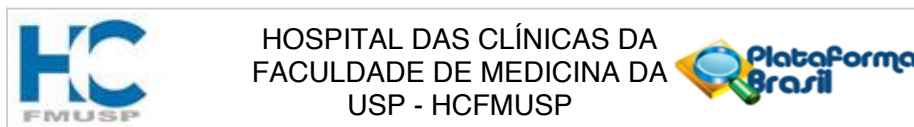
1. Ambas as técnicas de DO foram eficazes na redução da exoftalmia, embora essa redução tenha sido maior com a DOB. A DOIM pode ser a opção cirúrgica para quadros de exoftalmia moderada.
2. Ambas as técnicas de DO apresentaram baixa incidência de estrabismo no pós-operatório e manutenção da estereoacuidade. Esotropia foi o tipo mais comum de estrabismo após a DO. Pacientes com esotropia no pré-operatório tiveram aumento do ângulo do desvio após a DO, mas o estrabismo vertical permaneceu inalterado. Portanto, pacientes com esotropia pré-operatória devem ser informados sobre o risco de piora do desvio e a possível necessidade de correção cirúrgica de estrabismo. Eles também devem estar cientes de que a resolução da diplopia não é um dos resultados esperados da DO.
3. Observou-se importante concordância entre o método clínico qualitativo e o método fotográfico quantitativo de avaliação das versões oculares, principalmente no que diz respeito às látero e suproversões, que são mais comumente afetadas na OG. Aconselha-se adotar a fotografia digital para a avaliação das versões oculares devido à sua praticidade, adequação para a telemedicina e facilidade de monitoramento dos pacientes durante o tratamento.
4. Nenhuma das técnicas de DO foi associada a alterações pós-operatórias tardias nas versões, embora pacientes submetidos à DOIM tenham evoluído com piora transitória da abdução e das suproversões nos primeiros meses de pós-operatório. A DOB aparentemente fornece

recuperação pós-operatória mais suave do que a DOIM com relação às restrições dos movimentos oculares.

5. O tamanho do músculo reto medial pré-operatório foi um fator preditor de estrabismo no pós-operatório. As áreas dos músculos retos inferior e medial foram maiores em pacientes com estrabismo pré-operatório do que em pacientes ortotrópicos. O aumento pós-operatório dos músculos retos inferior e medial foi correlacionado com restrições das versões. Esses resultados podem ajudar cirurgiões de órbita a identificar pacientes com OG com risco de desenvolverem ou piorarem o estrabismo no pós-operatório da DO.
6. Ambas as técnicas de DO não aumentaram a pontuação no GO-QoL na subescala de funcionamento visual. Por outro lado, houve melhora da pontuação na subescala de aparência física no grupo submetido à DOB, o que sugere que essa técnica deva ser utilizada na reabilitação cosmético-funcional de pacientes com exoftalmia desfigurante.

8. ANEXOS

Anexo A - Parecer consubstanciado da CAPPesq - HCFMUSP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise morfométrica, funcional e psicossocial comparativa entre os resultados de duas técnicas cirúrgicas de descompressão orbitária em pacientes com orbitopatia de Graves.

Pesquisador: Allan Pieroni Goncalves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39748114.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 941.213

Data da Relatoria: 27/01/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo prospectivo que procura determinar se existe diferença no resultado do tratamento cirúrgico de descompressão orbitária na oftalmopatia da Doença de Graves

Objetivo da Pesquisa:

Analisar e comparar o resultado de duas técnicas reconhecidas no tratamento descompressivo da oftalmopatia da Doença de Graves

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo em si não impõe riscos adicionais e não há alternativa de tratamento.

O benefício é para a coletividade, se houver superioridade de resultado em alguma técnica

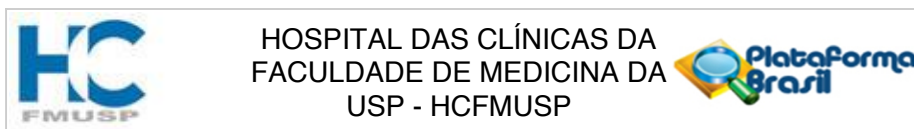
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem estruturado e apresentado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está acessível ao paciente. Existem erros de digitação que devem ser corrigidos. Considerar a inserção de esclarecimento que a operação a ser realizada não é escolhida nem pelo paciente e nem pelo médico, mas determinada pelo protocolo.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 941.213

A randomização exposta é previsível (primeiro caso sorteio e demais alternados). Os autores podem fazer uma randomização aleatória, uma vez que essa forma de escolha pode determinar viés de seleção.

Recomendações:

Corrigir os erros de digitação do TCLE. Considerar a inserção do esclarecimento de que a escolha do tipo de operação é determinada pelo estudo.

Verificar se na metodologia é possível modificar a randomização, evitando previsibilidade do tipo de operação no próximo caso, pois isso pode enfraquecer a análise dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto bem apresentado, pode ser aprovado com as recomendações.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 29 de Janeiro de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

ANÁLISE MORFOMÉTRICA, FUNCIONAL E PSICOSSOCIAL COMPARATIVA ENTRE OS RESULTADOS DE DUAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS DE DESCOMPRESSÃO ORBITÁRIA EM PACIENTES COM ORBITOPATIA DE GRAVES.

1. PESQUISADORES:

ALLAN CHRISTIAN PIERONI GONÇALVES

CARGO/FUNÇÃO: **Médico pós-doutorando** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **97336**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. de Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

THAÍS DE SOUZA PEREIRA

CARGO/FUNÇÃO: **Médica Colaboradora** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **153779**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. de Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

CRISTIANE DE ALMEIDA LEITE

CARGO/FUNÇÃO: **Médica Colaboradora** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **90769**

UNIDADE DO HCFMUSP: **Depto. de Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO BAIXO RISCO MÉDIO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: **36 meses**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Desenho do estudo e objetivo(s)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica referente à cirurgia de descompressão orbitária em pacientes com orbitopatia de Graves (doença da tireóide que também ataca os olhos).

Você está sendo convidado, porque você tem essa doença que ataca os olhos e agora tem indicação médica de ser submetido a essa cirurgia.

Essas informações abaixo serão fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar dois tipos de cirurgias para a proptose ocular (olhos saltados para fora) que afetam os pacientes, que como você, são portadores da orbitopatia de Graves.

Leia cuidadosamente este termo de consentimento e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar é voluntária e você tem a liberdade de não continuar no estudo a qualquer momento, sem prejuízo ao seu tratamento. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa

Você tem uma doença que atinge a tireóide (glândula que fica na parte anterior do seu pescoço) e provoca algumas alterações no seu organismo. Os olhos também são afetados e podem ficar saltados para fora, arregalados, vermelhos e até desviados (tortos). Essas alterações possuem duas fases, a ativa (ou inflamatória, que dura cerca de 6 a 36 meses) e a inativa, onde as sequelas nos seus olhos não se alteram mais.

Geralmente na fase da doença ativa tratamos com remédios (corticóide) e colírios e esperamos o quadro acalmar e estabilizar.

Quando a doença já acalmou (estabilizou), dependendo da gravidade das sequelas da doença em seus olhos, temos que fazer cirurgias para corrigir os problemas, pois sabemos que não vão melhorar mais nem com remédios. A cirurgia de descompressão orbitária é a cirurgia para corrigir os olhos saltados para fora. Como você precisa dela, você é um candidato ao estudo.

Nesse estudo faremos em você um de dois tipos de cirurgia que sempre fazemos, mas agora queremos comparar os resultados. Existem diferentes técnicas para essa cirurgia e nossa equipe de órbita da clínica oftalmológica do HCFMUSP está apta e acostumada a fazer algumas dessas técnicas. O objetivo desse estudo é comparar 2 técnicas que já fazemos de rotina, com as fotos e os exames que você será submetido. São exames comuns da nossa prática e necessários antes da cirurgia. No estudo queremos comparar as técnicas cirúrgicas com uma análise desses dados coletados.

2. Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Todos os pacientes incluídos farão exame oftalmológico completo, medidas de tamanho dos olhos e das pálpebras com fotografias para acompanhamento e comparação. Também faremos medidas do desvio dos olhos (estrabismo) e da visão dupla (diplopia). Todos os exames a serem realizados já fazem parte da prática oftalmológica internacional. Você já fez boa parte destes exames já que é de nosso ambulatório. As fotografias também são feitas no ambulatório ou em algum local discreto em nosso complexo hospitalar. Faremos também tomografias computadorizada da região das órbitas, sem uso de contraste. Todas essas avaliações mencionadas serão realizadas antes da cirurgia proposta e durante o período de recuperação pós-cirúrgica.

Sendo constatado que você precisa corrigir os olhos saltados pra fora e que este problema já está estável (ou seja, não deve melhorar mais sozinho) programaremos a cirurgia para correção cirúrgica.

Depois de avaliado clinicamente e visto pelo cardiologista que você está bem de saúde para operar, marcaremos a cirurgia.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Quando marcamos a cirurgia, informamos o dia e como chegar para operar. Para operar você será submetido a um dos dois tipos de cirurgia que queremos comparar. As duas cirurgias já são consagradas na prática médica. Uma corrige o problema pela parede interna da órbita (parte do olho que fica próximo ao nariz) e a outra pela parede externa (parte lateral do olho). O médico que vai operar sabe fazer bem qualquer das duas cirurgias. Ou seja, você **não** será submetido a uma cirurgia experimental e sim a uma de dois tipos de cirurgia que sempre fazemos para corrigir os olhos saltados. O estudo apenas quer comparar uma com a outra.

Na cirurgia faremos o seguinte (em qualquer uma delas):

1. Sedação leve para acalmar você feita por um anestesista, antes de entrar na sala de cirurgia.
2. Você será submetido à anestesia geral (estará dormindo durante todo o procedimento cirúrgico).
3. A cirurgia terá duração de 2 a 4 horas.
4. Quando terminamos, colocamos pomadas nos olhos e um curativo, caso necessário.
5. Você segue para a enfermaria para observação e cuidados do pós-operatório imediato.
6. Como geralmente ocorre nesse tipo de cirurgia, você deve passar a noite na enfermaria, recebendo alta no dia seguinte, com orientação, receita de remédios para dor e colírios.

3. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos

As fotografias, simples com máquinas especiais, serão feitas antes e depois da cirurgia. Elas não incomodam, são rápidas e farão parte do estudo.

Os exames oftalmológicos são parte das consultas que você está habituado em nosso ambulatório. Nos exames são utilizados colírios que não fazem mal aos olhos. Nos exames também utilizamos instrumentos que podem incomodar um pouco mas não tem risco de prejudicar sua visão.

O exame de tomografia é um exame rápido e com segura exposição à radiação. É um exame de imagem necessário rotineiramente para programação cirúrgica. Após 6 meses da cirurgia esse exame será novamente realizado para observação dos resultados. Nessa altura, você já estará bem, sem inchaços ou dores.

Logo após a cirurgia você ficará com as pálpebras inchadas e roxas. Os olhos ficarão vermelhos e irritados. Estaremos atentos a todos os sintomas, que serão cuidados com medicação e outras medidas como compressas frias. Pode ter pontos na pele ou não, mas caso tenha, a cicatriz fica bem fina e fraca depois de tirarmos os pontos.

Você poderá ter visão dupla no pós-operatório, o que é esperado entre 10 a 30% dos casos. Essa visão dupla geralmente melhora no período pós-operatório e também será medido para corrigir posteriormente se necessário.

Caso você já tenha a visão dupla antes da cirurgia, por causa da doença em si, essa visão dupla pode melhorar, não sofrer nenhuma mudança ou piorar um pouco após a cirurgia.

O procedimento cirúrgico a ser realizado tem um risco muito baixo de dano permanente à visão. (Independente da técnica a ser realizada).

Nesta cirurgia, o objetivo principal é colocar os olhos mais para dentro da órbita, corrigindo os olhos saltados. Com a cirurgia esperamos melhorar o aspecto cosmético de seus olhos, deixá-los menos expostos e ardendo.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Não há benefício direto ao paciente ou compensação em dinheiro para aqueles que participam desse estudo. A sua participação deve ser voluntária e os resultados do estudo poderão ajudar na melhor compreensão e tratamento da doença dos pacientes participantes do estudo.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

5. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar

Não se aplica às condições deste estudo.

6. Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Allan Pieroni Gonçalves ou a Dra Cristiane Leite, que podem ser encontrados no endereço Rua Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 155 - Prédio dos Ambulatórios - 6º andar - Bloco 8 - Oftalmologia - Telefone(s): (0xx11) 26616213 e **Enfermaria da Oftalmologia (0xx11) 26616287 (24 horas).**

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar - Telefone: (0xx11) 26616442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: (0xx11) 26616442 ramal 26 - E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

7. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não perderá benefícios de tratamento de saúde que de outra forma teria se decidir não participar ou se desistir de participar do estudo a qualquer momento.

8. Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa.

Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a confidencialidade de cada paciente.

9. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores

Você poderá ter acesso a qualquer informação e qualquer dúvida sobre seu caso e de todos os exames que estão sendo realizados, através de seu médico.

10. Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Os dados e informações referentes a esta pesquisa serão utilizados somente para esta pesquisa e poderão ser utilizados na publicação de trabalhos e artigos científicos, conforme explicado no item 8.

Termo de consentimento livre e esclarecido - Clínica oftalmológica - FMUSP

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **ANÁLISE MORFOMÉTRICA, FUNCIONAL E PSICOSSOCIAL COMPARATIVA ENTRE OS RESULTADOS DE DUAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS DE DESCOMPRESSÃO ORBITÁRIA EM PACIENTES COM ORBITOPATIA DE GRAVES.**

Eu discuti com o **Dr. Allan Pieroni Gonçalves / Dra. Cristiane Leite** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data ____ / ____ / ____
Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data ____ / ____ / ____
Assinatura da testemunha
(Para casos de pacientes menores de 18 anos,
analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de
deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data ____ / ____ / ____
Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo C - Questionário de Diplopia

DIPLOPIA BINOCULAR: () SIM () NÃO

POSIÇÃO DO OLHAR	SEMPRE	ÀS VEZES	NUNCA
PPO	6	3	0
PARA LEITURA	4	2	0
PARA CIMA	2	1	0
PARA BAIXO	4	2	0
PARA DIREITA	4	2	0
PARA ESQUERDA	4	2	0
OUTRA POSIÇÃO	1	1	0

Obs: Se todas as respostas forem SEMPRE, perguntar ao paciente: há alguma posição na qual a diplopia desapareça? Se sim, descontar 1 ponto.

A pontuação total varia de 0 a 25 e deve ser multiplicada por 4 para o resultado final de 0 a 100.

TOTAL DE PONTOS = _____

Anexo D - Questionário de qualidade de vida em pacientes com orbitopatia de Graves (QoL-GO-Portuguese)

Questões 1-7 Durante a última semana, o quanto você se sentiu limitado para realizar as seguintes atividades devido à sua oftalmopatia?

	Sim, seriamente limitado	Sim, um pouco limitado	Não, nada limitado
1 Andar de Bicicleta (Não anda de bicicleta □)	1	2	3
2. Dirigir (Não dirige □)	1	2	3
3. Andar pela casa	1	2	3
4. Andar na rua	1	2	3
5. Ler	1	2	3
6. Assistir TV	1	2	3
7. Hobby ou passatempo	1	2	3

	Sim, seriamente prejudicado	Sim, um pouco prejudicado	Não, nada prejudicado
8- Durante a última semana, você se sentiu prejudicado por algo que queria fazer devido à sua oftalmopatia?	1	2	3

Questões 8-15 As seguintes perguntas se referem à sua oftalmopatia em geral

	Sim, muito	Sim, um pouco	Não, de forma alguma
9. Você sente que sua aparência mudou devido à sua oftalmopatia?	1	2	3
10. Você acha que olham para você nas ruas devido à sua oftalmopatia?	1	2	3
11. Você acha que as pessoas reagem desagradavelmente devido à sua oftalmopatia?	1	2	3
12. Você acha que sua oftalmopatia tem influência sobre sua auto estima?	1	2	3
13. Você se acha socialmente isolado devido à sua oftalmopatia?	1	2	3
14. Você acha que sua oftalmopatia influencia ao fazer amizades?	1	2	3
15. Você acha que aparece menos em fotos do que antes de ter oftalmopatia?	1	2	3
16. Você tenta disfarçar as mudanças na sua aparência causadas pela oftalmopatia?	1	2	3

9. REFERÊNCIAS

1. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):119-25.
2. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012;42(2):252-65.
3. Weetman AP. Medical progress: Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343(17):1236-48.
4. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid.* 2007;17(10):1013-8.
5. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726-38.
6. Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):385-92.
7. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(6):414-21.
8. Eckstein AK, Johnson KT, Thanos M, Esser J, Ludgate M. Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Horm Metab Res.* 2009;41(6):456-64.
9. Briceño CA, Gupta S, Douglas RS. Advances in the management of thyroid eye disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2013;53(3):93-101.
10. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol.* 2014;34(2):177-85.
11. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(8):691-700.
12. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velazquez-Villoria A, Galofre JC. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO

- Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol.* 2015;2015:249125.
13. Hales IB, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease: a long-term follow-up study. *The Quarterly Journal of Medicine.* 1960;29:113-26.
 14. Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, Jakobiec FA, Iwamoto T, Eagle RC. Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissues of a patient with Graves' disease. *Ophthalmology.* 1984;91(11):1411-9.
 15. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):229-48.
 16. Gonçalves ACP, Gebrim E, Monteiro MLR. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1327-34.
 17. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):387-9.
 18. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456-520.
 19. Nunery WR, Martin RT, Heinz GW, Gavin TJ. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1993;9(2):77-82.

20. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9-26.
21. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269(4):479-82.
22. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):339-58.
23. Mourits MP, Bijl H, Altea MA, et al. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(11):1518-23.
24. Fichter N, Krentz H, Guthoff RF. Functional and esthetic outcome after bony lateral wall decompression with orbital rim removal and additional fat resection in graves' orbitopathy with regard to the configuration of the lateral canthal region. *Orbit.* 2013;32(4):239-46.
25. Goncalves AC, Moura F, Moura J, Bloise W, Monteiro ML. Comparação entre os resultados da descompressão orbitária antro-etmoidal isolada e associada à remoção de tecido adiposo. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(4):445-9.
26. Eing F, Abbud CM, Velasco e Cruz AA. Cosmetic orbital inferomedial decompression: quantifying the risk of diplopia associated with extraocular muscle dimensions. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2012;28(3):204-7.

27. Sellari-Franceschini S, Lenzi R, Santoro A, et al. Lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(1):16-20.
28. Anderson RL, Linberg JV. Transorbital approach to decompression in Graves' disease. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(1):120-4.
29. Goldberg RA. The evolving paradigm of orbital decompression surgery. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(1):95-6.
30. Rootman DB. Orbital decompression for thyroid eye disease. Review. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(1):86-104.
31. Goldberg RA. Advances in surgical rehabilitation in thyroid eye disease. *Thyroid.* 2008;18(9):989-95.
32. Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Santoro A, et al. Orbital decompression in graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(2):185-9.
33. Nunery WR, Nunery CW, Martin RT, Truong TV, Osborn DR. The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1997;13(3):153-60.
34. Mainville NP, Jordan DR. Effect of orbital decompression on diplopia in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(2):137-40.
35. Ben Simon GJ, Wang L, McCann JD, Goldberg RA. Primary-gaze diplopia in patients with thyroid-related orbitopathy undergoing deep lateral orbital decompression with intraconal fat debulking: a retrospective analysis of treatment outcome. *Thyroid.* 2004;14(5):379-83.

36. Fabian ID, Rosen N, Ben Simon GJ. Strabismus after inferior-medial wall orbital decompression in thyroid-related orbitopathy. *Curr Eye Res.* 2013;38(1):204-9.
37. Rootman DB, Golan S, Pavlovich P, Rootman J. Postoperative Changes in Strabismus, Ductions, Exophthalmometry, and Eyelid Retraction After Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017;33(4):289-93.
38. Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope.* 2003;113(7):1206-9.
39. Silver RD, Harrison AR, Goding GS. Combined endoscopic medial and external lateral orbital decompression for progressive thyroid eye disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(2):260-6.
40. Goldberg RA, Perry JD, Hortaleza V, Tong JT. Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2000;16(4):271-7.
41. Unal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2003;19(2):112-8.
42. Bielschowsky A. *Lectures on motor anomalies.* Hanover: Dartmouth College Publications; 1957.
43. Von Noorden GK, Campos CC. *Binocular Vision and Ocular Motility: theory and management of strabismus.* 6th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

44. Von Noorden GK. *Atlas of strabismus*. 4th ed. St. Louis: C.V. Mosby; 1983.
45. Hanif S, Rowe F, O'Connor A. A comparative analysis of monocular excursion measures. *Strabismus*. 2009;17(1):29-32.
46. Hanif S, O'Connor A, Rowe F. Measuring uniocular fields of rotation: Goldmann perimetry versus Aimark perimetry. *Strabismus*. 2014;22(3):125-32.
47. Rowe FJ, Hanif S. Uniocular and binocular fields of rotation measures: Octopus versus Goldmann. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(6):909-19.
48. Kestenbaum A. *Clinical Methods of Neuro-Ophthalmologic Examination*. 2nd ed. New York: Grune and Stratton; 1961.
49. Urist MJ. A lateral version light-reflex test. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(4):808-15.
50. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Measuring eye movements in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1994;101(8):1341-6.
51. Lim HW, Lee DE, Lee JW, et al. Clinical measurement of the angle of ocular movements in the nine cardinal positions of gaze. *Ophthalmology*. 2014;121(4):870-6.
52. Hanif S, Rowe FJ, O'Connor AR. A comparative review of methods to record ocular rotations. *Br Ir Orthopt J*. 2009;6:47-51.
53. Dolman PJ, Cahill K, Czyz CN, et al. Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease: an International Thyroid Eye Disease Society multicenter study. *Ophthalmology*. 2012;119(2):382-9.

54. Paridaens DA, Verhoeff K, Bouwens D, van Den Bosch WA. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):775-81.
55. Ben Simon GJ, Syed HM, Syed AM, et al. Strabismus after deep lateral wall orbital decompression in thyroid-related orbitopathy patients using automated hess screen. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1050-5.
56. Schaaf H, Santo G, Graf M, Howaldt HP. En bloc resection of the lateral orbital rim to reduce exophthalmos in patients with Graves' disease. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010;38(3):204-10.
57. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts. *Autoimmun Rev*. 2018;17(7):639-43.
58. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):395-402.
59. Terwee C, Wakelkamp I, Tan S, Dekker F, Prummel MF, Wiersinga W. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(6):751-7.
60. 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(7):773-9.
61. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):359-70.

62. Sellari-Franceschini S, Rocchi R, Marino M, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(9):1037-42.
63. Boboridis KG, Bunce C. Surgical orbital decompression for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD007630.
64. Borumandi F, Hammer B, Kamer L, von Arx G. How predictable is exophthalmos reduction in Graves' orbitopathy? A review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1625-30.
65. Alsuhaibani AH, Carter KD, Policeni B, Nerad JA. Orbital volume and eye position changes after balanced orbital decompression. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2011;27(3):158-63.
66. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4):398-402.
67. Burgi H. Thyroid eye disease: a historical perspective. *Orbit*. 2009;28(4):226-30.
68. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14(6):747-93.
69. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905.
70. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-65.
71. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):231-9.

-
72. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:147-56.
 73. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:50.
 74. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):219-29.
 75. Fatourechi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):553-65.
 76. Dufour DR. Laboratory tests of thyroid function: uses and limitations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):579-94.
 77. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev*. 1988;9(1):106-21.
 78. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
 79. Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(9):2830-3.
 80. Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):592-9.

81. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33(6):920-80.
82. Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom.* 2017;100(1):20-5.
83. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmaz EF, et al. The incidence of Graves ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(4):511-7.
84. Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):773-8.
85. Moshkelgosha S, So PW, Deasy N, Diaz-Cano S, Banga JP. Cutting edge: retrobulbar inflammation, adipogenesis, and acute orbital congestion in a preclinical female mouse model of Graves' orbitopathy induced by thyrotropin receptor plasmid in vivo electroporation. *Endocrinology.* 2013;154(9):3008-15.
86. Smith TJ. The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. *Autoimmunity.* 2003;36(6-7):409-15.
87. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy--current understanding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):501-3.
88. Koumas L, Smith TJ, Feldon S, Blumberg N, Phipps RP. Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes. *Am J Pathol.* 2003;163(4):1291-300.
89. Bingham CM, Harris MA, Realini T, Nguyen J, Hogg JP, Sivak-Callcott JA. Calculated computed tomography volumes of lacrimal glands and

- comparison to clinical findings in patients with thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):116-8.
90. Monteiro ML, Goncalves AC, Silva CT, Moura JP, Ribeiro CS, Gebrim EM. Diagnostic ability of Barrett's index to detect dysthyroid optic neuropathy using multidetector computed tomography. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(3):301-6.
91. Goncalves AC, Silva LN, Gebrim EM, Monteiro ML. Quantification of orbital apex crowding for screening of dysthyroid optic neuropathy using multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(8):1602-7.
92. Pieroni Gonçalves AC, Silva LN, Gebrim E, Matayoshi S, Monteiro MLR. Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography volumetric analyses of orbital structures. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(8):891-6.
93. Politi LS, Godi C, Cammarata G, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg. *Eur Radiol*. 2014;24(5):1118-26.
94. Comerci M, Elefante A, Strianese D, et al. Semiautomatic regional segmentation to measure orbital fat volumes in thyroid-associated ophthalmopathy. A validation study. *Neuroradiol J*. 2013;26(4):373-9.
95. Van Dyk HJ. Orbital Graves' disease. A modification of the "NO SPECS" classification. *Ophthalmology*. 1981;88(6):479-83.
96. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(1):9-14.

97. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006;22(5):319-24.
98. Leo M, Marcocci C, Pinchera A, et al. Outcome of Graves' orbitopathy after total thyroid ablation and glucocorticoid treatment: follow-up of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E44-8.
99. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338(2):73-8.
100. Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):290-6.
101. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000;21(2):168-99.
102. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):320-32.
103. Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(5):427-32.
104. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):422-31.

105. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. research-article. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748-61.
106. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-52.
107. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):323-8.
108. Marcocci C, Altea MA, Leo M. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(6):795-806.
109. Walsh TE, Ogura JH. Transantral orbital decompression for malignant exophthalmos. *Laryngoscope*. 1957;67(6):544-68.
110. Baylis HI, Call NB, Shibata CS. The transantral orbital decompression (Ogura technique) as performed by the ophthalmologist: a series of 24 patients. *Ophthalmology*. 1980;87(10):1005-12.
111. Cruz AA, Leme VR. Orbital decompression: a comparison between trans-fornix/transcaruncular inferomedial and coronal inferomedial plus lateral approaches. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003;19(6):440-5; discussion 445.
112. Kennedy DW, Goodstein ML, Miller NR, Zinreich SJ. Endoscopic transnasal orbital decompression. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(3):275-82.

113. Goldberg RA, Kim AJ, Kerivan KM. The lacrimal keyhole, orbital door jamb, and basin of the inferior orbital fissure. Three areas of deep bone in the lateral orbit. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1618-24.
114. MacCarty CS, Kenefick TP, McConahey WM, Kearns TP. Ophthalmopathy of Graves' disease treated by removal of roof, lateral walls, and lateral sphenoid ridge: review of 46 cases. *Mayo Clin Proc*. 1970;45(7):488-93.
115. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(4):627-41; discussion 642-3.
116. Trokel S, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal. Decompression for Graves orbitopathy. *Ophthalmology*. 1993;100(5):674-82.
117. Garrity JA, Fatourechhi V, Bergstralh EJ, et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(5):533-47.
118. Wu CH, Chang TC, Liao SL. Results and predictability of fat-removal orbital decompression for disfiguring graves exophthalmos in an Asian patient population. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):755-9.
119. Richter DF, Stoff A, Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy by intraorbital fat removal (Olivari technique): experience and progression after more than 3000 operations over 20 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(1):109-23.
120. Liao SL, Huang SW. Correlation of retrobulbar volume change with resected orbital fat volume and proptosis reduction after fatty

- decompression for Graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(3):465-9.
121. Robert PY, Rivas M, Camezind P, Rulfi JY, Adenis JP. Decrease of intraocular pressure after fat-removal orbital decompression in Graves disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2006;22(2):92-5.
122. Chang M, Baek S, Lee TS. Long-term outcomes of unilateral orbital fat decompression for thyroid eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(3):935-9.
123. Garrity JA. Orbital lipectomy (fat decompression) for thyroid eye disease: an operation for everyone? *Am J Ophthalmol.* 2011;151(3):399-400.
124. Kalmann R, Mourits MP, van der Pol JP, Koornneef L. Coronal approach for rehabilitative orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(1):41-5.
125. Perry JD, Kadakia A, Foster JA. Transcaruncular orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2003;19(5):353-8.
126. Shorr N, Baylis HI, Goldberg RA, Perry JD. Transcaruncular approach to the medial orbit and orbital apex. *Ophthalmology.* 2000;107(8):1459-63.
127. Kim JW, Goldberg RA, Shorr N. The inferomedial orbital strut: an anatomic and radiographic study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2002;18(5):355-64.
128. Bahr W, Bagambisa FB, Schlegel G, Schilli W. Comparison of transcutaneous incisions used for exposure of the infraorbital rim and orbital floor: a retrospective study. *Plast Reconstr Surg.* 1992;90(4):585-91.

129. Barkhuysen R, Nielsen CCM, Klevering BJ, Van Damme PA. The transconjunctival approach with lateral canthal extension for three-wall orbital decompression in thyroid orbitopathy. *J Cranio-MaxilloFac Surg.* 2009;37(3):127-31.
130. Leong SC, Karkos PD, Macewen CJ, White PS. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope.* 2009;119(6):1106-15.
131. McCord CD, Jr. Orbital decompression for Graves' disease. Exposure through lateral canthal and inferior fornix incision. *Ophthalmology.* 1981;88(6):533-41.
132. Harris GJ, Logani SC. Eyelid crease incision for lateral orbitotomy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1999;15(1):9-16; discussion 16-8.
133. Kakizaki H, Takahashi Y, Ichinose A, Iwaki M, Selva D, Leibovitch I. The importance of rim removal in deep lateral orbital wall decompression. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:865-9.
134. Takahashi Y, Miyazaki H, Ichinose A, Nakano T, Asamoto K, Kakizaki H. Anatomy of deep lateral and medial orbital walls: implications in orbital decompression surgery. *Orbit.* 2013;32(6):409-12.
135. Baldeschi L, MacAndie K, Hintschich C, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):642-7.
136. Beden U, Edizer M, Elmali M, et al. Surgical anatomy of the deep lateral orbital wall. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):281-6.

137. Fayers T, Barker LE, Verity DH, Rose GE. Oscillopsia after lateral wall orbital decompression. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1920-3.
138. Hsu NM, Close LG. Subconjunctival emphysema after orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(3):523-4.
139. Russo V, Querques G, Primavera V, Delle Noci N. Incidence and treatment of diplopia after three-wall orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004;41(4):219-25.
140. Metson R, Samaha M. Reduction of diplopia following endoscopic orbital decompression: the orbital sling technique. *Laryngoscope*. 2002;112(10):1753-7.
141. Choi SU, Kim KW, Lee JK. Surgical Outcomes of Balanced Deep Lateral and Medial Orbital Wall Decompression in Korean Population: Clinical and Computed Tomography-based Analysis. *Korean J Ophthalmol*. 2016;30(2):85-91.
142. Jellema HM, Braaksma-Besselink Y, Limpens J, von Arx G, Wiersinga WM, Mourits MP. Proposal of success criteria for strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy based on a systematic literature review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):601-9.
143. Jellema HM, Merckel-Timmer E, Kloos R, Saeed P, Mourits MP. Quality of life improves after strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):785-9.
144. Pitz S, Esch A, Müller-Forell WS, Kahaly G, Mann W, Pfeiffer N. Is there a relationship between the degree of preoperative motility impairment or the muscle thickness and the outcome of strabismus surgery in patients

- with graves' orbitopathy after decompression surgery? *Orbit*. 2005;24(3):173-6.
145. Harrad R. Management of strabismus in thyroid eye disease. *Eye (Lond)*. 2015;29(2):234-7.
146. Rajendram R, Bunce C, Adams GG, Dayan CM, Rose GE. Smoking and strabismus surgery in patients with thyroid eye disease. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2493-7.
147. Zloto O, Ben Simon G, Didi Fabian I, et al. Association of orbital decompression and the characteristics of subsequent strabismus surgery in thyroid eye disease. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(3):264-8.
148. Lin MC, Hsu FM, Bee YS, Ger LP. Age influences the severity of Graves' ophthalmopathy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2008;24(6):283-8.
149. Wu CY, Kahana A. Geriatric Patients are Predisposed to Strabismus following Thyroid-Related Orbital Decompression Surgery: A Multivariate Analysis. *Orbit*. 2017;36(2):95-101.
150. Abramoff MD, Kalmann R, de Graaf ME, Stilma JS, Mourits MP. Rectus extraocular muscle paths and decompression surgery for Graves orbitopathy: mechanism of motility disturbances. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(2):300-7.
151. Prendiville P, Chopra M, Gauderman WJ, Feldon SE. The role of restricted motility in determining outcomes for vertical strabismus surgery in Graves' ophthalmology. *Ophthalmology*. 2000;107(3):545-9.
152. Kim MH, Park KA, Oh SY. The effect of previous orbital decompression on results of strabismus surgery in patients with Graves' ophthalmopathy. *J AAPOS*. 2013;17(2):188-91.

153. Schotthoefer EO, Wallace DK. Strabismus associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(5):361-5.
154. Ruttum MS. Effect of prior orbital decompression on outcome of strabismus surgery in patients with thyroid ophthalmopathy. *J AAPOS*. 2000;4(2):102-5.
155. Gilbert J, Dailey RA, Christensen LE. Characteristics and outcomes of strabismus surgery after orbital decompression for thyroid eye disease. *J AAPOS*. 2005;9(1):26-30.
156. Costa PG, Saraiva FP, Shibata ST, Debert I, Tomikawa VO, Polati M. [Intraoperative adjustable strabismus surgery under drop anesthesia in patients with Graves' orbitopathy]. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71(3):370-4.
157. Kushner BJ. Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol*. 1992;2:239-40.
158. Garrity JA, Saggau DD, Gorman CA, et al. Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(4):363-73.
159. Lee YH, Oh SY, Hwang JM. Is 6 months of stable angle of strabismus enough to perform surgery in patients with strabismus related to thyroid ophthalmopathy? *Br J Ophthalmol*. 2010;7:955-6.
160. Granet DB, Hodgson N, Godfrey KJ, et al. Chemodenervation of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):999-1003.

-
161. Wutthiphan S. Role of botulinum toxin A in diplopia following orbital decompression. *Strabismus*. 2008;16(3):112-5.
 162. Akbari MR, Ameri A, Keshtkar Jaafari AR, Mirmohammadsadeghi A. Botulinum toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-associated orbitopathy: success rate and predictive factors. *J AAPOS*. 2016;20(2):126-30.
 163. Gomi CF, Yang SW, Granet DB, et al. Change in proptosis following extraocular muscle surgery: effects of muscle recession in thyroid-associated orbitopathy. *J AAPOS*. 2007;11(4):377-80.
 164. Haggerty H, Richardson S, Mitchell KW, Dickinson AJ. A modified method for measuring uniocular fields of fixation: reliability in healthy subjects and in patients with Graves orbitopathy. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(3):356-62.
 165. Houben MM, Goumans J, van der Steen J. Recording three-dimensional eye movements: scleral search coils versus video oculography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(1):179-87.
 166. Kushner BJ. The usefulness of the cervical range of motion device in the ocular motility examination. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(7):946-50.
 167. Holmes JM, Hohberger GG, Leske DA. Photographic and clinical techniques for outcome assessment in sixth nerve palsy. *Ophthalmology*. 2001;108(7):1300-7.
 168. Naicker M, Naidoo S. Expression of thyroid-stimulating hormone receptors and thyroglobulin in limbic regions in the adult human brain. *Metab Brain Dis*. 2018;33(2):481-9.

-
169. Bunevicius R, Prange AJ. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS drugs*. 2006;20(11):897-909.
 170. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid*. 1997;7(6):885-9.
 171. Villagelin D, Romaldini J, Andrade J, et al. Evaluation of Quality of Life in the Brazilian Graves' Disease Population: Focus on Mild and Moderate Graves' Orbitopathy Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:192.
 172. Choi YJ, Lim HT, Lee SJ, Lee SY, Yoon JS. Assessing Graves' ophthalmopathy-specific quality of life in Korean patients. *Eye (Lond)*. 2012;26(4):544-51.
 173. 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(1):75-8.
 174. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, van der Pol JP, Wiersinga WM. Test-retest reliability of the GO-QOL: a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(9):875-84.
 175. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(3):391-8.

-
176. Tehrani M, Krummenauer F, Mann WJ, Pitz S, Dick HB, Kahaly GJ. Disease-specific assessment of quality of life after decompression surgery for Graves' ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14(3):193-9.
 177. Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:368-411.
 178. Bradley EA, Sloan JA, Novotny PJ, Garrity JA, Woog JJ, West SK. Evaluation of the National Eye Institute visual function questionnaire in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1450-4.
 179. Fayers T, Dolman PJ. Validity and reliability of the TED-QOL: a new three-item questionnaire to assess quality of life in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1670-4.
 180. Pieroni Goncalves AC, Gupta S, Monteiro MLR, Douglas RS. Customized Minimally Invasive Orbital Decompression Surgery Improves Lower Eyelid Retraction and Contour in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(6):446-51.
 181. Holmes JM, Leske DA, Kupersmith MJ. New methods for quantifying diplopia. *Ophthalmology*. 2005;112(11):2035-9.
 182. Adams WE, Hatt SR, Leske DA, Holmes JM. Comparison of a Diplopia Questionnaire to the Goldmann Diplopia Field. *J AAPOS*. 2008;12(3):247-51.
 183. Bijlsma WR, Mourits MP. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit*. 2006;25(2):83-91.

184. Leite CA, Pereira TS, Chiang J, Pieroni Gonçalves AC, Monteiro MLR. Evaluation of Ocular Versions in Graves' Orbitopathy: Correlation between the Qualitative Clinical Method and the Quantitative Photographic Method. *J Ophthalmol*. 2020;2020:9758153.
185. Limongi RM, Feijó ED, Rodrigues Lopes E Silva M, et al. Orbital Bone Decompression for Non-Thyroid Eye Disease Proptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(1):13-6.
186. Tallstedt L, Papatziamos G, Lundblad L, Anggård A. Results of transantral orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(2):206-10.
187. McCord CD. Current trends in orbital decompression. *Ophthalmology*. 1985;92(1):21-33.
188. Goh MS, McNab AA. Orbital decompression in Graves' orbitopathy: efficacy and safety. *Intern Med J*. 2005;35(10):586-91.
189. Jordan DR, Mainville N, Klapper SR. Re: "Postoperative Changes in Strabismus, Ductions, Exophthalmometry, and Eyelid Retraction After Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy". *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(2):186-7.
190. Shorr N, Neuhaus RW, Baylis HI. Ocular motility problems after orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1982;89(4):323-8.
191. Alsuhaibani AH, Carter KD, Policeni B, Nerad JA. Effect of orbital bony decompression for Graves' orbitopathy on the volume of extraocular muscles. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1255-8.

192. Wenz R, Levine MR, Putterman A, Bersani T, Feldman K. Extraocular muscle enlargement after orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1994;10(1):34-41.
193. Hu WD, Annunziata CC, Chokthaweesak W, et al. Radiographic analysis of extraocular muscle volumetric changes in thyroid-related orbitopathy following orbital decompression. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2010;26(1):1-6.
194. Saber E, McDonnell J, Zimmermann KM, Yugar JE, Feldon SE. Extraocular muscle changes in experimental orbital venous stasis: some similarities to Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234(5):331-6.
195. Iacobaeus L, Sahlin S. Evaluation of quality of life in patients with Graves ophthalmopathy, before and after orbital decompression. *Orbit*. 2016;35(3):121-5.

APÊNDICES



Apêndice 1 - Artigo publicado na revista *Journal of Ophthalmology*

Hindawi
Journal of Ophthalmology
Volume 2020, Article ID 9758153, 7 pages
<https://doi.org/10.1155/2020/9758153>

*Clinical Study***Evaluation of Ocular Versions in Graves' Orbitopathy: Correlation between the Qualitative Clinical Method and the Quantitative Photographic Method**

Cristiane de Almeida Leite, Thaís de Sousa Pereira, Jeane Chiang, Allan C. Pieroni Gonçalves , and Mário L. R. Monteiro

Laboratory of Investigation in Ophthalmology (LIM 33), Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Correspondence should be addressed to Allan C. Pieroni Gonçalves; allanpieroni75@gmail.com

Academic Editor: Van C. Lansingh

Copyright © 2020 Cristiane de Almeida Leite et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Purpose. To assess the agreement between the qualitative clinical method and the quantitative photographic method of evaluating normal and abnormal ocular versions in patients with inactive Graves' orbitopathy (GO). **Methods.** Forty-two patients with inactive GO had their ocular versions evaluated clinically according to three categories: normal, moderate alterations (−1 or −2 hypofunction), and severe alterations (−3 or −4 hypofunction). The subjects were photographed in the 9 positions of gaze, and the extent (mm) of eye movement in each position was estimated using Photoshop® and ImageJ and converted into degrees with a well-established method. The agreement between the two methods (qualitative vs. quantitative) for classifying ocular versions as normal or abnormal was assessed. **Results.** The mean quantitative measurements of versions were significantly different for each clinical category (normal, moderate alterations, and severe alterations) in the following five positions: abduction, adduction, elevation in abduction, elevation, and elevation in adduction ($p < 0.001$). No such pattern was observed for the three infraversion positions (depression in abduction, $p = 0.573$; depression, $p = 0.468$; depression in adduction, $p = 0.268$). **Conclusion.** The agreement was strong between the quantitative photographic method and the qualitative clinical method of classifying ocular versions, especially in lateral and supraversions, which are typically affected in GO. Digital photography is recommended for the assessment of ocular versions due to its practicality, suitability for telemedicine applications, and ease of monitoring during follow-up. This trial is registered with NCT03278964.

1. Introduction

Assessment of ocular versions is an essential part of the study of extrinsic ocular motility, helping in the diagnosis and treatment of eye movement disorders, especially incomitant, restrictive, and paralytic strabismus [1].

Evaluations during clinical examination are usually qualitative. The patient is instructed to follow an object presented by the examiner, from the primary position to secondary and tertiary positions of gaze. For each muscle involved, versions are graded from −1 to −4 for hypofunction and from +1 to +4 for hyperfunction. Due to high interobserver variability and standardization errors, the

method is heavily dependent on examiner experience [2, 3]. To circumvent this problem, quantitative measuring methods with objective scales have been proposed [4–11].

Quantitative version assessments can be made with kinetic methods (the patient following a moving target) or static methods (measuring the angle of movement in a given position of gaze) [5]. Examples of the former are the limbus test [8], the lateral version light-reflex test [9], and the use of ophthalmic devices such as perimeters [10]. The latter includes the use of Hess and Lancaster screens [5].

In 2014, Lim and colleagues described a modified limbus test, evaluating versions based on photographs taken in the

cardinal positions of gaze [11]. This low-cost method has proven to be reproducible and easily implemented in clinical practice. In this study, we evaluated the agreement between the qualitative clinical method and the quantitative photographic method of assessing ocular versions in a sample of patients with Graves' orbitopathy (GO) with different degrees of ocular version abnormalities.

2. Methods

This prospective and comparative study was conducted at a hospital-based outpatient referral ophthalmology service in São Paulo, Brazil. The study protocol complied with the tenets of the latest revision of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of the University of São Paulo Medical School. All participants gave their informed written consent. Between January 2015 and November 2018, 42 patients in the inactive phase of GO were studied. GO was quantified with the Clinical Activity Score (CAS) [12]. Patients with CAS <3 for at least 6 months and time of onset of GO >2years were considered to have inactive disease.

The inclusion criteria were as follows: (i) diagnosis of GO in the inactive phase, (ii) informed written consent to participate in the study, (iii) age above 21 years, (iv) euthyroidism, (v) Hertel exophthalmometry ≥ 20 mm, (vi) absence of eye abnormalities such as degenerative myopia, microphthalmos, and anophthalmia, (vii) absence of orbital abnormalities such as previous fractures, surgery, or congenital defects, (viii) absence of eye motility diseases such as myasthenia gravis, and (ix) sufficient cooperation during the evaluation.

2.1. Clinical Measurements. The patients were submitted to a complete ophthalmological examination and orthoptic assessment, including a qualitative version evaluation of the nine positions of gaze. A single experienced strabismus specialist made all clinical version assessments.

Versions were graded taking into account basic anatomical landmarks such as the position of the limbus in relation to the medial and lateral canthus (horizontal versions) and the excursion beyond the primary gaze position (vertical versions). We used a scale from -1 to -4 to qualify hypofunction and a scale from $+1$ to $+4$ to qualify hyperfunction for each muscle in its field of action. Normal versions were noted as 0 [3, 13–15].

To evaluate the ability of the photographic method to detect different patterns of version impairments and assess the correlation between the two methods (qualitative vs. quantitative), we first classified each version of individual patients with the clinical evaluation and divided the results into three categories:

- (1) Normal (no hypofunction)
- (2) Moderate alteration (hypofunction of the evaluated muscle from -1 to -2)
- (3) Severe alteration (hypofunction of the evaluated muscle from -3 to -4)

2.2. Photography. A single trained ophthalmologist took standardized frontal photographs (Canon Power-Shot SX530 HS) of each subject. The patient was positioned in a chair with a clean background at a distance of 50 cm from the camera lens. With the head adequately aligned horizontally and vertically, photographs were taken in the nine cardinal positions of gaze (primary gaze, supradextroversion, supraversion, supraleveversion, dextroversion, levoversion, infradextroversion, infraversion, and infraleveversion). Verbal encouragement was given to ensure head stability and maximum effort toward the extremes of gaze. In case of inappropriate movement, the photographs were repeated. In the infraversions, the eyelids were pulled for better observation. The photograph also included a 12-mm circular sticker for digital calibration (Figure 1).

2.3. Digital Photographic Measurements. A single researcher processed and analyzed the digital images using the method proposed by Lim et al. [11, 16]. Using the software Photoshop (Adobe, San Jose, CA, USA, version 19.1.9), semi-transparent photographs of the patient's versions were successively juxtaposed on a photograph in the primary gaze position (Figure 2(a)) [11].

We then measured the distance (mm) between the limbi of the overlapping photographs with the assistance of the software ImageJ (the National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, version 1.52a) [11]. Pixels and mm were calibrated using the 12-mm circular sticker as reference (Figure 2(b)).

As per Lim's method, the limbus-to-limbus distance (mm) was converted into degrees of eyeball rotation with the formula $\alpha = \arcsin(D/r)$, where α is the angle of ocular movement, D is the interlimbus distance, and r is the external radius of the eyeball, based on axial length measured with the IOLMaster biometer (Zeiss Humphrey System, Dublin, CA, USA) [11].

2.4. Statistical Analysis. The statistical analysis was performed using the software Stata v. 15 (StataCorp, College Station, TX, USA) and Statistica v. 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

The descriptive statistics included arithmetic means and standard deviations. We used ANOVA or Student's t -test for independent samples to assess the agreement between qualitative and quantitative variables.

We calculated the mean of the maximum angle of the eight secondary and tertiary gaze positions for each clinical category. Using ANOVA and the Tukey-HSD test, we compared the three qualitative categories with regard to the mean angle of version. Statistically significant differences between the means of each category were considered an indication of agreement between the methods.

We also used the Spearman correlation coefficient to assess the correlation between clinical qualitative categories and photographic quantitative measurements.

All statistical tests used an alpha error of 5%. Thus, results were considered statistically significant when $p < 0.05$.

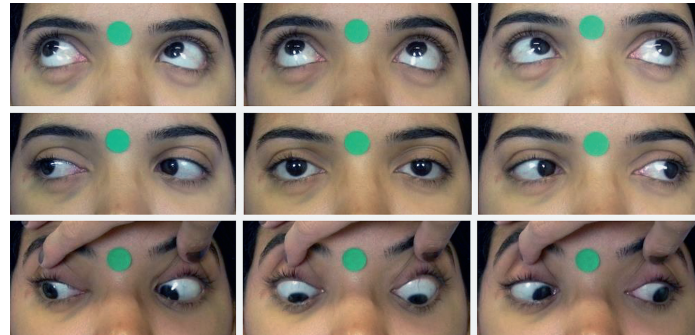


FIGURE 1: Photographs of the 9 cardinal positions of gaze.



FIGURE 2: (a) Juxtaposition of semitransparent images of primary gaze and dextroversion (Photoshop) for quantitative version evaluation. (b) Evaluation of dextroversion. Right eye: in abduction, the distance between the medial limbi of the juxtaposed photos is measured. Left eye: in adduction, the distance between the lateral limbi is measured.

3. Results

All 42 patients met the inclusion criteria, with a predominance of the female sex ($n = 31$; 73.8%). The mean age was 48.7 ± 11.9 years.

Figure 3 shows the mean angles of the 8 secondary and tertiary positions of gaze in patients with normal clinical versions.

Tables 1 and 2 show the mean (\pm standard deviation) measurements (in degrees) of the quantitative measurements for each clinical category. The mean quantitative measures corresponding to the 3 qualitative categories (normal, moderate alteration, and severe alteration) differed significantly in 5 positions of gaze: abduction, adduction, elevation in abduction, elevation, and elevation in adduction (the only two exceptions among the 15 correlations being “normal vs. moderate in abduction” and “moderate vs. severe in elevation in adduction”), indicating a good level of agreement between the two methods (Table 1). On the other hand, in the 3 remaining positions of gaze (depression in abduction, depression, and depression in adduction), which are barely affected in GO, the mean quantitative measures did not vary significantly between the two possible categories (normal vs. moderate alteration) (Table 2).

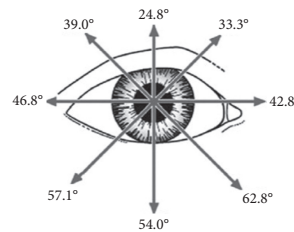


FIGURE 3: Mean degrees of versions in the cardinal positions of gaze in Graves' orbitopathy patients with clinically normal versions (based on Lim and colleagues) [11].

Figure 4 is a graphic representation of the agreement between the two methods concerning each of the 8 secondary and tertiary positions of gaze.

We also assessed the correlation between the two methods using Spearman correlation coefficients. Statistically significant negative correlations were observed for the following variables: abduction ($\rho = -0.321$, $p < 0.001$), adduction ($\rho = -0.405$, $p < 0.001$), elevation in abduction ($\rho = -0.627$, $p < 0.001$), elevation ($\rho = -0.527$,

TABLE 1: Agreement between qualitative clinical categories and quantitative photographic measurements of version in 5 positions of gaze (abduction, adduction, elevation in abduction, elevation, and elevation in adduction) in a sample of 42 patients with GO.

Version	Qualitative	Quantitative (°) mean (SD)	<i>p</i> value*	Normal vs. moderate <i>p</i> value [‡]	Normal vs. severe <i>p</i> value [‡]	Moderate vs. severe <i>p</i> value [‡]
Abduction	Normal (<i>n</i> = 18)	46.88 (8.04)	<0.001	0.161	<0.001	0.001
	Moderate alteration (<i>n</i> = 52)	42.06 (9.20)				
	Severe alteration (<i>n</i> = 14)	31.33 (15.07)				
Adduction	Normal (<i>n</i> = 47)	42.84 (10.95)	<0.001	<0.001	<0.001	0.007
	Moderate alteration (<i>n</i> = 34)	32.68 (9.20)				
	Severe alteration (<i>n</i> = 3)	15.66 (16.26)				
Elevation in abduction	Normal (<i>n</i> = 47)	39.05 (10.95)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	Moderate alteration (<i>n</i> = 19)	24.20 (15.07)				
	Severe alteration (<i>n</i> = 18)	10.36 (10.30)				
Elevation	Normal (<i>n</i> = 51)	24.83 (10.36)	<0.001	<0.001	<0.001	0.025
	Moderate alteration (<i>n</i> = 18)	15.66 (9.20)				
	Severe alteration (<i>n</i> = 15)	8.62 (6.89)				
Elevation in adduction	Normal (<i>n</i> = 52)	33.36 (10.95)	<0.001	<0.001	<0.001	0.242
	Moderate alteration (<i>n</i> = 18)	18.05 (12.12)				
	Severe alteration (<i>n</i> = 14)	13.29 (10.95)				

* = ANOVA; ‡ = *post hoc* test (Tukey-HSD). Normal = no hypofunction; moderate alteration = hypofunction from -1 to -2; severe alteration = hypofunction from -3 to -4.

TABLE 2: Agreement between qualitative clinical categories and quantitative photographic measurements of version in 3 positions of gaze (depression in abduction, depression, and depression in adduction) in a sample of 42 patients with GO.

Version	Qualitative	Quantitative (°) mean (SD)	<i>p</i> value*
Depression in abduction	Normal (<i>n</i> = 75)	57.14 (9.78)	0.573
	Moderate alteration (<i>n</i> = 9)	59.31 (12.12)	
Depression	Normal (<i>n</i> = 80)	54.09 (9.78)	0.468
	Moderate alteration (<i>n</i> = 4)	59.31 (6.89)	
Depression in adduction	Normal (<i>n</i> = 78)	62.87 (10.95)	0.268
	Moderate alteration (<i>n</i> = 6)	68.43 (8.04)	

* = Student's *t*-test for independent samples. Normal = no hypofunction; moderate alteration = hypofunction from -1 to -2.

p < 0.001), and elevation in adduction ($\rho = -0.554$, $p < 0.001$). No statistically significant correlations were observed between the methods for depression in abduction ($\rho = 0.055$, $p = 0.477$), depression ($\rho = 0.069$, $p = 0.376$), and depression in adduction ($\rho = 0.062$, $p = 0.430$) (Table 3).

4. Discussion

Ductions are termed as unioocular rotations while versions are synchronous simultaneous rotations of the two eyes in the same direction. Version evaluation can identify subtle imbalances in eye movements that may be missed in duction evaluation [2]. Several methods of assessing ocular rotations during the extrinsic eye motility examination have been proposed, but few studies have compared these methods [4, 6, 7, 17]. In 1899, in one of the first studies on eye movement, Asher evaluated his versions [5]. Later, in 1916, Hess recorded the static position of the eyes on a two-dimensional chart (the Hess screen test). The test has since been automated and is currently used to evaluate diplopia and changes in extraocular movements. The Lancaster screen test and the Harms wall test use screens to record eye

positions and vertical, horizontal, and torsional deviations [5].

The limbus test was developed by Kestenbaum. He measured ocular versions in millimeters with a transparent ruler positioned in front of the cornea, making it possible to compare the position of the limbus from the primary to the secondary and tertiary positions of gaze [8]. Urist, in turn, developed the lateral version light-reflex test in which the examiner places a luminous focus in front of the patient's eye and observes the position of the light reflex in the sclera while the patient performs extreme lateroversion. The difference is measured in millimeters and converted into degrees using the Hirschberg scale ($1 \text{ mm} = 7^\circ$) [9].

Other authors have used ophthalmic devices to measure ductions and versions with greater accuracy. Thus, in 1950, Yamishoro used a keratometer to determine the position of the limbus in adduction, abduction, and supra- and infra-duction in a sample of 100 healthy patients [5]. More recently, in 1994, Mourits measured the ductions of 40 healthy patients using a modified Schweiger perimeter [10]. The synoptophore may be used to evaluate binocular rotations, despite the 30° limitation in the evaluation of vertical rotations, but the most commonly used ophthalmic device for measuring binocular rotations is Goldmann's manual perimeter [18]. Using a manual perimeter, Haggerty and colleagues concluded that measurements with less than 5° variation might be considered accurate and reliable [18]. Finally, Kushner developed the so-called cervical-range-of-motion device (CROM) to record binocular rotations, anomalous head positions, and binocular field of view [19].

Holmes proposed a photographic method for assessing abduction restrictions in patients with sixth cranial nerve palsy. The method is based on photographs of the patient fixating in dextro- and levoversion. With a ruler, the examiner measures the abduction deficit in millimeters. At the time, the method was considered simple, effective, and reproducible, with good interobserver agreement [20].

More recently, eye-tracking methods or search coils have been used to measure eye movement automatically and quantitatively. However, these methods are too laborious and costly for everyday clinical practice [21].

The techniques discussed above yield highly variable results. Moreover, their usefulness is, in many cases, limited by the need for ophthalmological devices, such as manual perimeters, which are becoming obsolete and can only evaluate ductions.

In the present study, we evaluated the method most commonly employed in clinical practice (qualitative assessment) and a simple and affordable quantitative method of measuring versions based on digital photographs [11].

The qualitative clinical method of version assessment is highly dependent on examiner skill and therefore associated with considerable interobserver variability. This is particularly relevant for patients with GO whose therapeutic follow-up requires quantifying running changes in version amplitude [5].

The digital photographic method of Lim and colleagues is a modification of a method originally proposed by Kestenbaum (the limbus test). Patients are photographed

with a digital camera while fixing in the nine positions of gaze. The obtained images are then analyzed with the software Photoshop and ImageJ, and the interlimbus distance (mm) is converted into degrees to determine the maximum angle of movement in each position. Inexpensive and easy to perform, the method is associated with very low interobserver variability (i.e., good reproducibility and accuracy) [11].

The two methods were in agreement concerning five positions of gaze (abduction, adduction, elevation in abduction, elevation, and elevation in adduction). That is, a hypofunction clinically diagnosed as moderate (-1 or -2) correlated well with an angle measured by digitalized photographs that were statistically different from the findings for normal version or severe hypofunction (-3 or -4). Therefore, if performed by an experienced examiner, qualitative and quantitative assessments are likely to yield similar results. However, quantitative photographic assessments are easier to perform, making it possible for different and even less experienced physicians to obtain consistent results at different times, or to remotely diagnose patients, discuss therapies, and monitor response (telemedicine).

The statistical difference observed for the five positions of gaze above was not replicated in the assessment of the infraversions (depression in abduction, depression, and depression in adduction), most likely because in general GO patients are known to display only mild changes in infraversion. Accordingly, in our sample, no cases of severe infraversion alterations were observed and few patients displayed even moderate abnormalities (depression in abduction $n = 9$, depression $n = 4$, and depression in adduction $n = 6$, all of whom with a clinically diagnosed hypofunction of -1). This would explain why the mean quantitative measurements corresponding to the two possible clinical categories (normal and moderate alterations) were not significantly different.

Whether GO is treated surgically or clinically, changes in versions should be measured with the most objective method possible. The quantitative method evaluated in this study yields relatively consistent measurements between examiners and thus is a more useful tool in the evaluation of changes in ocular movement following treatment. However, regardless of the method, the quality of the measurements depends on a wide range of factors: patient comfort, control of head movement, simplicity and accuracy of the procedure, reproducibility, and inter- and intraobserver variability.

The literature provides no gold standard for assessing eye movements. At this point, traditional methods requiring devices that are no longer manufactured (such as manual perimeters) should be replaced. Digital photography appears to be an affordable, reproducible, and accurate alternative.

In conclusion, we found strong correlations between the qualitative clinical method and the quantitative photographic method of assessing ocular versions, especially with regard to lateral and supraversions, which are most typically affected in GO. Ophthalmologists are advised to adopt digital photography for the assessment of

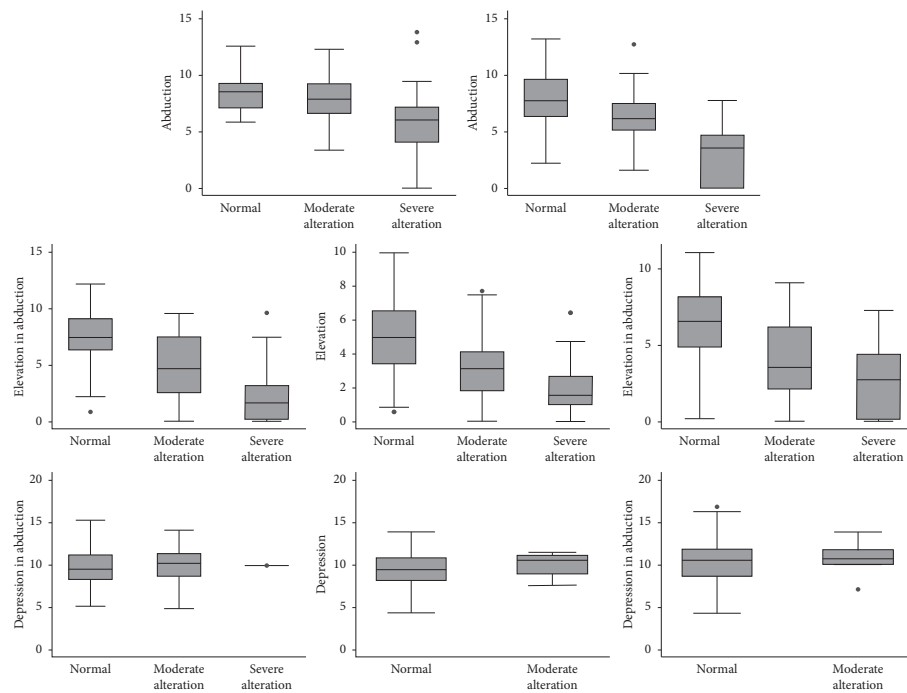


FIGURE 4: Graphic representation of the agreement between qualitative clinical categories and quantitative photographic measurements of version in the 8 secondary and tertiary positions of gaze in 42 patients with GO.

TABLE 3: Correlation between qualitative clinical categories and quantitative photographic assessments of version in a sample of 42 patients with GO.

Variable	Rho*	p value*
Abduction	-0.321	<0.001
Adduction	-0.405	<0.001
Elevation in abduction	-0.627	<0.001
Elevation	-0.527	<0.001
Elevation in adduction	-0.554	<0.001
Depression in abduction	0.055	0.477
Depression	0.069	0.376
Depression in adduction	0.062	0.430

* = Spearman correlation coefficient.

ocular versions due to its practicality, suitability for telemedicine applications, and ease of monitoring during follow-up.

Data Availability

The datasets used and analyzed during the current study are available upon reasonable request to the co-author Allan C. Pieron Gonçalves (allanpieroni75@gmail.com).

Disclosure

The funding organizations had no role in the design or conduct of the study.

Conflicts of Interest

None of the authors have any conflicts of interest to declare.

Authors' Contributions

CAL, JC, and TSP contributed to the acquisition, analysis, and interpretation of data. CAL, ACPG, and MLRM made substantial contributions to the conception, design, interpretation of data, and drafting of the manuscript.

Acknowledgments

This study was supported by grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior, Brasília, Brazil) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) (grant number: 308172/2018-3), Brasília, Brazil.

References

- [1] A. Bielschowsky, *Lectures on Motor Anomalies*, Dartmouth College Publications, Hanover, NH, USA, 1956.
- [2] G. K. Von Noorden, *Binocular Vision and Ocular Motility*, Mosby, St. Louis, MO, USA, 5th edition, 1996.
- [3] G. K. Von Noorden, *Atlas of Strabismus*, Mosby Company, St. Louis, MO, USA, 4th edition, 1983.
- [4] S. Hanif, F. Rowe, and A. O'Connor, "A comparative analysis of monocular excursion measures," *Strabismus*, vol. 17, no. 1, pp. 29–32, 2009.
- [5] S. Hanif, F. J. Rowe, and A. R. O'Connor, "A comparative review of methods to record ocular rotations," *British and Irish Orthoptic Journal*, vol. 6, pp. 47–51, 2009.
- [6] S. Hanif, A. O'Connor, and F. Rowe, "Measuring uniocular fields of rotation: modified Goldmann perimetry versus Aimark perimetry," *Strabismus*, vol. 22, no. 3, pp. 125–132, 2014.
- [7] F. J. Rowe and S. Hanif, "Uniocular and binocular fields of rotation measures: Octopus versus Goldmann," *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 249, no. 6, pp. 909–919, 2011.
- [8] A. Kestenbaum, *Clinical Methods of Neuro-Ophthalmologic Examination*, Grune & Stratton, New York, NY, USA, 1961.
- [9] M. J. Urist, "A lateral version light-reflex test," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 63, no. 4, pp. 808–815, 1967.
- [10] M. P. Mourits, M. F. Prummel, W. M. Wiersinga, and L. Koornneef, "Measuring eye movements in Graves ophthalmopathy," *Ophthalmology*, vol. 101, no. 8, pp. 1341–1346, 1994.
- [11] H. W. Lim, D. E. Lee, J. W. Lee et al., "Clinical measurement of the angle of ocular movements in the nine cardinal positions of gaze," *Ophthalmology*, vol. 121, no. 4, pp. 870–876, 2014.
- [12] M. P. Mourits, M. F. Prummel, W. M. Wiersinga, and L. Koornneef, "Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy," *Clinical Endocrinology*, vol. 47, no. 1, pp. 9–14, 1997.
- [13] P. Boeder, "An analysis of the general type of uniocular rotations," *Archives of Ophthalmology*, vol. 57, no. 2, pp. 200–206, 1957.
- [14] P. Boeder, "Co-operative action of extra-ocular muscles," *British Journal of Ophthalmology*, vol. 46, no. 7, pp. 397–403, 1962.
- [15] G. Guibor, *Squint and Allied Conditions*, Grune & Stratton, New York, NY, USA, 1959.
- [16] H. W. Lim, J. W. Lee, H. Cho et al., "Quantitative measurement of the angle of ocular movements in patients with horizontal strabismus," *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015, vol. 56, p. 5223, 2015.
- [17] P. J. Dolman, K. Cahill, C. N. Czyn et al., "Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 2, pp. 382–389, 2012.
- [18] H. Haggerty, S. Richardson, K. W. Mitchell, and A. J. Dickinson, "A modified method for measuring uniocular fields of fixation," *Archives of Ophthalmology*, vol. 123, no. 3, pp. 356–362, 2005.
- [19] B. J. Kushner, "The usefulness of the cervical range of motion device in the ocular motility examination," *Archives of Ophthalmology*, vol. 118, no. 7, pp. 946–950, 2000.
- [20] J. M. Holmes, G. G. Hohberger, and D. A. Leske, "Photographic and clinical techniques for outcome assessment in sixth nerve palsy," *Ophthalmology*, vol. 108, no. 7, pp. 1300–1307, 2001.
- [21] M. M. J. Houben, J. Goumans, and J. van der Steen, "Recording three-dimensional eye movements: scleral search coils versus video oculography," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 47, no. 1, pp. 179–187, 2006.

Apêndice 2 - Artigo submetido à revista *Journal of Ophthalmology*

Ocular motility changes after inferomedial and balanced orbital decompression in Graves' orbitopathy: a randomized prospective comparative study.

Cristiane de Almeida Leite, MD¹

Thaís de Sousa Pereira, MD¹

Jeane Chiang, MD¹

Rodrigo Bernal Moritz, MD¹

Allan C. Pieroni Gonçalves, MD, PhD¹

Mário L. R. Monteiro, MD, PhD¹

¹Laboratory of Investigation in Ophthalmology (LIM 33), Division of Ophthalmology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Type of manuscript: Original article, clinical science

Corresponding author: Allan C. Pieroni Gonçalves (allanpieron75@gmail.com).

ABSTRACT

Purpose: To compare the surgical outcome of inferomedial wall orbital decompression (IM-OD) and balanced (medial plus lateral wall) orbital decompression (ML-OD) in patients with inactive Graves' orbitopathy (GO) with regard to exophthalmos reduction and ocular motility abnormalities.

Methods: Forty-two patients with inactive GO eligible for orbital decompression (OD) were randomly assigned to either IM-OD or ML-OD. Pre- and postoperative evaluations included Hertel exophthalmometry, sensory and motor extraocular motility assessment, standardized photographs in the nine gaze positions, and computed tomography (CT) of the orbits. The findings from the two groups were compared.

Results: Exophthalmometry reduction was significant in both groups ($p < 0.001$), but greater with ML-OD ($p = 0.010$). New-onset esotropia occurred in 11.1% (IM-OD) and 23.5% (ML-OD). The mean increase in preoperative esotropia was 24 ± 6.9 (IM-OD) and 12 ± 8.8 (ML-OD) prism diopters. In the IM-OD group, abduction and elevation worsened upon the first ($p < 0.05$) and third ($p < 0.05$) postoperative visits, but had been restored at 6 months. The versions did not change postoperatively with ML-OD. Preoperative CT measured medial rectus muscle area predicted new-onset strabismus ($p = 0.023$). Significant postoperative medial rectus muscle enlargement occurred in both groups ($p < 0.001$). Restrictions in elevation and abduction were significantly associated with enlarged inferior ($p = 0.007$) and medial rectus muscle area ($p = 0.002$).

Conclusions: IM-OD is as safe as ML-OD with regard to new-onset strabismus and is a good alternative for patients not requiring large exophthalmos reduction. ML-OD offers greater exophthalmos reduction and a smoother postoperative recovery. Patients with preoperative enlarged medial rectus muscle on CT are at risk for new-onset esotropia. Preoperative strabismus is likely to increase after OD. Our study is intended to help orbit surgeons to select OD techniques and identify GO patients at risk of developing strabismus.

Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov ID: NCT03278964. Unique Protocol ID: 39748114.0.0000.0068

Key words: Graves' orbitopathy. Graves' ophthalmopathy. Exophthalmos. Orbital decompression. Restrictive strabismus. Diplopia.

INTRODUCTION

Graves' orbitopathy (GO) covers an array of orbital and periorbital changes associated with dysthyroid autoimmune disease, leading to muscle and fat expansion, orbital tissue fibrosis and restriction of extraocular motility, occurring in a self-limited and highly heterogeneous fashion.^{1, 2} Following an active phase, GO becomes inactive (burn-out phase), but remission is rarely complete.³ The disease significantly impacts patients' quality of life due to disfigurement and functional limitations, including exophthalmos, diplopia and dysthyroid optic neuropathy.^{4, 5}

Orbital decompression (OD), a critical procedure in the multistage rehabilitation of patients with sequelae from GO, can restore premorbid function and appearance.⁶ Several surgical techniques are currently in use, including lateral wall OD, inferior and medial walls OD, balanced (medial and deep lateral walls) OD, and three-wall OD. With or without orbital fat removal, the technique increases orbital capacity.^{7, 8} Since its introduction, technical advancements have made the procedure more time-efficient, and incisions are now smaller, postoperative recovery is faster, exophthalmos reduction can be tailored and, most importantly, the incidence of postoperative strabismus has decreased dramatically.^{9, 10} Preoperative extraocular muscle enlargement is considered a strong predictor of postoperative strabismus^{6, 11, 12} but, due to the scarcity of prospective randomized controlled trials, it is still unclear the association between OD techniques and the development of postoperative strabismus.^{13, 14}

Based on a comprehensive qualitative and quantitative assessment of extraocular motility and recti muscles measurements on computed tomography (CT) of the orbits, we conducted a prospective randomized clinical trial in order to compare exophthalmos reduction and determine the effect on ocular motility of two well-established OD techniques: inferomedial wall orbital decompression (IM-OD) and balanced medial plus lateral wall orbital decompression (ML-OD).

METHODS

Study design

A prospective randomized clinical trial was conducted from 2015 to 2018 at a single referral outpatient ophthalmology service. The study protocol followed the tenets of the Declaration of Helsinki and Institutional Review Board approval was obtained. All participants gave their informed written consent.

Subjects

Forty-two patients in the inactive phase of GO with clinical indication for OD were studied. GO was classified according to disease activity based on the Clinical Activity Score (CAS).¹⁵ Patients with CAS <3, clinically stable for at least 6 months and disease duration >2 years were considered to be in the inactive phase.

The inclusion criteria were i) diagnosis of GO in the inactive phase, ii) provision of informed written consent, iii) age ≥ 21 years, iv) euthyroidism, v) exophthalmometry ≥ 20 mm, vi) absence of eye abnormalities such as degenerative myopia, microphthalmos and anophthalmia, vii) absence of other orbital abnormalities such as previous fractures and congenital defects, viii) good level of cooperation with study procedures, ix) ability to comply with consultation schedule, x) absence of contraindications for OD in the preoperative clinical evaluation.

The exclusion criteria were i) myasthenia gravis, ii) pregnancy, iii) previous orbital, strabismus or eyelid surgery, and iv) other abnormal eye conditions or symptoms preventing the patient from participating in the study, as per the investigator's clinical judgment.

Randomization

Patients were randomly assigned to one of two groups according to surgical technique (IM-OD or ML-OD). To do so, the first patient was asked to draw a lot, followed by every other patient. The researcher scheduling the surgery was different from the researcher

performing the preoperative and postoperative evaluations and taking the photographs. The latter researcher and the patient were blinded to the OD technique.

Surgical techniques

IM-OD was performed by one of the authors (R.B.M.); ML-OD was performed by another author (A.C.P.G.). Both orbit surgeons have extensive experience in the technique to which they were assigned. Both techniques were performed under general anesthesia.

IM-OD was performed as described in the literature, with some modifications.¹⁶⁻¹⁹ The transcaruncular approach was used to access the medial wall of the orbit.^{20, 21} A C-shaped incision was made vertically just behind the caruncle in the medial conjunctiva, with dissection posteriorly through the subconjunctival tissue and then medially in the preseptal plane to the posterior lacrimal crest. The medial wall (the lamina papyracea of the ethmoid bone) was completely dissected and fractured, respecting its superior limit with the frontal bone and posterior limit with the lesser wing of the sphenoid bone. The inferior limit (the junction with the maxillary bone comprising the inferomedial orbital strut)^{16, 17} was preserved in its anterior portion. The orbital floor (maxillary sinus roof) was accessed through a fornix transconjunctival incision^{18, 19} without lateral canthotomy whenever possible. The maxillary fracture comprised only the medial portion relative to the infraorbital groove. The periorbital incisions were carefully planned to avoid the recti muscles paths.

The ML-OD technique consisted of medial and lateral wall decompression, while sparing the orbital floor. As in IM-OD, the transcaruncular approach was used to access the medial wall. Access to the lateral wall was achieved as described in the literature.^{22, 23} The superolateral orbital rim was exposed by a lateral incision of the upper eyelid. The lateral wall was dissected and all three areas of thick bone were sculpted and thinned with a high-speed diamond drill: the lacrimal fossa (to improve visualization), the greater wing of the sphenoid and, inferolaterally, the zygomatic bone and part of the maxilla. Subsequently, periorbital incisions were made to enable orbital fat to herniate into the newly created space.

Pre- and postoperative evaluation

Before surgery and at 1, 3, and 6 months postoperatively, the patients were submitted to a complete ophthalmologic examination, including Hertel exophthalmometry and a full extrinsic ocular motility (EOM) assessment.

The EOM assessment consisted of measuring the angle of ocular deviation in prism diopters (PD) using the prism and alternate cover test with far and near fixation on Snellen optotypes. In cases of marked ocular motility restriction, the deviation measurement was quantified by the Krimsky method. The versions were graded from -1 to -4 to qualify hypofunction and from +1 to +4 to qualify the hyperfunction of each muscle in its field of action. Normal versions were noted as 0. The presence or absence of binocular diplopia in the nine positions of gaze was scored from 0 to 100, using the Diplopia Questionnaire developed by Holmes and colleagues.²⁴⁻²⁶ The presence of torsional diplopia was quantified in degrees using the single and double Maddox rod tests in the primary gaze position. Stereopsis was determined using the Titmus stereoacuity test.

Digital photography

Standardized frontal photographs (Canon Power-Shot SX530 HS) of each subject were taken by a single trained ophthalmologist preoperatively and 6 months after surgery. The patient was positioned in a chair at a distance of 50 cm from the camera lens. With the head properly aligned, photographs were taken in the nine cardinal positions of gaze. Verbal encouragement was given to ensure head stability and maximum effort toward the extremes of gaze. In case of inappropriate movement, the photographs were repeated. In the infraversions, the eyelids were pulled for better observation. The photographs included a 12-mm circular sticker for digital calibration (Figure 1).

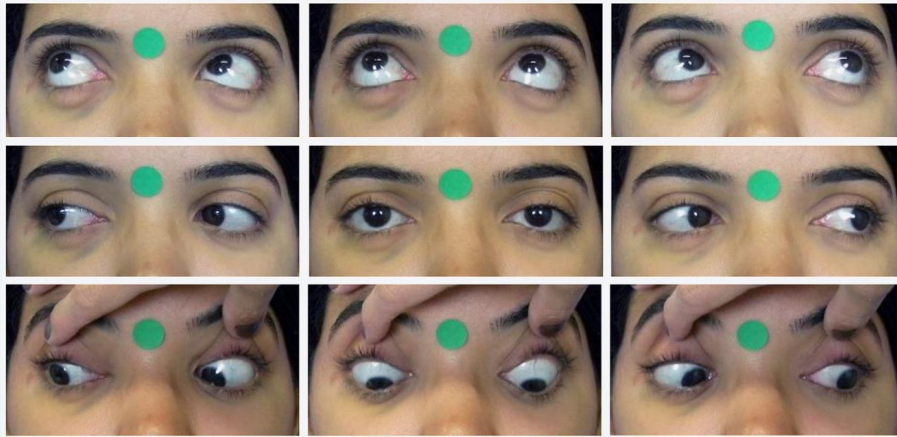


Figure 1: Photographs in the 9 positions of gaze

Digital photographic measurements

The digital images were processed and analyzed by a single researcher using the method proposed by Lim and colleagues.^{27, 28} Using the software Photoshop (Adobe, San Jose, CA, USA, version 19.1.9), semitransparent photographs of the patient's versions were successively juxtaposed on a photograph in the primary gaze position (Figure 2A). Later, the distance (mm) between the limbi of the overlapping photographs was measured with the support of the software ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, version 1.52a) (Figure 2B). The calibration of digital measurements was carried out using the 12 mm circular sticker as reference.

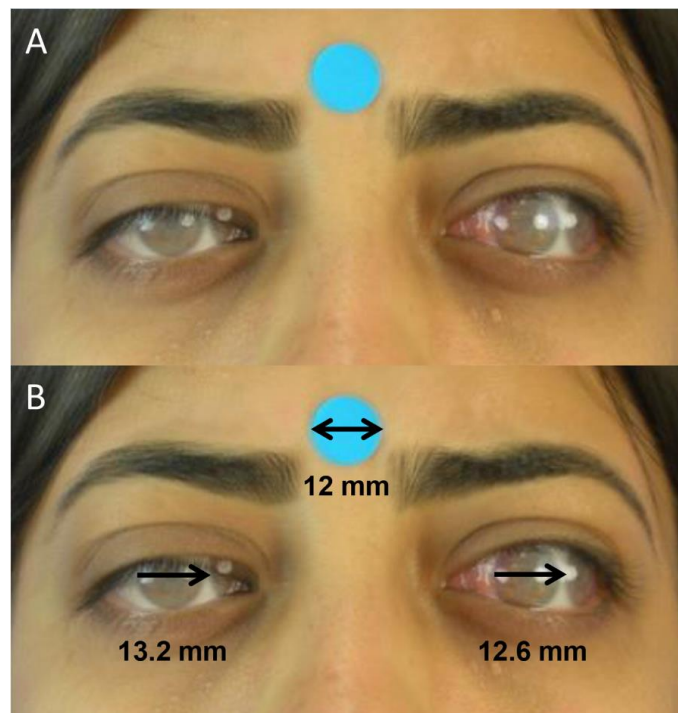


Figure 2: **A.** Juxtaposition of semitransparent images of primary gaze and levoversion (Photoshop) for quantitative version evaluation. **B.** Evaluation of levoversion. Right Eye: in adduction, the distance between the lateral limbi of the juxtaposed photos is measured (ImageJ). Left Eye: in abduction, the distance between the medial limbi is measured (ImageJ).

Computed tomography of the orbits

All subjects underwent multidetector CT of the orbits (Brilliance 16, Philips Medical Systems, Holland) without intravenous contrast within two weeks of the preoperative consultation and upon the 6-month postoperative visit.

The CT images were obtained through contiguous axial sections with the patient lying supine and with the head positioned parallel to the Frankfurt plane. The acquisition parameters were: 120 kV, 200 mA, detector with 16 x 0.75 mm configuration, 1.5 mm cutting thickness, and 0.7 mm increment.

The images were processed at the dedicated CT scanner workstation and evaluated by a single radiologist blinded to the surgical technique. In the pre- and postoperative images, the area of the recti muscles was measured 9 mm posteriorly to the lateral orbital rim, in a coronal section, with each rectus muscle outlined on the computer screen (Figure 3).^{6, 29}

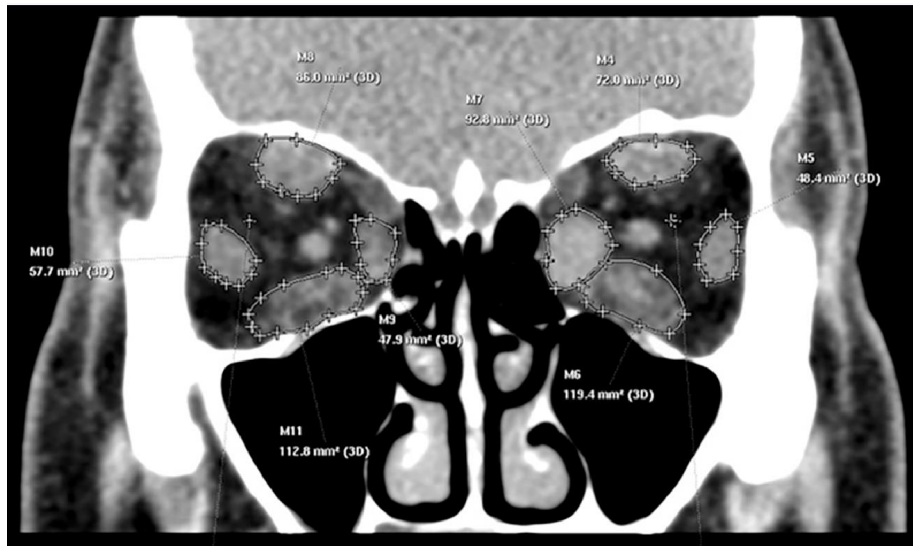


Figure 3: CT measurements of the recti muscles areas.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with the software Stata (StataCorp, College Station, TX, USA, version 15) and Statistica (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA, version 13).

The chi-square association test was used to verify equivalent distributions of demographic and clinical variables. Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to calculate differences between the two groups with regard to mean preoperative and postoperative quantitative parameters. Multiple comparisons, when appropriate, were performed with the Tukey-HSD test. Alternatively, when the variances were not homogeneous (compared with the Levene test), the Friedman test was used. McNemar's

test was used to verify the frequency of categorical variables. In all analyses, differences were considered statistically significant when $p < 0.05$ (alpha error=5%), with $p < 0.001$ being regarded as highly significant.

RESULTS

Demographic and clinical variables

Table 1 shows the demographic data and clinical characteristics of the 42 patients included in the study. No statistically significant difference was observed between the groups with regard to gender distribution, age, TRAb dosage, smoking, family history of thyroid disease, treatment for Graves' disease, or treatment for GO.

No major surgical complications (e.g., visual loss, permanent infraorbital dysesthesia, hypoglobous) occurred in either group.

Table 1: Demographic and clinical variables of GO patients submitted to orbital decompression.

Variable	Category	Group (%)		p-value*
		IM-OD (n=21)	ML-OD (n=21)	
Gender	Female	15 (71.4)	16 (76.2)	0.726
	Male	6 (28.6)	5 (23.8)	
Age, years \pm SD		47.5 \pm 12.7	49.9 \pm 10.9	0.616
TRAb	Positive	7 (43.8)	8 (47.1)	0.849
Smoking	Yes	9 (42.9)	12 (57.1)	0.355
Family history	Yes	11 (52.4)	8 (38.1)	0.352
Treatment for GD				
Anti-thyroid drugs	Yes	17 (81.0)	18 (85.7)	1.000
Radioiodine therapy	Yes	11 (52.4)	14 (66.7)	0.346
Thyroidectomy	Yes	2 (9.5)	7 (33.3)	0.130
Hormonal reposition	Yes	2 (9.5)	0 (0.0)	0.488
Treatment for GO				
Lubricant eye drops	Yes	14 (66.7)	17 (80.9)	0.292
Radiotherapy	Yes	1 (4.8)	1 (4.8)	1.000

*=Chi-square association test; TRAb=anti-TSH receptor antibody; GD=Graves' disease; GO=Graves' orbitopathy; IM-OD=inferomedial wall orbital decompression; ML-OD=balanced medial plus lateral wall orbital decompression.

Exophthalmos

Twenty-one patients (42 orbits) underwent IM-OD and 21 (42 orbits) had ML-OD. The mean preoperative exophthalmometry findings were similar for the two groups ($p=0.899$). Postoperative reduction on exophthalmos was significant in both groups ($p<0.001$), but significantly greater with ML-OD than with IM-OD (3.8 ± 3.1 mm vs. 2.4 ± 1.9 mm; $p=0.010$) (Table 2).

Table 2: Hertel exophthalmometry findings in the two study groups (ML-OD and IM-OD) before and after orbital decompression.

Group	n	Exophthalmometry (mm)		Exophthalmos reduction (mm) Mean \pm SD (range)	p-value
		Mean \pm SD (range)			
		Preoperative	Postoperative		
IM-OD	42	23.9 \pm 2.8 (20-30)	21.4 \pm 2.9 (14-28)	2.4 \pm 1.9 (0.5-8)	<0.001*
ML-OD	42	23.5 \pm 2.6 (20-34)	19.6 \pm 2.2 (14-24)	3.8 \pm 3.1 (0.5-12)	<0.001*
		$p=0.899^*$		$p=0.010^*$	

*=Repeated-measures ANOVA / Tukey-HSD test; IM-OD=inferomedial wall orbital decompression; ML-OD=balanced medial plus lateral wall orbital decompression.

Strabismus and diplopia

In the IM-OD group, 88.9% of the patients remained orthotropic in the postoperative period. All patients with preoperative strabismus (14.2%) were esotropic and experienced a postoperative increase of 24 ± 6.9 PD in the horizontal deviation angle. Two of these patients had associated vertical strabismus, which remained unaffected by OD.

In the ML-OD group, 76.5% of the patients remained without strabismus in the postoperative period. In 1 of the 4 patients who had strabismus before surgery (19%), deviation improved (the patient had a history of exotropia). In the other 3 (who had a history of esotropia), the horizontal deviation angle increased by 12 ± 8.8 PD after OD. One of these patients had associated vertical strabismus, which remained unaffected by OD.

New-onset strabismus was observed in 2 patients (11.1%) submitted to IM-OD and 4 patients (23.5%) submitted to ML-OD. All six developed esotropia (Table 3). McNemar's test revealed no statistically significant difference in the frequency of pre- and postoperative

strabismus (IM-OD $p=0.500$; ML-OD $p=0.219$) or stereopsis (IM-OD $p=0.317$; ML-OD $p=0.564$) in either group.

The scores of the Diplopia Questionnaire were statistically similar pre- and postoperatively and between the two groups ($p=0.094$). Likewise, no statistically significant change was found for torsional diplopia ($p=0.386$ for the Maddox rod test; $p=1.000$ for the double Maddox rod test) before and after surgery and between the two OD techniques.

Table 3: Prevalence and incidence of strabismus and diplopia in patients with GO.

Group	Strabismus/Diplopia	n	%
IM-OD (n=21)	Preoperative	3	14.2 (3/21)
	Postoperative	5	23.8 (5/21)
	New-onset strabismus	2	11.1 (2/18)
	Strabismus improvement	0	0
ML-OD (n=21)	Preoperative	4	19 (4/21)
	Postoperative	7	33.3 (7/21)
	New-onset strabismus	4	23.5 (4/17)
	Strabismus improvement	1	25 (1/4)

IM-OD=inferomedial wall orbital decompression; ML-OD=balanced medial plus lateral wall orbital decompression; GO=Graves' orbitopathy.

Versions evaluation

In the qualitative clinical evaluation of the versions, a temporary postoperative worsening of versions was observed in the IM-OD group. Thus, abduction, elevation in abduction, elevation, and elevation in adduction worsened in the first ($p<0.05$) and third ($p<0.05$) postoperative months. However, at 6 months versions had returned to the preoperative status. Versions did not change postoperatively in the ML-OD group.

This behavior was also reflected in the quantitative photographic analysis: versions worsened temporarily with regard to abduction and elevation in abduction in the IM-OD group, but not in the ML-OD group (Table 4).

Table 4: Quantitative measurements of ocular versions in GO patients before and 6 months after orbital decompression.

Version	Group	Quantitative evaluation (mm)		p-value
		Preoperative	Postoperative	
Abduction**	IM-OD	8.5 (1.8)	7.4 (2.2)	0.023
	ML-OD	7.9 (2.4)	7.1 (2.3)	0.126

Adduction*	IM-OD	7.3 (2.0)	7.5 (2.5)	0.540
	ML-OD	7.2 (2.5)	6.6 (2.3)	0.294
Elevation in abduction**	IM-OD	6.7 (3.3)	5.4 (3.3)	0.024
	ML-OD	5.9 (3.5)	4.9 (2.7)	0.885
Elevation*	IM-OD	4.7 (2.5)	4.1 (2.3)	0.210
	ML-OD	4.0 (2.1)	3.5 (2.2)	0.439
Elevation in adduction*	IM-OD	5.9 (2.6)	4.8 (3.0)	0.111
	ML-OD	5.9 (3.0)	4.9 (2.4)	0.220
Depression in abduction**	IM-OD	10.2 (2.0)	9.7 (2.6)	0.624
	ML-OD	9.5 (2.2)	9.8 (1.4)	0.903
Depression*	IM-OD	9.8 (1.9)	9.3 (2.1)	0.805
	ML-OD	9.8 (1.9)	9.3 (1.9)	0.972
Depression in adduction**	IM-OD	10.6 (2.3)	10.4 (2.7)	0.201
	ML-OD	9.8 (2.5)	10.7 (1.6)	0.210

*=Repeated-measures ANOVA; **=Friedman test; IM-OD=inferomedial wall orbital decompression; ML-OD=balanced medial plus lateral wall orbital decompression; GO=Graves' orbitopathy.

CT muscle evaluation

Preoperatively, recti muscles areas were similar for IM-OD and ML-OD (inferior rectus $p=0.076$; medial rectus $p=0.230$; superior rectus $p=0.063$; lateral rectus $p=0.200$). Preoperative medial rectus muscle area was predictive of new-onset strabismus in our sample ($p=0.023$). The inferior rectus muscle area ($p=0.007$) and the medial rectus muscle area ($p<0.001$) were larger in patients with preoperative strabismus than in orthotropic patients.

Postoperatively, the medial rectus muscle area was significantly enlarged in both groups ($p<0.001$). Patients with larger inferior rectus muscle area on CT had restriction in elevation ($p=0.007$), while a large medial rectus muscle area was associated with restriction in abduction ($p=0.002$).

DISCUSSION

OD is performed by removing one or more orbital walls and, in some techniques, orbital fat as well. Most commonly, this involves the lateral wall, medial wall, and orbital floor in several combinations and with different approaches. Technical and conceptual advances have allowed improvement of surgical outcomes.^{9, 30} Considering the low morbidity of modern OD techniques, indications have been expanded to include esthetic-functional

deformities. In this context, the pursuit for safe, cost-effective, customized, and minimally invasive techniques are paramount.¹

The widely employed IM-OD technique allows access to the area of interest through hidden conjunctival incisions and, in addition, the technique is fast, low-cost and, in many cases, provides satisfactory exophthalmos reduction. The relatively high postoperative diplopia rates reported for this technique are usually associated with transantral approaches.^{31, 32} Thus, McCord found a significantly lower incidence of strabismus with the transpalpebral approach (6%) than with the transantral approach (41%).³³ Concerns about globe dystopia and strabismus have made many surgeons spare the anterior inferomedial orbital strut,¹⁷ but the gain in safety comes at the cost of effectiveness in exophthalmos reduction.

Balanced OD (ML-OD) gained popularity due to the reportedly lower risk of diplopia and hypoglobus.^{10, 16, 34} Several authors have argued that the removal of the orbital wall close to a restricted rectus muscle may lead to ocular motility imbalance and, consequently, postoperative new-onset or worsening of diplopia. Since the inferior rectus muscle is the most frequently involved in GO, the orbital floor should be avoided.¹⁰ The medial wall may be accessed transnasally or, more swiftly, through a transcaruncular incision, with direct visualization. The removal of the lateral wall in ML-OD allows a significant reduction in axial exophthalmos. Lateral wall OD involves removing portions of the frontal bone, the zygomatic bone, and the greater wing of the sphenoid. Deep lateral wall OD includes the removal of the diploe of the greater wing of the sphenoid. Minimally invasive *ab interno* lateral wall OD without lateral canthotomy or osteotomy is associated with fewer complications and quicker recovery.²³

In our study, both techniques effectively reduced exophthalmos, but ML-OD (3.8 ± 3.1 mm) was significantly more efficient than IM-OD (2.4 ± 1.9 mm). Despite the minimally invasive lateral wall approach in ML-OD, exophthalmos reduction was similar to that

achieved in earlier studies.^{35, 36} On the other hand, the results obtained with IM-OD compared unfavorably to those of other reports,^{7, 31, 32, 37} possibly due to the preservation of the anterior portion of the inferomedial orbital strut. It should be stressed that, to prevent ocular motility imbalance, no fat debulk was performed in our patients, regardless of the technique employed.

The development of postoperative strabismus following OD is a multifactorial phenomenon. In addition to preoperative extraocular muscle size^{6, 12}, potential factors include surgical complications, the extent of bone removal and periorbital opening, asymmetrical orbital wall removal, inferomedial orbital strut status, fat removal and surgical skill and experience. This makes it difficult to determine the actual effect of different surgical techniques on strabismus onset. A large body of research on OD in GO patients is available, but few studies have performed standardized evaluations of surgical outcome.^{7, 8, 34, 38, 39} Most are retrospective studies focused on a single technique or different indications for surgery, and many have poorly matched groups.⁴⁰ A few multicenter studies on different techniques have been conducted, but with inconsistent results.^{7, 34} The assessment of diplopia is also critical, with some authors stressing the importance of formal orthoptic evaluations.⁴¹

Our prospective randomized clinical trial compared similar groups of patients with no statistically significant differences in clinical status, disease activity, surgical indication, or CT-measured recti muscles areas. The surgeries were performed in a consistent manner and by experienced surgeons, with no complications like hemorrhage, rectus muscle injury, or CSF leak. The inferomedial orbital strut was partially preserved in the IM-OD group (anterior portion) and totally preserved in the ML-OD group. A judicious opening of the periorbita was performed in both groups and no orbital fat was debulked. Having controlled for all these variables, IM-OD and ML-OD turned out to be equally safe, with low rates of new-onset strabismus. A similar trend was observed in another cohort study.⁴⁰

Mainville and colleagues⁴¹ reported a preoperative prevalence of strabismus of 26% and a postoperative prevalence of 40.7%. In our study, the preoperative prevalence was 14.2% (IM-OD) and 19% (ML-OD), and the postoperative prevalence was 23.8% (IM-OD) and 33.3% (ML-OD). Postoperative new-onset strabismus occurred in 2 patients (11.1%) in the IM-OD group and 4 patients (23.5%) in the ML-OD group. All six patients progressed to esotropia, matching the literature in general.^{12, 39, 41-46} Graham and colleagues found a particularly low rate (10%) of new-onset diplopia in a cohort of 40 patients submitted to ML-OD.³⁹

The resolution of strabismus after OD has been reported in a few studies based on small samples and with little or no information provided on strabismus type and evaluation methods.^{16, 41, 47, 48} In our investigation, a single patient (1 of 42) with preoperative exotropia submitted to ML-OD experienced resolution of diplopia (esotropic shift). Based on this finding and the literature in general, improvement in diplopia is not a frequent outcome of OD.^{7, 43}

With a mean increase of 24 ± 6.9 PD (IM-OD) and 12 ± 8.8 PD (ML-OD), deviation worsened in patients with preoperative esotropia. Fabian and colleagues observed a mean increase in esotropia of approximately 12 PD.⁴⁵ Consonant to other reports, the esotropic shift is suggested as the most frequent ocular motility disturbance after OD.^{12, 43, 45, 49-51}

Preoperative and postoperative scores of the Diplopia Questionnaire^{24, 25} were statistically similar regardless of the OD technique employed. Since the quantification of diplopia relies on gaze position and not on deviation size, diplopia scores were unaffected by the observed postoperative increase in deviation. Additionally, though reported by other researchers^{52, 53} none of our patients had torsional strabismus.

Ocular versions assessment is an essential part of EOM assessments, and several methods have been proposed.⁵⁴⁻⁵⁸ To assure accuracy, we performed routine qualitative clinical evaluations and used a quantitative photographic method.²⁷ Matching previous

studies, neither technique was associated with late postoperative changes in versions.^{43, 44, 59, 60} Patients submitted to IM-OD (but not to ML-OD) experienced transient worsening of versions (abduction and elevation) in the early postoperative months. Similar findings have been reported elsewhere.⁴⁹ Thus, setting aside the question of clinical relevance, ML-OD appears to provide a smoother recovery than IM-OD.

Matching the findings of Eing⁶ and Nunery¹², medial rectus muscle size was predictive of new-onset strabismus (esotropia). Furthermore, the inferior and medial recti muscles areas were larger in patients with preoperative strabismus than in orthotropic patients. The significant postoperative increase in recti muscles areas observed with both OD techniques was associated with greater restrictions in elevation (inferior rectus) and abduction (medial rectus). Increased medial rectus muscle area is an expected finding after medial wall OD,^{61, 62} although the exact reason for this is not clear. OD-related reactivation of GO is rare and, as expected, none of our patients had clinical evidence of postoperative reactivation. Following OD, the medial rectus muscle moves into the ethmoidal sinus cavity. This change in its position, associated with the reduction of the pressure in the orbit, could lead to changes in the intermuscular connective tissue and in other connections between the extraocular muscles and orbital contents, allowing the extraocular muscles to increase in size. Venous stasis, a known cause of extraocular muscle enlargement, may be involved.^{61, 63, 64} This enlargement of the medial rectus muscle area may explain why postoperative strabismus was esotropia in all cases. Zloto and colleagues⁶⁵ also found medial wall OD to be associated with an esotropic shift, hypothesizing that medial orbital expansion enables the medial rectus muscle to expand more medially, causing esotropia by worsening of the restriction to abduction.

CONCLUSION

IM-OD is efficient in reducing moderate exophthalmos and safe concerning postoperative maintenance of ocular alignment and stereoacuity. However, ML-OD is more efficient in exophthalmos reduction, with low rates of postoperative strabismus and smoother recovery with regard to eye movement restrictions.

Esotropia is the most common type of new-onset strabismus. Preoperative esotropia increases after OD, but vertical strabismus remains unchanged. Therefore, patients with preoperative esotropia should be informed about the risk of worsening deviation and the possible need for surgical correction of strabismus. They should also be made aware that the resolution of diplopia is not an expected outcome of OD.

Preoperative medial rectus muscle size was predictive of new-onset strabismus. The inferior and medial recti muscles areas were larger in patients with preoperative strabismus than in orthotropic patients. The postoperative enlargement of medial rectus muscle was correlated with eye movement restrictions. Our findings may help orbit surgeons choose an OD technique and identify GO patients at risk for new-onset or worsening of strabismus.

ACKNOWLEDGEMENTS / DISCLOSURE

The study was approved by the Institutional Review Board of the University of São Paulo Medical School (*CAPPesq*, Approval Number: 941.213).

All participants gave their informed written consent.

All authors gave their consent for publication.

The datasets used and analyzed in this study are available from the corresponding author on reasonable request. Requests for access should be made to allanpieron75@gmail.com

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Supported by grants from CAPES (*Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior*, Brasília, Brazil) and CNPq (*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*, Brasília, Brazil; grant #308172/2018-3). The funding organizations had no role in the design or conduct of the study.

Authors' contributions:

CAL, TSP, JC, RBM, and ACPG participated in the acquisition, analysis, and interpretation of data.

CAL, ACPG, and MLRM made substantial contributions to the conception, design, interpretation of the results, and drafting of the manuscript.

REFERENCES

1. Briceño CA, Gupta S, Douglas RS. Advances in the management of thyroid eye disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2013;53(3):93-101. doi:10.1097/IIO.0b013e318293c44e
2. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol*. Jun 2014;34(2):177-85. doi:10.1097/WNO.000000000000132
3. Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. Aug 2014;37(8):691-700. doi:10.1007/s40618-014-0097-2
4. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Oct 2005;63(4):395-402. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02352.x
5. Terwee C, Wakelkamp I, Tan S, Dekker F, Prummel MF, Wiersinga W. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol*. Jun 2002;146(6):751-7.
6. Eing F, Abbud CM, Velasco e Cruz AA. Cosmetic orbital inferomedial decompression: quantifying the risk of diplopia associated with extraocular muscle dimensions. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012 May-Jun 2012;28(3):204-7. doi:10.1097/IOP.0b013e31824dd8a0
7. Mourits MP, Bijl H, Altea MA, et al. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. *Br J Ophthalmol*. Nov 2009;93(11):1518-23. doi:10.1136/bjo.2008.149302
bjo.2008.149302 [pii]
8. Fichter N, Krentz H, Guthoff RF. Functional and esthetic outcome after bony lateral wall decompression with orbital rim removal and additional fat resection in graves' orbitopathy with regard to the configuration of the lateral canthal region. *Orbit*. Aug 2013;32(4):239-46. doi:10.3109/01676830.2013.788662

9. Goldberg RA. Advances in surgical rehabilitation in thyroid eye disease. *Thyroid*. Sep 2008;18(9):989-95. doi:10.1089/thy.2008.0033
10. Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Santoro A, et al. Orbital decompression in graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Aug 2005;133(2):185-9. doi:10.1016/j.otohns.2005.02.006
11. Cruz AA, Leme VR. Orbital decompression: a comparison between trans-fornix/transcaruncular inferomedial and coronal inferomedial plus lateral approaches. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. Nov 2003;19(6):440-5; discussion 445. doi:10.1097/01.IOP.0000092796.43025.B1
12. Nunery WR, Nunery CW, Martin RT, Truong TV, Osborn DR. The risk of diplopia following orbital floor and medial wall decompression in subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. Sep 1997;13(3):153-60.
13. Boboridis KG, Bunce C. Surgical orbital decompression for thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Dec 7 2011;(12):Cd007630. doi:10.1002/14651858.CD007630.pub2
14. Borumandi F, Hammer B, Kamer L, von Arx G. How predictable is exophthalmos reduction in Graves' orbitopathy? A review of the literature. *Br J Ophthalmol*. Dec 2011;95(12):1625-30. doi:10.1136/bjo.2010.181313
15. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul 1997;47(1):9-14.
16. Goldberg RA, Perry JD, Hortaleza V, Tong JT. Strabismus after balanced medial plus lateral wall versus lateral wall only orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. Jul 2000;16(4):271-7.

17. Kim JW, Goldberg RA, Shorr N. The inferomedial orbital strut: an anatomic and radiographic study. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. Sep 2002;18(5):355-64.
doi:10.1097/01.IOP.0000024421.95472.41
18. McCord CD, Jr. Orbital decompression for Graves' disease. Exposure through lateral canthal and inferior fornix incision. *Ophthalmology*. Jun 1981;88(6):533-41.
19. Goncalves AC, Moura F, Moura J, Bloise W, Monteiro ML. Comparação entre os resultados da descompressão orbitária antro-etmoidal isolada e associada à remoção de tecido adiposo. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2005;68(4):445-9.
20. Shorr N, Baylis HI, Goldberg RA, Perry JD. Transcaruncular approach to the medial orbit and orbital apex. *Ophthalmology*. Aug 2000;107(8):1459-63. doi:S0161-6420(00)00241-4 [pii]
21. Hill RH, Czyz CN, Bersani TA. Transcaruncular medial wall orbital decompression: an effective approach for patients with unilateral graves ophthalmopathy. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:312361. doi:10.1100/2012/312361
22. Goldberg RA, Kim AJ, Kerivan KM. The lacrimal keyhole, orbital door jamb, and basin of the inferior orbital fissure. Three areas of deep bone in the lateral orbit. *Arch Ophthalmol*. Dec 1998;116(12):1618-24.
23. Goncalves ACP, Gupta S, Monteiro MLR, Douglas RS. Customized Minimally Invasive Orbital Decompression Surgery Improves Lower Eyelid Retraction and Contour in Thyroid Eye Disease. Article. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. Nov-Dec 2017;33(6):446-451. doi:10.1097/iop.0000000000000825
24. Holmes JM, Leske DA, Kupersmith MJ. New methods for quantifying diplopia. *Ophthalmology*. Nov 2005;112(11):2035-9. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.013
25. Holmes JM, Liebermann L, Hatt SR, Smith SJ, Leske DA. Quantifying diplopia with a questionnaire. *Ophthalmology*. Jul 2013;120(7):1492-6.
doi:10.1016/j.ophtha.2012.12.032

26. Adams WE, Hatt SR, Leske DA, Holmes JM. Comparison of a Diplopia Questionnaire to the Goldmann Diplopia Field. *J AAPOS*. Jun 2008;12(3):247-51. doi:10.1016/j.jaapos.2007.11.005
27. Lim HW, Lee DE, Lee JW, et al. Clinical measurement of the angle of ocular movements in the nine cardinal positions of gaze. *Ophthalmology*. Apr 2014;121(4):870-6. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.019
28. Leite CA, Pereira TS, Chiang J, Pieroni Gonçalves AC, Monteiro MLR. Evaluation of Ocular Versions in Graves' Orbitopathy: Correlation between the Qualitative Clinical Method and the Quantitative Photographic Method. *J Ophthalmol*. 07/31/2020 2020;Jul31;2020:9758153doi:10.1155/2020/9758153
29. Bijlsma WR, Mourits MP. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit*. Jun 2006;25(2):83-91. doi:10.1080/01676830600675319
30. Limongi RM, Feijó ED, Rodrigues Lopes E Silva M, et al. Orbital Bone Decompression for Non-Thyroid Eye Disease Proptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. Jul 2019;doi:10.1097/IOP.0000000000001435
31. Tallstedt L, Papatziamos G, Lundblad L, Anggård A. Results of transantral orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. Apr 2000;78(2):206-10. doi:10.1034/j.1600-0420.2000.078002206.x
32. Garrity JA, Fatourechi V, Bergstralh EJ, et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. Nov 1993;116(5):533-47. doi:10.1016/s0002-9394(14)73194-0
33. McCord CD. Current trends in orbital decompression. *Ophthalmology*. Jan 1985;92(1):21-33. doi:10.1016/s0161-6420(85)34079-4

34. Alsuhaibani AH, Carter KD, Policeni B, Nerad JA. Orbital volume and eye position changes after balanced orbital decompression. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. May-Jun 2011;27(3):158-63. doi:10.1097/IOP.0b013e3181ef72b3
35. Goldberg RA. The evolving paradigm of orbital decompression surgery. *Arch Ophthalmol*. Jan 1998;116(1):95-6.
36. Rootman DB. Orbital decompression for thyroid eye disease. Review. *Survey of Ophthalmology*. Jan-Feb 2018;63(1):86-104. doi:10.1016/j.survophthal.2017.03.007
37. Anderson RL, Linberg JV. Transorbital approach to decompression in Graves' disease. *Arch Ophthalmol*. Jan 1981;99(1):120-4.
38. Sellari-Franceschini S, Rocchi R, Marino M, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. Sep 2018;41(9):1037-1042. doi:10.1007/s40618-018-0847-7
39. Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope*. Jul 2003;113(7):1206-9. doi:10.1097/00005537-200307000-00017
40. Goh MS, McNab AA. Orbital decompression in Graves' orbitopathy: efficacy and safety. *Intern Med J*. Oct 2005;35(10):586-91. doi:10.1111/j.1445-5994.2005.00933.x
41. Mainville NP, Jordan DR. Effect of orbital decompression on diplopia in thyroid-related orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014 Mar-Apr 2014;30(2):137-40. doi:10.1097/IOP.0000000000000029
42. Unal M, Leri F, Konuk O, Hasanreisoglu B. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. Mar 2003;19(2):112-8. doi:10.1097/01.iop.0000056145.71641.f5
43. Ben Simon GJ, Wang L, McCann JD, Goldberg RA. Primary-gaze diplopia in patients with thyroid-related orbitopathy undergoing deep lateral orbital decompression

- with intraconal fat debulking: a retrospective analysis of treatment outcome. *Thyroid*. May 2004;14(5):379-83. doi:10.1089/105072504774193221
44. Ben Simon GJ, Syed HM, Syed AM, et al. Strabismus after deep lateral wall orbital decompression in thyroid-related orbitopathy patients using automated hess screen. *Ophthalmology*. Jun 2006;113(6):1050-5. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.015
45. Fabian ID, Rosen N, Ben Simon GJ. Strabismus after inferior-medial wall orbital decompression in thyroid-related orbitopathy. *Curr Eye Res*. Jan 2013;38(1):204-9. doi:10.3109/02713683.2012.713154
46. Silver RD, Harrison AR, Goding GS. Combined endoscopic medial and external lateral orbital decompression for progressive thyroid eye disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Feb 2006;134(2):260-6. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.018
47. Jordan DR, Mainville N, Klapper SR. Re: "Postoperative Changes in Strabismus, Ductions, Exophthalmometry, and Eyelid Retraction After Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy". *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. Mar/Apr 2018;34(2):186-187. doi:10.1097/iop.0000000000001067
48. Metson R, Samaha M. Reduction of diplopia following endoscopic orbital decompression: the orbital sling technique. *Laryngoscope*. Oct 2002;112(10):1753-7. doi:10.1097/00005537-200210000-00008
49. Rootman DB, Golan S, Pavlovich P, Rootman J. Postoperative Changes in Strabismus, Ductions, Exophthalmometry, and Eyelid Retraction After Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. Aug 2016;doi:10.1097/IOP.0000000000000758
50. Russo V, Querques G, Primavera V, Delle Noci N. Incidence and treatment of diplopia after three-wall orbital decompression in Graves' ophthalmopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. Jul-Aug 2004;41(4):219-25.

51. Shorr N, Neuhaus RW, Baylis HI. Ocular motility problems after orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology*. Apr 1982;89(4):323-8. doi:10.1016/s0161-6420(82)34793-4
52. Garrity JA, Saggau DD, Gorman CA, et al. Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol*. Apr 15 1992;113(4):363-73.
53. Kushner BJ. Torsional diplopia after transantral orbital decompression and extraocular muscle surgery associated with Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol*. 1992;239-40. vol. 2.
54. Hanif S, Rowe FJ, O'Connor AR. A comparative review of methods to record ocular rotations. *Br Ir Orthopt J*. 2018-03-12T10:39:41 2009;6:47-51. doi:<http://www.bioj-online.com/articles/10.22599/bioj.8/>
55. Dolman PJ, Cahill K, Czyz CN, et al. Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease: an International Thyroid Eye Disease Society multicenter study. *Ophthalmology*. Feb 2012;119(2):382-9. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.011
56. Hanif S, O'Connor A, Rowe F. Measuring uniocular fields of rotation: modified Goldmann perimetry versus Aimark perimetry. *Strabismus*. Sep 2014;22(3):125-32. doi:10.3109/09273972.2014.937444
57. Rowe FJ, Hanif S. Uniocular and binocular fields of rotation measures: Octopus versus Goldmann. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Jun 2011;249(6):909-19. doi:10.1007/s00417-010-1596-2
58. Hanif S, Rowe F, O'Connor A. A comparative analysis of monocular excursion measures. *Strabismus*. Jan-Mar 2009;17(1):29-32. doi:10.1080/09273970802697891
59. Paridaens DA, Verhoeff K, Bouwens D, van Den Bosch WA. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno. *Br J Ophthalmol*. Jul 2000;84(7):775-81.

60. Schaaf H, Santo G, Graf M, Howaldt HP. En bloc resection of the lateral orbital rim to reduce exophthalmos in patients with Graves' disease. *J Craniomaxillofac Surg. Apr 2010*;38(3):204-10. doi:10.1016/j.jcms.2009.04.001
61. Alsuhaibani AH, Carter KD, Policeni B, Nerad JA. Effect of orbital bony decompression for Graves' orbitopathy on the volume of extraocular muscles. *Br J Ophthalmol. Sep 2011*;95(9):1255-8. doi:10.1136/bjo.2010.188946
62. Wenz R, Levine MR, Putterman A, Bersani T, Feldman K. Extraocular muscle enlargement after orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg. Mar 1994*;10(1):34-41. doi:10.1097/00002341-199403000-00007
63. Hu WD, Annunziata CC, Chokthaweesak W, et al. Radiographic analysis of extraocular muscle volumetric changes in thyroid-related orbitopathy following orbital decompression. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg. Jan-Feb 2010*;26(1):1-6. doi:10.1097/IOP.0b013e3181b80fae
64. Saber E, McDonnell J, Zimmermann KM, Yugar JE, Feldon SE. Extraocular muscle changes in experimental orbital venous stasis: some similarities to Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. May 1996*;234(5):331-6. doi:10.1007/bf00220709
65. Zloto O, Ben Simon G, Didi Fabian I, et al. Association of orbital decompression and the characteristics of subsequent strabismus surgery in thyroid eye disease. *Can J Ophthalmol. Jun 2017*;52(3):264-268. doi:10.1016/j.jcjo.2016.11.006