



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Oftalmopatia de Graves e qualidade de vida após o tratamento

Mélanie Teixeira Faria

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, Junho de 2014

Dedicatória

Aos melhores pais do mundo, pelo apoio incondicional, por estarem sempre presentes apesar da distância e por ter permitido tornar-me esta mulher.

Ao meu irmão mais velho, que nunca esquecerei, por ter-me dado o privilégio de partilhar com ele momentos inesquecíveis.

Aos meus irmãos mais novos, Dylan e Adriana, por iluminar a minha vida.

Á minha melhor amiga, Sara, por estar sempre do meu lado nestes últimos sete anos.

Ao Senhor Pi, pelo carinho.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Manuel Lemos, pelo apoio, pela sua paciência e disponibilidade que demonstrou na elaboração deste trabalho.

A todos aqueles que me apoiaram e deram-me forças nos momentos mais difíceis da minha vida.

Obrigada!

Resumo

Introdução: A Oftalmopatia de Graves é uma manifestação auto-imune que ocorre em 90% dos pacientes com Doença de Graves, sendo mais frequente no sexo feminino. Caracteriza-se pela presença de edema palpebral, hiperemia conjuntival, prurido, lacrimejo excessivo, proptose, fotofobia, diplopia e dificuldade na motilidade ocular. Esta manifestação ocular é uma doença biopsicossocial que afecta drasticamente a qualidade de vida dos pacientes que sofrem desta patologia. O objectivo desta revisão bibliográfica foi analisar o efeito dos tratamentos desta doença sobre a qualidade de vida dos pacientes.

Metodologia: Revisão da literatura científica seleccionando os estudos relevantes para o tema, em língua portuguesa, inglesa, francesa e espanhola identificados na PubMed, b-on e no EUGOGO.

Resultados: Nove artigos foram analisados durante a elaboração desta monografia, com um total de 931 pacientes. Todos estes estudos demonstraram um efeito positivo do tratamento da Oftalmopatia de Graves sobre a qualidade de vida dos pacientes.

Discussão/Conclusão: Apesar da escassa disponibilidade da literatura sobre o tema, os dados disponíveis sugerem que o tratamento da Oftalmopatia de Graves é eficaz e necessário para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os estudos também realçam a importância da educação e do aconselhamento psicológico no decorrer desta patologia.

Palavras-chave

Doença de Graves, Oftalmopatia de Graves, qualidade de vida, exoftalmia, hipertiroidismo, endocrinologia, tiróide.

Abstract

Introduction: Graves' ophthalmopathy is an autoimmune manifestation that occurs in 90% of patients with Graves' disease, more common in females. It is characterized by the presence of eyelid edema, conjunctival hyperemia, itching, excessive tearing, proptosis, photophobia, diplopia and difficulty in ocular motility. This ocular manifestation is a biopsychosocial disease that dramatically affects the quality of life of patients suffering from this disease. The purpose of this literature review is to analyze the effect of treatment of this disease on quality of life of patients.

Methodology: Review of scientific literature selecting studies relevant to the theme, in Portuguese, English, French and Spanish language identified in PubMed, b-on and EUGOGO.

Results: Nine articles were analyzed during the preparation of this monograph, with a total of 931 patients. All studies showed a positive effect of treatment of Graves' ophthalmopathy on quality of life of patients.

Discussion / Conclusion: Despite the limited availability of literature on the theme, available data suggest that treatment of Graves' ophthalmopathy is effective and necessary to improve the quality of life of patients. The studies also highlighted the importance of education and counseling during this pathology.

Keywords

Graves' disease, Grave's Ophthalmopathy, quality of life, exophthalmos, hyperthyroidism, endocrinology, thyroid.

Índice

DEDICATÓRIA.....	II
AGRADECIMENTOS.....	III
RESUMO.....	IV
ABSTRACT.....	V
ÍNDICE.....	VI
LISTA DE TABELAS.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
1 - INTRODUÇÃO.....	1
2 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	5
3 - RESULTADOS.....	6
4 - DISCUSSÃO.....	17
5 - CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
ANEXO I.....	24
ANEXO II.....	26
ANEXO III.....	27

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação NOSPECS (sinais e sintomas).....	2
Tabela 2 - Tratamentos da OG e sua eficácia.....	3
Tabela 3 - Scores do GO-QOL antes e depois dos diferentes tratamentos.....	6
Tabela 4 - Efeito de tamanhos para todas as sub-escalas do HRQL.....	7
Tabela 5 - Média das alterações nos scores do GO-QOL para os respondedores clínicos e os não respondedores.....	7
Tabela 6 - Alterações médias na pontuação do GO-QOL por categoria de mudança geral percebida no funcionamento visual ou na aparência por 130 pacientes que receberam estas perguntas.....	8
Tabela 7 - Alterações na qualidade de vida comparando com os dados de referência e 12 meses após os tratamentos. Tabela modificada.....	9
Tabela 8 - Resumo dos resultados obtidos nos estudos.....	15

Lista de Abreviaturas

CAS	<i>Clinical Activity Score</i> (Pontuação da actividade clinica)
DG	Doença de Graves
EUGOGO	<i>European Group on Grave's Orbitopathy</i> (Grupo Europeu da Orbitopatia de Graves)
GO-QoL	<i>Graves Ophthalmopathy Quality of Life Questionnaire</i> (Questionário sobre a qualidade de vida relativa a Oftalmopatia de Graves)
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i> (Qualidade de vida relacionada com a saúde)
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (Diferença mínima clinicamente significativa)
NOSPECS	<i>No symptoms, only signs; Soft tissue involmment; Proptosis; Extraocular Muscle Involvement; Corneal involmment; Sight loss</i> (Não apresenta sintomas, apenas sinais; Envolvimento de tecidos moles; Proptose; Envolvimento do músculo extra-ocular; Envolvimento da córnea; perda de visão)
OG	Oftalmopatia de Graves
OI	Índice de Oftalmopatia
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCS	<i>Standardized Physical Component</i> (Componente físico padronizado)
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i> (Perfil de impacto da doença)
TED-QoL	<i>Thyroid Eye Disease - Quality of life</i> (Qualidade de vida- Doença tiroideia ocular)
TES	<i>Total Eyes Score</i> (Pontuação ocular total)
TRab	<i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody</i> (Anticorpo anti-receptor da Hormona estimulante da tiróide)
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (Hormona estimulante da tiróide)

1 - Introdução

A Oftalmopatia de Graves (OG) é uma manifestação auto-imune que ocorre em 90% dos pacientes com Doença de Graves, mas não exclusivamente. Pode ocorrer num hipotiroidismo de origem auto-imune (5%) ou na ausência de qualquer alteração da função tiroideia. [1]

Esta manifestação é uma doença desfigurante e incapacitante, com atingimento bilateral. É mais frequente nas mulheres, sendo a incidência de 16 em 100 000 mulheres e de 2,9 em 100 000 homens. Existem dois picos para cada género, com um aparecimento mais precoce de cinco anos na mulher: 40-44 anos e 60-64 anos nas mulheres e 45-49 anos e 65-69 anos nos homens. A prevalência é de 0,25%. [2]

A gravidade desta enfermidade pode classificar-se em grave, sendo esta rara (3-5%), moderada (5-10%) e, mais frequentemente, ligeira (20-40%), precedendo o atingimento da tiróide, a nível funcional, em 20% dos casos. Em 40% surge simultaneamente ou após o aparecimento da Doença de Graves. Factores de risco como o tabaco e o tratamento com radioiodo para o hipertiroidismo influenciam a incidência. Existem, também, factores genéticos que contribuem para a expressão da doença. [1, 2]

A OG está estreitamente relacionada com a Doença de Graves (DG). A DG é uma doença auto-imune que se caracteriza pela presença de hipertiroidismo, bócio, OG e, às vezes, por dermatopatia infiltrativa ou mixedema pré-tibial. Em 60% a 80% dos casos de hipertiroidismo a causa é a DG. Esta doença pode surgir em qualquer idade, porém, a idade típica de aparecimento é entre os 20 e 40 anos. [3]

A relação entre o hipertiroidismo e a OG sugere que ambas resultam de uma resposta auto-imune a um ou mais antigénios localizados na tiróide e órbita.

A OG é uma alteração do sistema imunitário mal conhecida, em que há um auto-anticorpo comum (TRAb) que estimula os receptores da hormona estimulante da tiróide (TSH) e provoca um hipertiroidismo, e estimula os fibroblastos da órbita, provocando uma inflamação dos tecidos orbitários. Como consequência de um mecanismo fisiopatológico complexo, surge edema dos tecidos orbitários, afectando os tecidos conjuntivo, adiposo e muscular. Há infiltração de linfocitos T, B, macrófagos e mastócitos. Os macrófagos activados libertam glucosaminoglicanos, favorecendo o edema, a expansão dos tecidos, com todo o quadro clínico da OG. Os linfocitos T reagem contra um ou mais antigénios partilhados pela glândula tiróide e os tecidos orbitários (receptores da hormona TSH, e receptores do factor de crescimento 1 semelhante à insulina). Uma vez reconhecidos estes antigénios, desencadeiam uma complexa reacção imunitária cujo resultado traduz-se numa reacção inflamatória intensa, com edema, e consequente exoftalmia.[4]

Os principais sinais e sintomas são: edema palpebral, hiperemia conjuntival, prurido, lacrimejo excessivo, proptose, fotofobia e dificuldade na amplitude de movimentos oculares, inclusive, redução da elevação ou da abdução, o que pode levar a dor associada à mobilidade

e a diplopia. Os movimentos oculares, principalmente os de elevação, são realizados de forma forçada, levando à compressão do globo ocular e podendo resultar em aumento da pressão ocular. Por sua vez, o aumento da pressão intra-ocular pode levar à compressão do nervo óptico, ocorrendo neuropatia óptica. [1]

A OG é classificada através de dois sistemas: o NOSPECS e o CAS (*Clinical Activity Score*). Ambos permitem medir a gravidade dos sintomas da OG. O sistema NOSPECS baseia-se em critérios como: ausência de sinais e sintomas ou presença de sinais apenas, envolvimento dos tecidos moles, proptose, envolvimento do músculo extra-ocular, envolvimento da córnea e perda de visão. O CAS baseia-se nos seguintes critérios: dor, hiperemia, edema e função prejudicada. [4]

Tabela 1- Classificação NOSPECS (sinais e sintomas) [4].

Score	Grade
0	No signs or symptoms
1	Only signs
2	Soft tissue involvement, with symptoms and signs
	0 Absent
	a Minimal
	b Moderate
	c Marked
3	Proptosis
	0 <23mm
	a 23-24mm
	b 25-27mm
	c ≥28mm
4	Extraocular muscle involvement
	0 Absent
	a Limitation of motion in extremes of gaze
	b Evident restriction of movement
	c Fixed eyeball
5	Corneal involvement
	0 Absent
	a Stippling of cornea
	b Ulceration
	c Clouding
6	Sight loss
	0 Absent
	a 20/20 – 20/60
	b 20/70 – 20/200
	c <20/200

O diagnóstico da OG é realizado através de vários exames complementares de diagnóstico, incluindo análises laboratoriais com doseamento de T4 livre (tiroxina), TSH, TRAb, anticorpos anti-peroxidase e anticorpos anti-tireoglobulina; exames de imagem como eco-doppler, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintigrafia da tireóide e, por fim, o estudo

histológico com os seguintes achados: infiltração de linfócitos, acumulação de mucopolissacarídeos e fibroblastos, edema intersticial, aumento da produção de colagénio e fibrose com alterações degenerativas dos músculos oculares.[5]

Os tratamentos disponíveis para a OG, assim como a eficácia destes, estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Tratamentos da OG e sua eficácia [5].

Glucocorticóides	Radioterapia orbital	Terapia imunológica	Cirurgia	Descompressão orbital	Cirurgia dos músculos oculares
<p>Devido aos seus efeitos adversos, a terapêutica com glucocorticóides está limitada a um período de 3 a 5 meses.</p> <p>Recorrência dos sinais e sintomas são frequentes após interrupção do tratamento.</p> <p><u>Terapêutica endovenosa de glucocorticóides:</u> Morbilidade e mortalidade severa, assim como alterações hepáticas.</p>	<p>Não permite uma melhoria significativa da proptose, retracção palpebral, ou nos tecidos moles.</p> <p>Evidência conflituosa sobre a melhoria da motilidade ocular e seu efeito na GO-QoL.</p> <p>Pode ocorrer retinopatia por radiação.</p>	<p><u>Etanercept:</u> Diminuição do CAS; pode ocorrer infecções e desenvolvimento de outras alterações auto-imunes.</p> <p><u>Rituximab:</u> Diminuição do CAS e ausência de linfócitos infiltrados no tecido orbital a nível histológico.</p> <p><u>Rapamycin:</u> Melhoria de OG com neuropatia óptica refractária a descompressão orbital e terapêutica com esteróides.</p>	<p>Melhora a compressão orbital aguda.</p> <p>Atenua as sequelas devido a inflamação orbital crónica.</p>	<p>Diminuição da proptose e da diplopia.</p> <p>Melhora a acuidade visual, a simetria ocular e a GO-QoL.</p> <p>Pode ocorrer diplopia pós-operatória.</p>	<p>Eficácia comprovada na OG, principalmente no estrabismo.</p>

Esta doença tem um impacto negativo tanto a nível psicológico, como social e laboral, afectando muito a qualidade de vida destes pacientes. A qualidade de vida é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a “percepção do indivíduo da sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHOQOL, 1995) [6], que deixa implícita que este é um conceito subjectivo e multidimensional.

Posto isto, a avaliação da qualidade de vida vem crescendo em importância. Com este intuito, questionários foram implementados para avaliar o *Health-Related Quality of Life (HRQoL)* como por exemplo o *MOS SF-24* e o *MOS SF-36* (Anexo I) e o *Graves Ophthalmopathy Quality of Life Questionnaire (GO-QoL)* com oito perguntas sobre as consequências da diplopia e diminuição da acuidade visual e oito perguntas sobre as consequências psicológicas devido às alterações da aparência (Anexo II). O *GO-QoL* tem uma pontuação que varia de 0 (pior) a 100 (melhor). O HRQL é um questionário multidimensional que pode ser aplicado para diferentes deficiências, pacientes e populações. [7]

Segundo Choi et al. [8], os scores mais baixos do GO-QoL foram relacionados com a gravidade da doença e o seu grau de inflamação, medidos, respectivamente, pelo score modificado NOSPECS e o CAS (Clinical Activity Score). O CAS foi baseado em sete sinais inflamatórios da órbita, tendo uma escala de 0 a 7. Os pacientes foram divididos em três grupos: 0-1, 2-3, e 4-7 para a análise estatística. O grupo com CAS de quatro ou mais foi considerado como tendo uma actividade clínica inflamatória significativa. A severidade da OG, avaliada pelo score modificado NOSPECS, é obtida adicionando um grau à NOSPECS para cada tecido envolvido, proptose, envolvimento do músculo extra-ocular, retracção palpebral, defeito corneal e compressão do nervo óptico. Os scores do NOSPECS vão de 0 (normal) à 17 (mais severo). A OG foi dividida em três graus com os scores do NOSPECS: 0-3, 4-7, e 7-17, correspondendo a doença ligeira, moderada e severa, respectivamente. Na fase activa da OG, os sintomas e sinais inflamatórios têm uma influência negativa na aparência e induzem uma diminuição da função visual, o que leva a um estado de ansiedade e frustração dos pacientes, bem como a deterioração do seu bem-estar psicossocial.[8]

Assim, torna-se pertinente não só avaliar o impacto do tratamento da OG na qualidade de vida como promover acções de prevenção. A prevenção primária consiste no controle dos factores de risco através de informação partilhada sobre as consequências de comportamentos de risco. A cessação tabágica é a principal medida preventiva a aplicar nos pacientes com DG. Quanto à prevenção secundária, esta abrange os indivíduos com OG mas assintomáticos. As suas acções visam controlar o hipertiroidismo ou hipotiroidismo e promover a cessação tabágica. Por fim, a prevenção terciária tem como objectivo diminuir as complicações da OG e reduzir a incapacidade imputada pela doença.[9]

O objectivo desta tese foi rever a literatura existente com o intuito de determinar o efeito do tratamento da Oftalmopatia de Graves, sobre a qualidade de vida dos pacientes.

2 - Materiais e métodos

Na elaboração desta revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e da biblioteca online b-on (<http://www.b-on.pt/>) visando como termos de pesquisa: “Grave’s Ophtalmopathy”, “quality of life”, “exophthalmos”, “hyperthyroidism” e “treatment”. Aquando da pesquisa, não houve restrição de datas. Houve restrição do idioma para português, inglês, espanhol e francês.

Na pesquisa foi também consultado o sitio da internet do European Group on Grave’s Orbitopathy - EUGOGO (<http://www.eugogo.eu/>).

3 - Resultados

No decurso da pesquisa bibliográfica, vários artigos foram consultados. Contudo, poucos relacionavam directamente a qualidade de vida nos pacientes que sofriam de Oftalmopatia de Graves e os diferentes tratamentos.

Nesta revisão, serão apresentados os resultados de 9 artigos originais [5-13].

3.1 - Terwee et al. 2001

No artigo de Terwee et al [10], foi definido o MCID (Minimal Clinically Important Difference), uma diferença clínica mínima importante no score do GO-QoL que pode ser considerada como uma melhoria significativa da qualidade de vida dos pacientes com OG. Os pacientes completaram o GO-QoL e três questionários HRQL antes de iniciarem os tratamentos, e três a seis meses após a realização destes. O primeiro questionário foi preenchido por 206 pacientes, dos quais 164 (80%) completaram o segundo questionário e foram incluídos no estudo. Os pacientes estudados tinham sido previamente encaminhados para diferentes tratamentos, sendo estes: radioterapia (23), descompressão orbital (10 por perda da visão, 38 por exoftalmia), cirurgia dos músculos oculares (31), alongamento das pálpebras (43) ou blefaroplastia (19). Após os tratamentos, foram observadas alterações na escala do GO-QoL. Foi atingido um score de 10 à 20 pontos demonstrando a eficácia máxima esperada após os tratamentos, excepto para a cirurgia ocular (3 pontos) e o alongamento palpebral (4 pontos) (Tabela 3).

Tabela 3 - Scores do GO-QoL antes e depois dos diferentes tratamentos. Reproduzido com permissão [10] (Anexo III).

	Before treatment mean (SD)	After treatment mean (SD)	Difference mean (SD)	P-value
Radiotherapy				
Visual functioning	37.0 (20.7)	45.1 (26.9)	8.1 (18.6)	0.05
Appearance	72.0 (18.6)	73.6 (22.7)	2.0 (17.9)	0.61
Orbital decompression sight loss				
Visual functioning	27.1 (22.4)	47.4 (28.3)	20.3 (19.5)	0.01
Appearance	51.0 (19.8)	55.0 (15.0)	4.0 (9.3)	0.21
Orbital decompression exophthalmos				
Visual functioning	64.8 (23.9)	68.0 (22.8)	3.2 (23.9)	0.42
Appearance	44.7 (24.4)	55.8 (26.7)	11.0 (15.5)	< 0.001
Eye muscle surgery				
Visual functioning	50.5 (23.3)	53.3 (28.9)	2.8 (25.4)	0.55
Appearance	65.1 (20.7)	67.7 (24.2)	2.6 (22.2)	0.52
Eyelid lengthening				
Visual functioning	66.7 (26.9)	70.4 (26.1)	3.7 (15.0)	0.11
Appearance	63.4 (22.9)	67.6 (21.9)	4.2 (13.9)	0.05
Blepharoplasty				
Visual functioning	64.7 (29.7)	64.9 (27.4)	0.2 (19.7)	0.97
Appearance	58.6 (29.6)	68.8 (24.1)	10.2 (17.5)	0.02

Bold are those scales on which treatment was expected to have the most effect.

Alterações nos scores do GO-QoL de 3 a 4 pontos significam uma pequena mudança; 10 pontos, uma alteração ligeira a moderada e 20 pontos como sendo muito importante (Tabela 4).

Tabela 4 - Efeito de tamanhos (dividindo-se a variação média pelo desvio padrão da pontuação pré-tratamento) para todas as sub-escalas do HRQoL. Reproduzido com permissão [10] (Anexo III).

	Radiotherapy	Decompression		Eye muscle surgery	Eyelid lengthening	Blepharoplasty
		Sight loss	Exophthalmos			
GO-QoL						
Visual functioning	0-39	0-90	0-13	0-12	0-14	0-01
Appearance	0-11	0-20	0-45	0-13	0-18	0-35
SF36						
PCS*	- 0-08	0-15	0-11	0-04	- 0-05	0-05
MCS†	0-25	0-43	0-13	0-04	0-16	0-24
SIP						
Social interactions	0-19	0-42	0-07	0-11	0-13	0-10
Household management	- 0-05	0-003	0-07	0-11	0-07	0-30
Leisure pastimes	0-08	0-43	0-05	0-31	0-16	0-23
EuroQol	- 0-06	0-80	0-15	0-11	0-11	0-04

Bold are those scales on which treatment was expected to have the most effect.

*Physical component summary scale.

†Mental component summary scale.

A interpretação dos scores do GO-QoL foi facilitada pela análise separada dos pacientes, divididos em duas categorias, os que responderam e os que não responderam ao tratamento. Foram classificados de duas maneiras diferentes: primeiro pelas características clínicas e em seguida pela avaliação subjectiva dos pacientes. Os que responderam obtiveram maiores resultados na GO-QoL (Tabela 5).

Tabela 5 - Média das alterações nos scores do GO-QoL para os respondedores clínicos e os não respondedores. Reproduzido com permissão [10] (Anexo III).

	Non responders		Responders	
	n	mean (SD)	n	mean (SD)
Visual functioning				
Motility*				
Radiotherapy	13	9.7 (14.3)	6	12.7 (23.7)
Decompression sight loss	5	28.9 (24.9)	5	11.6 (7.0)
Diplopia†				
Radiotherapy	15	6.6 (14.3)	6	14.0 (24.4)
Decompression sight loss	9	20.4 (20.7)	1	0.0 (-)
Eye muscle surgery	14	0.9 (23.0)	14	6.2 (30.3)
Visual acuity‡				
Radiotherapy	15	9.2 (19.5)	4	6.3 (13.5)
Decompression sight loss	3	6.3 (6.3)	7	26.3 (20.5)
Overall visual functioning§				
Radiotherapy	11	7.7 (15.6)	10	9.7 (20.0)
Decompression sight loss	1	6.3 (-)	9	21.8 (20.1)
Appearance				
Proptosis¶				
Radiotherapy	15	- 0.5 (10.0)	5	12.5 (23.4)
Decompression exophthalmos	4	3.1 (13.0)	34	12.0 (15.6)
Soft tissue involvement**				
Radiotherapy	14	- 2.4 (10.7)	5	(17.5) 17.9
Decompression exophthalmos	17	13.2 (19.9)	11	8.5 (10.2)
Lid aperture††				
Radiotherapy	17	0.4 (11.5)	4	14.0 (22.5)
Decompression exophthalmos	19	12.8 (17.4)	14	11.6 (14.3)
Eye muscle surgery	16	2.0 (24.9)	5	15.0 (14.4)
Eyelid lengthening	14	7.1 (14.9)	25	3.0 (14.1)
Overall appearance‡‡				
Radiotherapy	13	0.0 (10.0)	8	7.8 (19.7)
Decompression exophthalmos	2	12.5 (17.7)	34	11.4 (15.8)
Blepharoplasty	3	6.3 (12.5)	13	12.0 (18.3)

Bold are those scales on which treatment was expected to have the most effect.

Responders defined as: *≥ 8 degrees in affected duetion; †≥ one grade; ‡ ≥ 1 Snellen line; §at least one of the previous improvements; ¶≥ 2 mm; **≥ one grade; †† ≥ 2 mm; ‡‡ improvement on colour slides.

Por outro lado, foram obtidos scores de acordo com a subjectividade dos pacientes em relação à função visual e à aparência (Tabela 6). Nenhuma distinção entre os tratamentos foi relatada. Os pacientes que reportaram, subjectivamente, uma melhoria moderada a grande na função visual apresentavam um score de 5 à 9 pontos; enquanto a mesma melhoria na aparência é representada por um score de 8 aos 12 pontos. Alterações no GO-QoL são menores a nível subjectivo do que em relação aos critérios clínicos comprovados por um médico (tabela 5 vs tabela 6). O MCID foi classificado como sendo um score de 6-10 pontos na escala do GO-QoL. Neste estudo um terço dos pacientes atingiram pelo menos 6 pontos no GO-QoL após os diferentes tratamentos. Para terapias mais invasivas como radioterapia ou descompressão orbital, que envolvem riscos para os pacientes, o MCID é de 10 pontos. Este resultado foi encontrado em pacientes que reportaram de forma subjectiva um grande benefício. [10]

Tabela 6 - Alterações médias na pontuação do GO-QOL por categoria de mudança geral percebida no funcionamento visual ou na aparência por 130 pacientes que receberam estas perguntas. Reproduzido com permissão [10] (Anexo III).

	Visual functioning		Appearance	
	n*	mean (SD)	n†	mean (SD)
Worse	11	2.3 (25.1)	5	25.0 (12.5)
No change	23	4.0 (15.7)	18	6.6 (20.1)
Small improvement	27	1.3 (17.4)	17	6.6 (11.1)
Moderate improvement	31	4.8 (19.1)	32	7.5 (12.5)
Large improvement	36	8.7 (26.0)	57	11.8 (17.1)

*Two missing values; †one missing value.

3.2 - Prummel et al. 2004

O estudo de Prummel et al [11], abrangeu 88 pacientes (44 pacientes receberam radioterapia, e 44 receberam irradiação simulada) e teve uma duração de 12 meses. Os pacientes sofriam todos de OG ligeira e não tratada. Foram excluídos os pacientes com OG severa e com contra-indicações para a radioterapia ou doenças concomitantes (principalmente diabetes). Não havia diferenças significativas nas características gerais dos pacientes, na função da tiróide, ou na gravidade da OG entre os dois grupos. Todos os pacientes permaneceram eutiroideos durante o estudo. A resposta após 12 meses de radioterapia foi de 52% (23 em 44), comparando com 27% (12 em 44) na irradiação simulada. De igual modo, diferenças significativas foram constatadas entre estes dois grupos na motilidade ocular e na diplopia. A necessidade de tratamento adicional para a radioterapia foi menor do que na irradiação

simulada. Nos pacientes submetidos a radioterapia, 15 em 44 não necessitavam de terapia adicional, enquanto na irradiação simulada, só 7 pacientes em 44 não relatavam necessidade de terapia adicional.

Vários factores foram avaliados através do GO-QoL, do MOS-24, do SIP (*Sickness Impact Profile*) e do EuroQol para determinar as alterações na qualidade de vida dos pacientes após 12 meses de tratamento. Nos 12 meses de seguimento, as mudanças na QoL entre os dois grupos foram similares. A função visual melhorou 8,2 pontos com a radioterapia e 10,5 pontos com a irradiação simulada, enquanto a aparência melhorou em ambos os grupos, com 6,7 e 5,5 pontos respectivamente. As alterações na saúde mental, na saúde em geral, nas funções sociais, na vitalidade e dor física foram estimadas com o MOS-24 e variam desde -3,8 pontos no grupo da irradiação simulada a 6,7 pontos no grupo da radioterapia; as escalas de SIP avaliavam vários factores tais como a interacção social, gestão doméstica e passatempos e variavam desde 0,8 pontos a 7,4 pontos no grupo que foi tratado com radioterapia; o EuroQol demonstrou mudanças de 1,2 pontos e 3,2 pontos para a radioterapia e a irradiação simulada, respectivamente (Tabela 7). [11]

Tabela 7 - Alterações na qualidade de vida comparando com os dados de referência e 12 meses após os tratamentos. Tabela modificada [11].

	Sham irradiation (n=25)	Radiotherapy (n=26)	Difference (95% CI)
GO-QoL visual functioning	10,5 (16,8)	8,2 (15,8)	-2,3
GO-QoL appearance	5,5 (16,6)	6,7 (17,2)	1,2
MOS-24 physical functioning	-1,4 (19,4)	-0,3 (11,2)	1,1
MOS-24 role functioning	2,0 (20,3)	6,7 (18,1)	4,7
MOS-24 social functioning	-3,2 (23,6)	-1,5 (23,9)	1,7
MOS-24 mental health	-3,8 (17,1)	2,3 (19,1)	6,1
MOS-24 general health perceptions	-3,4 (16,3)	0,2 (16,0)	3,6
MOS-24 bodily pain	-1,0 (31,9)	-1,0 (32,8)	0,04
MOS-24 vitality	-0,4 (17,4)	3,3 (13,3)	3,7
SIP social interaction	1,2 (14,3)	3,5 (12,8)	2,4
SIP household management	3,8 (19,3)	0,8 (12,4)	-3,1
SIP leisure pastimes and recreation	5,0 (22,2)	7,4 (16,3)	2,4
EuroQol rating scale	3,2 (14,3)	1,2 (14,5)	-2,0

3.3 - Tehrani et al. 2004

No estudo realizado por Tehrani et al [12], foram estudados 105 pacientes com idades entre os 26 e os 79 anos: 79% mulheres, 60% fumadores, 93% com hipertiroidismo, 3% com hipotiroidismo e 4% eutiroideus. Dos 105 pacientes com OG e que realizaram a descompressão orbital, 72 pacientes responderam ao questionário, 22 não voltaram, 4 morreram e 7 ficaram incontactáveis. O questionário continha 26 perguntas e 90 itens. Todos os pacientes foram examinados antes e depois da cirurgia num período de 6 meses. No total, 88% dos pacientes admitiram que a cirurgia teve benefícios, 80% repetiriam a cirurgia, 78% estavam satisfeitos com os sintomas oculares, 71% estavam contentes com os resultados estéticos obtidos com a descompressão e 58% ganharam mais confiança e alegria na vida. Relativamente às condições físicas e psicológicas, uma melhoria foi notada por 57% dos pacientes após a cirurgia; 53% melhoraram as suas aptidões sociais; 52% observaram um ganho a nível ocupacional e 43% voltaram a trabalhar.

Um ganho na qualidade de vida foi assinalado, com um aumento da percentagem de 9% para 72% após a descompressão orbital (uma melhoria individual em 46 pacientes em 68). 91% consideraram a qualidade de vida como má antes da cirurgia; esta percentagem baixou 28% após a cirurgia ($p < 0,001$). A análise também demonstrou que os pacientes mais jovens tinham uma melhor qualidade de vida. Porém, a QoL não foi alterada pelas variáveis sexo e hábitos tabágicos. [12]

3.4 - Aktaran et al. 2007

Aktaran et al [13], seleccionaram 52 pacientes com OG não tratada, severa, activa e com uma duração inferior a 6 meses. Todos os pacientes entraram neste ensaio clínico após atingir um estado de eutiroidismo. Os critérios de exclusão foram: envolvimento das córneas, contra-indicações aos glucocorticóides e qualquer paciente tratado previamente com glucocorticóides ou outro tratamento como a cirurgia ou a radioterapia. Os 52 pacientes foram examinados por um oftalmologista antes e 3 meses depois o início da terapia; 25 foram tratados com terapêutica endovenosa com metilprednisolona e 27 com terapêutica oral com metilprednisolona. Em 3 meses, 72% (18 em 25) dos pacientes no grupo da terapêutica endovenosa tiveram uma melhor resposta do que o grupo que recebeu a terapêutica oral, com 49% (13 em 27 pacientes) ($p < 0,001$). Similarmente, o grupo de terapêutica endovenosa teve uma melhoria superior em relação ao grupo de terapêutica oral nos seguintes factores: CAS ($p < 0,001$); proptose ($p < 0,038$); alongamento da pálpebra ($p < 0,0001$); acuidade visual ($p < 0,029$) e pressão intra-ocular ($p < 0,035$). O estudo também revelou uma melhoria significativa do grau de diplopia em ambos os grupos de tratamento (endovenoso: $p < 0,007$;

oral: $p < 0,012$). A neuropatia óptica foi significativamente melhorada em 5 pacientes num total de 6 pacientes com envolvimento subclínico no grupo da terapêutica endovenosa. No grupo de terapêutica oral, 2 em 5 pacientes mostraram alguma melhoria.

A qualidade de vida foi avaliada no dia em que o tratamento teve início e 3 meses depois usando o questionário GO-QoL. Nas 19 perguntas, 9 eram sobre a visão e 8 sobre as mudanças psicológicas sofridas em consequência das alterações na aparência. No grupo de terapêutica oral, 20 dos 27 pacientes (76%) exprimiram uma melhoria na função visual ($p < 0,0001$) e 21 pacientes (78%) manifestaram uma melhoria das alterações psicossociais ($p < 0,0001$). No grupo de terapêutica endovenosa, 85% (21 em 25 pacientes) tiveram benefícios a nível da função visual ($p < 0,0001$) e 81% (20 em 25 pacientes) apresentaram um ganho psicossocial ($p < 0,0001$). [13]

3.5 - Kulig et al. 2009

Kulig et al [14], realizaram um estudo com o intuito de avaliar a qualidade de vida dos pacientes com OG infiltrativa durante o tratamento com metilprednisolona e radioterapia orbital e de entender a relação entre os resultados dos tratamentos e as mudanças no QoL. O estudo envolveu 29 pacientes, com idades entre os 25-74 anos. Foram orientados para os tratamentos com base nos seguintes factores: eutiroidismo, caracter progressivo das alterações oculares e o nível das alterações oculares determinado pela classificação NOSPECS. A OG foi diagnosticada como activa se o CAS (Clinical Activity Score) foi superior ou igual a 4. Durante o tratamento, os pacientes receberam 6 ciclos de metilprednisolona em doses de 1,0 g/ 24h intravenosos durante três dias consecutivos numa semana. Entre o segundo e o quarto ciclo de metilprednisolona, também foi realizada radioterapia orbital com 10 MeV. O grupo de controlo foi composto por 53 indivíduos voluntários saudáveis, dos 21 aos 75 anos e seleccionados com atenção ao sexo, idade, educação e a adição à nicotina. A QoL foi avaliada através do questionário MOS SF-36. O estudo revelou que os pacientes com OG tinham uma QoL mais baixa do que os indivíduos saudáveis a nível físico, emocional, social, vitalidade, na saúde em geral e mental e na dor física. Nenhuma correlação foi encontrada entre a qualidade de vida e os factores como o sexo, a idade, ou a duração da OG assim como não foi encontrada relação entre a actividade, o estágio da evolução das alterações oculares e a qualidade de vida. No entanto, o uso de terapia combinada contribuiu consideravelmente para a diminuição do grau de actividade da OG e na diminuição da evolução das alterações oculares. Depois do tratamento, a QoL relacionada com a função física, dor física e vitalidade aumentou. [14]

3.6 - Bahmani-Kashkouli et al. 2009

No estudo realizado por Bahmani-Kashkouli et al [15], foram estudados 61 pacientes com OG entre Maio 2005 e Maio 2006. Dos pacientes seguidos, 43 eram do sexo feminino (70,5%) e 18 do sexo masculino (29,5%). A média de idade foi de $37,7 \pm 13,7$ (numa faixa etária de 18-73) anos, com uma média de duração da disfunção tiroideia de $40,1 \pm 44,8$ (variando de 2-240) meses, e com uma duração média da OG de $26,5 \pm 38,2$ (2-240) meses.

Os critérios de exclusão foram: menos de 18 anos, ausência de parâmetros clínicos e bioquímicos de eutiroidismo, presença de outras doenças crônicas, tais como diabetes mellitus, seguimento incompleto, e questionários incompletos (mais de 10% em falta). Cada paciente completou o questionário TED-QoL, antes e seis meses depois do tratamento com corticosteróides. O TED-QoL tem uma pontuação de 0 à 100, 0 indicando o pior estado de saúde e 100 o melhor. O score da gravidade da OG (NOSPECS) e a actividade clínica da doença (Mourit's clinical activity score) também foram registados. A actividade clínica foi baseada em sinais e sintomas inflamatórios, classificados de 0 a 10, sendo que resultados elevados indicavam maior actividade. A TES (Total Eye Score) foi calculada multiplicando cada classe do sistema NOSPECS (excepto para a classe 0) pelo seu grau de severidade (0-3), gerando uma pontuação total máxima de 63 e uma pontuação total mínima de 0 (scores mais altos indicam maior gravidade). No estudo, não houve diferença significativa entre os indivíduos do sexo masculino e feminino em termos de idade, duração da disfunção tiroideia e OG, da gravidade da doença ou da sua actividade, e dos scores de qualidade antes ou após a terapia com corticosteróides.

O estudo demonstrou que os pacientes que padecem de OG, sofrem limitações na sua vida quotidiana, inclusive nas tarefas como a leitura ou a condução de viaturas devido à diminuição da acuidade visual. A limitação psicossocial mais prevalente foi a mudança na aparência. Além disso, revelou que os valores da gravidade da doença, da sua actividade assim como da função visual e psicossocial melhoraram bastante após o tratamento. Foi assinalado uma melhoria no aconselhamento e na educação após o tratamento; antes, 24,6% acreditavam que a educação e o aconselhamento eram adequados, valor que aumentou para 57,4% após o tratamento. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P=0,1$). Uma correlação positiva foi observada entre a função visual e psicossocial antes ($r = +0,51$, $P < 0,001$) e depois ($r = +0,62$, $P < 0,001$) do tratamento. Os scores relativos a função psicossocial (54,8) eram piores do que os scores da função visual (62,3) antes do tratamento ($P=0,02$); tendência que continuou depois do tratamento com um score de 79,2 para a função psicossocial e de 82,4 para a função visual. Esta diferença não se revelou significativa ($P=0,2$).

No estudo, não foi encontrada uma relação significativa entre a duração da disfunção tiroideia, a duração da OG, a gravidade da OG ou a sua actividade e os scores do QoL antes e depois do tratamento. [15]

3.7 - Abraham-Nordling et al. 2010

Abraham-Nordling et al [16], investigaram a relação entre a qualidade de vida dos pacientes com OG e os tratamentos farmacológicos e com radioiodo durante 48 meses. Foram incluídos 313 pacientes: 150 pacientes no grupo tratado com fármacos e 163 pacientes no grupo tratado com radioiodo. Dos 163 pacientes, 75 tinham OG. No grupo medicado com fármacos, 19 pacientes tinham OG e 23 apresentavam uma recidiva dos problemas oculares. Cinco pacientes foram excluídos do estudo após não ter preenchido o questionário SF-36. O questionário incluía 36 itens, classificados em oito escalas: funções físicas, limitações físicas, dor corporal, percepção da saúde geral, vitalidade, funções sociais, limitações emocionais e saúde mental. Juntamente, foram calculados a PCS (Standardized Physical Component) e a MCS (Standardized Mental Component). O estudo revelou que o grupo com OG tinha uma baixa QoL estimada pelo SF-36 quando não se prestava cuidado ao modo de tratamento e que os resultados da PCS e da MCS eram baixos nos primeiros 3 anos; a partir deste período realizou-se uma elevação dos scores tanto a nível físico como mental para scores semelhantes à população de referência (população Sueca). Concluindo, ao longo do estudo, ambos os grupos de tratamentos demonstraram uma elevação da qualidade de vida. [16]

3.8 - Bahmani-Kashkouli et al. 2011

Num estudo transversal, Bahmani-Kashkouli et al [17], analisaram as mudanças na qualidade de vida dos pacientes seis meses após os tratamentos para a Oftalmopatia de Graves.

Este estudo é a continuação do estudo que Bahmani-Kashkouli et al realizaram em 2009, que foi descrito anteriormente. Os candidatos foram seleccionados no mesmo período (Maio 2005-Maio 2006) e os critérios de exclusão implementados foram os mesmos. Este estudo difere no número de indivíduos e no tratamento com descompressão orbital. Incorporou 67 indivíduos com idade média de 38,3 anos; 61 receberam tratamento com esteróides (grupo 1) e 6 realizaram descompressão orbital (grupo 2). Em ambos os estudos, apesar de a amostra populacional ser diferente na quantidade, 43 eram do sexo feminino e a duração da disfunção tiroideia e da OG era de 40,1 e 26,5 meses, respectivamente. Também nos dois estudos, nenhuma diferença de géneros foi encontrada para as variáveis ($0,1 < P < 0,9$). Os dois grupos de tratamento foram similares em todas as variáveis ($0,6 < P < 0,9$), excepto para os que apresentaram maior média de idade no grupo 2 (45,2 versus 37,7 anos) ($P=0,03$).

As limitações mais frequentemente reportadas foram a restrição na execução de actividades em que o paciente tem interesse, no trabalho e as mudanças na aparência.

Verificou-se uma melhoria significativa da gravidade, actividade, função visual e psicossocial depois do tratamento com esteróides ($P < 0,05$). Os indivíduos submetidos a descompressão

orbital mostraram melhoria significativa no score de actividade clinica e psicossocial ($P < 0,05$), porém, não obtiveram resultados na severidade da OG e na função visual. O MCID foi alcançado em dois terços dos pacientes, sem diferenças significativas entre os dois grupos ($P > 0,05$). Não houve efeitos significativos da duração da disfunção da tiróide e da OG assim como, da gravidade e da actividade da OG no QoL antes e depois do tratamento, facto comprovado nos dois estudos ($P > 0,05$). [17]

3.9 - Leo et al. 2012

No estudo de Leo et al [18], 60 pacientes com Doença de Graves e Oftalmopatia de Graves ligeira a moderada foram direccionados para tireoidectomia total ou ablação com radioiodo. Todos os pacientes receberam glucocorticóides intravenosos como parte do protocolo. Estes pacientes foram vistos três e nove meses depois do tratamento com glucocorticóides. Cinquenta e dois pacientes (25 tireoidectomia total, 5 homens e 20 mulheres; 27 radioiodo, 9 homens e 18 mulheres) aceitaram a reavaliação. 22 pacientes submetidos a tireoidectomia total e 25 a ablação com radioiodo tiveram um seguimento oftalmológico cuja duração foi de $88,0 \pm 17,7$ meses, sem diferenças ($P = 0,339$) entre a tireoidectomia total e a ablação com radioiodo. O seguimento incluiu: exoftalmometria, avaliação do alargamento da pálpebra, o score da actividade clínica, a diplopia e a acuidade visual.

O estudo salientou um resultado mais favorável na ablação com radioiodo em 9 meses ($P = 0,001$), mas nenhuma diferença foi encontrada no fim do seguimento ($P = 0,308$). O tempo para obter melhores resultados na OG foi maior na tireoidectomia total (média de 24 meses) do que na ablação com radioiodo (média de 3 meses). Da mesma forma, o tempo para melhorar a OG foi maior na tireoidectomia total (em média 60 meses) do que na ablação com radioiodo (em média 3 meses). Contudo, a diferença de 96 meses entre estes dois grupos não foi considerada significativa ($P = 0,398$). Após os 9 meses, tratamentos adicionais foram oferecidos aos dois grupos, na mesma proporção; tireoidectomia total, 28% e ablação com radioiodo, 25,9%. Os tratamentos adicionais foram: glucocorticóides, radioterapia orbital, descompressão orbital, cirurgia ocular e cirurgia às pálpebras. Estes tratamentos levaram a uma melhoria da OG, mais marcada nos pacientes submetidos a tireoidectomia total (28%; 7 pacientes em 25) do que nos pacientes com ablação com radioiodo (3,7%; 1 paciente em 27) ($P = 0,0412$).

A qualidade de vida foi avaliada usando o questionário *European Group On Graves Ophthalmopathy* (EUGOGO). Os resultados foram bons em ambos os grupos (80% - respostas positivas), sem diferenças entre os grupos. [18]

Tabela 8 - Resumo dos resultados obtidos nos estudos [10-18].

Autores	País	Número indivíduos	Idade média	Tipos de tratamentos	Método de avaliação da qualidade	Conclusões
Terwee et al. 2001 [10]	Amsterdão	164	50±12 anos.	Radioterapia, descompressão orbital, cirurgia dos músculos oculares, blefaroplastia e alongamento das pálpebras.	Questionários GO-QoL, HRQL.	Melhoria subjectiva e clínica da função visual e da aparência. Um terço dos pacientes alcançou o MCID (6 pontos). Alguns pacientes, de forma subjectiva, atingiram um MCID de 10 pontos para a radioterapia e a descompressão orbital.
Prummel et al. 2004 [11]	Amsterdão	88	Idade média desconhecida. Intervalo de idade: 18-75 anos.	Radioterapia e irradiação simulada.	Questionário GO-QoL.	Melhoria da QoL, incluindo a função visual, saúde mental e geral, funções sociais, vitalidade, dor física e participação nas actividades lúdicas.
Tehrani et al. 2004 [12]	Alemanha	105	49 anos.	Descompressão orbital.	Questionário desenvolvido exclusivamente para este estudo.	Aumento significativo da qualidade de vida, aumentando de 9% para 72%.
Aktaran et al. 2007 [13]	Turquia	52	1)41,3±12 anos. 2)44,3±11 anos.	1)Terapêutica oral com metilprednisolona. 2)Terapêutica endovenosa com metilprednisolona.	Questionário GO-QoL.	1) Melhoria da função visual (76%) e a nível psicossocial (78%); 2) Melhoria da função visual (85%) e ganho psicossocial (81%).

Tabela 8 - Resumo dos resultados obtidos nos estudos (continuação) [10-18].

Autores	País	Número de indivíduos	Idade média	Tipos de tratamentos	Método de avaliação da qualidade	Conclusões
Kulig et al. 2009 [14]	Polónia	29	52±6 anos.	Metilprednisolona e radioterapia orbital.	Questionário MOS-36 SF.	Diminuição do grau de actividade da OG e da evolução das alterações oculares; aumento da QoL da função física, vitalidade e dor física.
Bahmani-Kashkoui et al. 2009 [15]	Irão	61	37,3±13,7 anos.	Terapêutica com corticosteróides.	Questionário TED-QoL.	Valores relativos a gravidade da OG, da sua actividade, assim como da função visual e psicossocial melhoraram. Não foi encontrada uma relação significativa entre a duração da disfunção tiroideia, a duração, gravidade ou actividade da OG e os scores do QoL antes e depois do tratamento.
Abraham-Nording et al. 2010 [16]	Suécia	313	Desconhecida.	Terapêutica farmacológica e com radioiodo.	Questionário SF-36.	Aumento da QoL com aumento da PCS e MCS.
Bahmani-Kashkoui et al. 2011[17]	Irão	67	38,3 anos.	Descompressão orbital e tratamento com esteróides.	Questionário GO-QoL modificado.	Na <u>descompressão orbital</u> : melhoria no score da actividade clínica e psicossocial; não obtiveram resultados na severidade da OG e função visual. <u>Terapêutica com esteróides</u> : melhoria da gravidade, actividade, função visual e psicossocial.
Leo et al. 2012 [18]	Itália	52	Tireoidectomia: 45,7±8,8 anos; Ablação com radioiodo 46,4±11,2 anos.	Tireoidectomia total e ablação com radioiodo.	Questionário EUGOGO.	Melhoria da qualidade de vida similar em ambos os grupos de tratamento.

4 - Discussão

Durante a realização desta monografia e da análise dos artigos relacionados com o tema, verifiquei que os dados sugerem uma associação entre os tratamentos para a Oftalmopatia de Grave e a melhoria da qualidade de vida. Esta melhoria depende de vários critérios utilizados nos estudos, tais como os tratamentos implementados, as características da população, o seu tamanho, o tempo em que decorreu o estudo, assim como do grau de actividade e gravidade da OG.

A análise dos resultados será efectuada primeiro por artigo e posteriormente de forma integrada. No artigo “Interpretation and validity of changes in scores on the Graves’ ophthalmopathy quality of life questionnaire after diferente treatments” de Terwee et al [10], foi definido o MCID (Minimal Clinical Important Difference) para o score de GO-QoL, representando uma alteração positiva da qualidade de vida dos pacientes com OG. O MCID foi considerado como sendo no mínimo de 6 pontos para valorizar as alterações obtidas no GO-QoL. Para terapias mais invasivas como radioterapia ou descompressão orbital, uma alteração de pelo menos 10 pontos é necessária. As alterações na visão e na aparência após os tratamentos (radioterapia, descompressão orbital, cirurgia muscular ao olho, alongamento da pálpebra e blefaroplastia) foram avaliadas através do GO-QoL. Os pacientes que reportaram de forma subjectiva a melhoria obtiveram resultados menores no GO-QoL do que os pacientes que demonstraram uma melhoria clinicamente comprovada pelo médico. Esta diferença pode ser legitimada pelas perspectivas e características dos pacientes e do ambiente em que se encontrem, assim como das suas expectativas, motivação, suporte social e da relação médico-paciente. Este estudo também demonstrou a validade do GO-QoL na avaliação das mudanças na função visual e na aparência dos pacientes com OG.

Prummel et al [11], correlacionaram a radioterapia orbital e a irradiação simulada com a melhoria de vários sintomas da OG ligeira, com a ajuda de instrumentos com eficácia comprovada: o GO-QoL, o MOS-24, o SIP e o EuroQoL. A radioterapia orbital permitiu reduzir a limitação da motilidade ocular, diminuindo a diplopia. Como demonstrado anteriormente, após o tratamento, foi possível melhorar a função visual, a aparência, a saúde mental, a interacção social, as capacidades nas tarefas domésticas e nos passatempos dos pacientes.

A GO-QoL nos grupos de tratamentos com radioterapia orbital e irradiação simulada foi de 5,5-10,5 pontos, apoiando a hipótese do estudo; é importante lembrar que uma alteração no mínimo de 6 pontos foi considerada como necessária para ser clinicamente relevante. Apesar da eficácia da radioterapia em reforçar a QoL, esta não permitiu evitar a progressão da OG ao longo do tempo.

Quanto ao estudo realizado por Tehrani et al [12], este revelou resultados quase idênticos aos estudos aqui apresentados pelo que não serão aqui repetidos. [10, 11; 13-18]

Este estudo difere no facto de ter incluído o sexo e os hábitos tabágicos como potenciais factores com poder para influenciar a qualidade de vida. Os resultados demonstraram que estas variáveis não interferem na qualidade de vida.

O ensaio clínico de Aktaran et al [13] confirmou a eficácia, tolerabilidade, qualidade de vida e escassos efeitos adversos da terapêutica endovenosa com metilprednisolona na OG severa, não tratada e activa, na maioria dos pacientes. O tratamento oral com metilprednisolona também foi analisado e o seu efeito foi comprovado, embora com menor intensidade. Foram melhorados a CAS, a proptose, o alongamento da pálpebra, a neuropatia óptica, as alterações extra-oculares, a acuidade visual e a pressão intra-ocular. As alterações alcançadas na visão e a nível psicossocial foram semelhantes às encontradas nos outros estudos. [10-12; 14-18]

O autor identificou múltiplos efeitos adversos relacionados com as terapias: ganho de peso, palpitações, fácies cushingóide, sonolência e mialgias. Apesar dos efeitos indesejáveis, a maioria dos pacientes ficou satisfeita com os resultados obtidos, e não constituíram um entrave à adesão e sucesso do ensaio.

Kulig et al [14], referem que o grupo com OG apresenta uma qualidade de vida menor em relação ao grupo de controlo, considerado saudável. A OG piora a qualidade de vida afectando a saúde mental, física, as aptidões sociais, e económicas dos pacientes. Esta análise revela que o tratamento combinado com metilprednisolona e radioterapia orbital contribui notavelmente para a diminuição do grau de actividade desta manifestação e da evolução das alterações oculares, auxiliando deste modo, o aumento da QoL relacionada com a função física, vitalidade e dor física. Porém, nenhuma correlação foi encontrada entre a qualidade de vida antes da terapia, o CAS e o nível de pressão intra-ocular. Também não foi encontrada uma relação entre a qualidade de vida e o sexo e a idade.

Outro factor que influencia a qualidade de vida dos pacientes é a educação; pacientes com um nível de educação mais elevado terão uma melhoria mais marcante da qualidade de vida. Bahmani Kashkouli et al [15], ainda realizaram um estudo em que os pacientes preencheram o questionário TED-QoL antes e 6 meses depois da terapia com corticosteróides com intuito de verificar o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes incluídos no estudo. Os principais factores afectados pela OG, a visão e a aparência melhoraram de forma considerável após o tratamento, assim como a autoconfiança e a função psicossocial, permitindo uma melhor qualidade de vida. Os scores da visão permaneceram mais elevados do que os scores relativos à vertente psicossocial antes e depois do tratamento. 67,2% dos pacientes com OG relataram pouco ou nenhum acompanhamento e educação, taxa que diminuiu para 42,6% após o tratamento. Consequentemente, além do tratamento médico, torna-se necessário implementar um projecto visando melhorar a educação e o aconselhamento.

No estudo realizado por Abraham-Nordling et al [16], os pacientes foram submetidos a dois tipos de tratamento: farmacológico e radioiodo. Os pacientes com OG, preencheram o questionário SF-36, composto por 8 subescalas: função física, limitações físicas, dor corporal, percepção da saúde, vitalidade, função social, limitações emocionais e saúde mental. A PCS e a MCS foram calculadas e mantiveram-se baixos nos primeiros anos independentemente dos

tratamentos. Somente após 3 anos é que se verificou uma elevação destes scores. O SF-36 reflectiu a baixa QoL dos pacientes com OG, que aumentou após os diferentes tratamentos. Concluindo, Abraham-Nordling et al, evidenciavam uma relação directa entre os tratamentos e a elevação da qualidade de vida.

Bahmani Kashkouli et al [17], verificaram que depois do tratamento com esteróides ou com descompressão orbital, 58,2% dos pacientes reportaram benefícios na aparência e 64% melhoraram a sua autoconfiança. Nenhuma correlação foi encontrada entre os scores de QoL e os scores da actividade e da gravidade da OG antes e depois dos tratamentos. Similarmente, não foi notada uma diferença significativa nos scores de QoL para as diferentes idades. Os autores, apuraram que os pacientes mais jovens (média: 38 anos) tinham as mesmas preocupações em relação à visão e às limitações psicológicas.

Por fim, na revisão de Leo et al [18], o seguimento dos pacientes com OG tratados com tiroidectomia ou com ablação total da tiróide com radioiodo e com glucocorticóides obtiveram bons resultados, com um aumento da qualidade de vida no final do estudo. O estudo ainda demonstrou a melhor eficácia da ablação total da tiróide. Com a ablação total da tiróide, o tempo de tratamento para obter resultados positivos é encurtado (3 meses), ao contrário do tratamento com tiroidectomia, onde os benefícios só são alcançados 2 anos após o início do tratamento.

Após análise e avaliação de todos os resultados apresentados no decorrer desta monografia, podemos concluir que existe uma relação entre os tratamentos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com OG. Em todos os artigos analisados esse relacionamento é comprovado directamente ou indirectamente.

Outro artigo com o qual me cruzei durante a elaboração desta monografia suporta os resultados apresentados aqui. Este artigo, não directamente relacionado com a qualidade de vida e os tratamentos, estabelece uma relação entre dois tratamentos da OG e a melhoria de vários sintomas encontrados nesta manifestação. [19] Os dados apontam para uma melhoria após irradiação, da motilidade ocular, da diplopia e do CAS. O score melhorou depois do tratamento. A abordagem que este autor propõe é adicionar outros tipos de tratamentos para obter resultados mais gratificantes. [19]

Nesta pesquisa e análise da literatura científica, observou-se uma elevada heterogeneidade entre os vários estudos. Em todos os artigos, as variáveis utilizadas diferiram bastante; estas variáveis foram: as características da população, a idade média dos pacientes, o tamanho da amostra, o grau de actividade e gravidade da OG, os diferentes tipos de tratamentos implementados, o tempo do estudo, assim como os exames executados no seguimento e os questionários implementados na avaliação da qualidade de vida.

Outro factor importante a ter em conta em todos os estudos é a subjectividade dos questionários; cada paciente tem uma percepção diferente da sua qualidade de vida.

Foram encontradas algumas limitações nos artigos estudados; no artigo de Terwee et al [10], os autores realçam a ausência de um grupo de controlo que teria sido útil na avaliação do MCID. As limitações encontradas no artigo Tehrani et al [12] foram o facto de alguns

pacientes não terem preenchido o questionário, o preenchimento deste ter sido realizado em períodos pós-operatórios diferentes e o uso de um questionário para avaliar a qualidade de vida dos pacientes sem validade comprovada.

No estudo de Aktaran et al [13], outra limitação com a qual os autores se depararam foi a incapacidade de determinar a dosagem e o tempo necessário de tratamento com glucocorticóides para melhorar a OG. A revisão de Kulig et al [14], apresenta uma amostra populacional escassa, o que pode por em causa a relevância dos resultados encontrados. A avaliação da qualidade de vida no estudo de Abraham-Nordling et al [16] baseou-se em vários questionários, incluído o SF-36. Os autores consideram este questionário inapropriado e limitado devido ao facto de não abranger todas as áreas relacionadas com a qualidade de vida dos pacientes com OG. Outra falha importante encontrada no estudo foi o facto de este não englobar todos os tipos de problemas oculares encontrados na OG.

Os estudos têm comprovado que a OG diminui drasticamente a qualidade de vida dos pacientes, independentemente da idade ou sexo, incapacitando a sua vida pessoal, social e laboral. Ainda demonstraram que os tratamentos permitiam alcançar uma melhoria clinicamente comprovada e uma melhoria subjectiva da função física, das funções sociais, do estado mental e da aparência. Apesar de muitos pacientes terem recusado os tratamentos por medo, falta de esperança ou aceitação do seu estado, muitos foram aqueles que desejaram participar nos estudos com finalidade de melhorar a sua qualidade de vida e com isso melhorar a sua vida.

Com isso, é relevante perguntarmo-nos se a informação disponível é suficiente para permitir a todos os pacientes melhorarem a sua qualidade de vida? Será que os pacientes têm acesso a estes tratamentos? Será a educação e aconselhamento psicológicos adequados?

Os estudos apontam a eficácia dos tratamentos na OG, mas também demonstram o quanto é importante a existência de uma relação médico-paciente de confiança e o acesso a um acompanhamento psicológico para melhorar a auto-estima dos pacientes e diminuir o stress, a ansiedade e a depressão provocados pela OG e assim melhorar a qualidade de vida. Outro aspecto importante é a implementação de acções de prevenção primária, secundária e terciária com intuito de diminuir a incidência e a prevalência da OG e atenuar as complicações e as incapacidades resultantes desta doença.

Apesar da importância demonstrada dos tratamentos, nenhum estudo conseguiu concluir se algum tipo de tratamento é mais eficaz do que os outros. Seria pertinente realizar mais investigações para comparar a eficácia de todos os tipos de tratamentos existentes e determinar se algum deles tem maior impacto na qualidade de vida dos pacientes.

5 - Conclusão

A Oftalmopatia de Graves é uma manifestação auto-imune com elevada prevalência que afecta de forma considerável a qualidade de vida dos pacientes. A OG afecta drasticamente a visão, a aparência, o estado psicológico, limitando a independência tão valorizada pelos pacientes independentemente do sexo ou da idade. O seu impacto negativo torna pertinente esclarecer os prováveis benefícios do tratamento na qualidade de vida.

No decorrer desta monografia, cheguei à conclusão que todos os artigos relacionam de forma positiva os diferentes tratamentos da OG com uma melhoria significativa da qualidade de vida. Os variados tratamentos implementados, farmacológicos, irradiação e cirúrgicos, melhoraram vários aspectos da OG, incluindo a proptose, a diplopia, a motilidade ocular e a pressão intra-ocular. Melhorando estes aspectos clínicos, o estado psicológico dos pacientes e a sua percepção sobre eles próprios e a sua qualidade de vida melhoravam notavelmente.

Um dos aspectos importantes notado durante a análise dos artigos foi a necessidade de investir na divulgação de informação às populações atingida pela OG. Esta informação deveria abranger a OG em si, as suas consequências e os tratamentos existentes que permitem melhorar os sintomas e assim a qualidade de vida. Para tal, um dos principais objectivos é melhorar a relação médico-paciente de modo a criar um ambiente de confiança e partilha onde os pacientes possam abertamente esclarecer as suas dúvidas e partilharem os seus medos relacionados com a progressão da doença e as implicações futuras.

Por último, a investigação da qualidade de vida nos pacientes com OG tem feito um progresso substancial, mas existe uma necessidade de realizar mais estudos com amostras populacionais maiores, com variação na idade, sexo e etnia. Uma homogeneização nos exames realizados no seguimento e uma escolha minuciosa dos questionários utilizados na avaliação dos resultados poderia beneficiar os estudos. Este trabalho mostra a importância dos tratamentos na qualidade de vida dos pacientes e da divulgação de informação, permitindo ajudar os pacientes a entenderem o curso da OG, o seu impacto e como melhorarem a sua qualidade de vida através dos tratamentos disponíveis.

Referências Bibliográficas

- 1 - Sadoul JL. L'ophtalmopathie thyroïdienne à l'heure de l'European Group On Graves Orbitopathy (EUGOGO). *Presse Med* 2011; 40: 1163-1173.
- 2 - Lazarus HJ. Epidemiology of Graves' Orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 273-279.
- 3 - Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL Doença de Graves. *Arq Med* 2008; 22: 4-5.
- 4 - Kuriyan AE, Phipps RP, Feldon SE The eye and thyroid disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19(6): 499-506.
- 5 - Shah Y. Thyroid ophthalmopathy. *J Assoc Physicians India* 2011; 59: 60-65.
- 6 - Kuyken W, Orley J, Power M, Herrman H, Schofield H, Murphy B et al. The WHOQOL Group: The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine* 1995; 41(10): 1403-1409.
- 7 - Wiersinga WM. Quality of life in Grave's Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 26 (3): 359-370.
- 8 - Choi YJ, Lim HT, Lee SJ, Yoon JS. Assessing Graves' ophthalmopathy-specific quality of life in Korean patients. *Eye* 2012; 26: 544-551.
- 9 - Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(3): 371-379.
- 10 - Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, Gerding MN, Baldeschi L, Kalmann R, Prummel MF, Wiersinga WM. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 391-398.
- 11 - Prummel FM, Terwee BC, Gerding NM, Baldeschi L, Mourits PM, Blank L, Dekker WF, Wiersinga MW. A randomized Controlled Trial of Orbital Radiotherapy Versus Sham Irradiation in Patients with Mild Grave's Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (1): 15-20.

- 12 - 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): 193-199.
- 13 - Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okumus S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (1): 45-51.
- 14 - Kulig G, Andrysiak-Mamos E, Sowińska-Przepiera E, Kulig J, Karakiewicz B, Brodowski J, Robaczyk M, Homa K, Letkiewicz M, Syrenicz A. Quality of life assessment in patients with Graves' disease and progressive infiltrative ophthalmopathy during combined treatment with methylprednisolone and orbital radiotherapy. *J Endocrinol* 2009; 60 (3):158-165.
- 15 - Bahmani-Kashkouli M, Pakdel F, Astaraki A, Hashemi M, Honarbakhsh Y, Mirarmandehi B, Jam S. Quality of Life in Patients with Thyroid Eye Disease. *J Ophthalmic Vis Res* 2009; 4 (3): 164-168.
- 16 - Abraham-Nordling M, Wallin G, Traisk F, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nysrom E, Asman P, Lundell G, Tarring O. Quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radiodine. *Eur J Endocrinol* 2010; 63: 651-657.
- 17 - Bahmani- Kashkouli M, Heidari I, Pakdel F, Jam S, Honarbakhsh Y, Mirarmandehi B. Change in Quality of Life after Medical and Surgical Treatment of Grave's Ophthalmopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011; 18(1): 42-47.
- 18 - Leo M, Marocci C, Pinchera A, Nardi M, Megna L, Rocchi R, Latrofa F, Altea MA, Mazzi B, Sisti E, Profilo MA, Marinò M. Outcome of Grave's Orbitopathy after Total Thyroid Ablation and Glucocorticoid Treatment: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E44-E48.
- 19 - Mourits MP, Loes van Kempen Harteveld M, Begona Garcia Garcia M, Koppeschaar HPF, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355 (9214): 1505-1509.

Anexo I

MOS SF-36

INSTRUCTIONS: This set of questions asks for your views about your health. This information will help keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities. Answer every question by marking the answer as indicated. If you are unsure about how to answer a question please give the best answer you can.			
1.	In general, would you say your health is: (Please tick one box.)		
	Excellent	<input type="checkbox"/>	
	Very Good	<input type="checkbox"/>	
	Good	<input type="checkbox"/>	
	Fair	<input type="checkbox"/>	
	Poor	<input type="checkbox"/>	
2.	Compared to one year ago, how would you rate your health in general now? (Please tick one box.)		
	Much better than one year ago	<input type="checkbox"/>	
	Somewhat better now than one year ago	<input type="checkbox"/>	
	About the same as one year ago	<input type="checkbox"/>	
	Somewhat worse now than one year ago	<input type="checkbox"/>	
	Much worse now than one year ago	<input type="checkbox"/>	
3.	The following questions are about activities you might do during a typical day. Does <u>your health</u> now limit you in these activities? If so, how much? (Please circle one number on each line.)		
	Activities	Yes, Limited A Lot	Yes, Limited A Little
		1	2
		3	Not Limited At All
3(a)	Vigorous activities , such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	1	2
3(b)	Moderate activities , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	1	2
3(c)	Lifting or carrying groceries	1	2
3(d)	Climbing several flights of stairs	1	2
3(e)	Climbing one flight of stairs	1	2
3(f)	Bending, kneeling, or stooping	1	2
3(g)	Waling more than a mile	1	2
3(h)	Walking several blocks	1	2
3(i)	Walking one block	1	2
3(j)	Bathing or dressing yourself	1	2
4.	During the <u>past 4 weeks</u> , have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health? (Please circle one number on each line.)		
		Yes	No
4(a)	Cut down on the amount of time you spent on work or other activities	1	2
4(b)	Accomplished less than you would like	1	2
4(c)	Were limited in the kind of work or other activities	1	2
4(d)	Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	1	2
5.	During the <u>past 4 weeks</u> , have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (e.g. feeling depressed or anxious)? (Please circle one number on each line.)		
		Yes	No
5(a)	Cut down on the amount of time you spent on work or other activities	1	2
5(b)	Accomplished less than you would like	1	2
5(c)	Didn't do work or other activities as carefully as usual	1	2

6. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbours, or groups? (Please tick **one** box.)

Not at all
 Slightly
 Moderately
 Quite a bit
 Extremely

7. How much physical pain have you had during the past 4 weeks? (Please tick **one** box.)

None
 Very mild
 Mild
 Moderate
 Severe
 Very Severe

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)? (Please tick **one** box.)

Not at all
 A little bit
 Moderately
 Quite a bit
 Extremely

9. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. Please give the one answer that is closest to the way you have been feeling for each item.

(Please circle one number on each line.)

	All of the Time	Most of the Time	A Good Bit of the Time	Some of the Time	A Little of the Time	None of the Time
9(a) Did you feel full of life?	1	2	3	4	5	6
9(b) Have you been a very nervous person?	1	2	3	4	5	6
9(c) Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	1	2	3	4	5	6
9(d) Have you felt calm and peaceful?	1	2	3	4	5	6
9(e) Did you have a lot of energy?	1	2	3	4	5	6
9(f) Have you felt downhearted and blue?	1	2	3	4	5	6
9(g) Did you feel worn out?	1	2	3	4	5	6
9(h) Have you been a happy person?	1	2	3	4	5	6
9(i) Did you feel tired?	1	2	3	4	5	6

10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives etc.) (Please tick **one** box.)

All of the time
 Most of the time
 Some of the time
 A little of the time
 None of the time

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you?

(Please circle one number on each line.)

	Definitely True	Mostly True	Don't Know	Mostly False	Definitely False
11(a) I seem to get sick a little easier than other people	1	2	3	4	5
11(b) I am as healthy as anybody I know	1	2	3	4	5
11(c) I expect my health to get worse	1	2	3	4	5
11(d) My health is excellent	1	2	3	4	5

Anexo II

Questionário GO-QoL

The following questions deal specifically with your thyroid eye disease.
Please focus on the past week while answering these questions.
During the past week, to what extent were you limited in carrying out the following activities, because of your thyroid eye disease?
Tick the box that matches your answer. The boxes correspond with the answers above them.
Please tick only one box for each question.

	Yes, seriously limited	Yes, a little limited	No not at all limited
1 Bicycling [never learned to ride a bike <input type="checkbox"/>]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Driving [no driver's licence <input type="checkbox"/>]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Moving around the house	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Walking outdoors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Reading	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Watching TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Hobby or pastime, i.e.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Yes, severely hindered	Yes a little hindered	No not at all hindered
8 During the past week, did you feel hindered from something that you wanted to do because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
The following questions deal with your thyroid eye disease in general			
	Yes, very much so	Yes, a little	No, not at all
9 Do you feel that your appearance has changed because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Do you feel that you are stared at in the streets because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Do you feel that people react unpleasantly because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Do you feel that your thyroid eye disease has an influence on your self-confidence?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Do you feel socially isolated because of your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Do you feel that your thyroid eye disease has an influence on making friends?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Do you feel that you appear less often on photos than before you had thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 Do you try to mask changes in appearance caused by your thyroid eye disease?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo III

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Apr 28, 2014

This is a License Agreement between Mélanie Faria ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by John Wiley and Sons, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3377680293128
License date	Apr 28, 2014
Licensed content publisher	John Wiley and Sons
Licensed content publication	Clinical Endocrinology
Licensed content title	Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments
Licensed copyright line	Copyright © 2001, John Wiley and Sons
Licensed content author	C. B. Terwee, F. W. Dekker, M.P. Mourits, M. N. Gerding, L. Baldeschi, R. Kalmann, M. F. Prummel, W. M. Wiersinga
Licensed content date	Dec 20, 2001
Start page	391
End page	398
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	4
Original Wiley figure/table number(s)	Table 3, Table 4, Table 5, Table 6
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Graves' Ophthalmopathy and quality of life after treatment
Expected completion date	May 2014
Expected size (number of pages)	40
Total	0.00 EUR

