

Análise morfométrica da musculatura ocular extrínseca e da proptose por tomografia computadorizada na orbitopatia de Graves

Morphometric analysis of extraocular muscles and proptosis by computed tomography in Graves' orbitopathy

Erika Mayumi Watanabe^{1,a}, Ronan Yudi Cavazzana^{1,b}, Douglas de Aguiar Manso Ribeiro^{1,c}, Lorena Candido Brandão^{1,d}, Ana Victória Haddad^{1,e}, José Eduardo Corrente^{1,f}, André Petean Trindade^{1,g}, Eliane Chaves Jorge^{1,h}

1. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Botucatu, SP, Brasil.

Correspondência: Dra. Erika Mayumi Watanabe. Departamento de Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp). Avenida Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/nº, Unesp Campus de Botucatu. Botucatu, SP, Brasil, 18618-687. E-mail: erika.watanabe@unesp.br.

a. <https://orcid.org/0000-0002-4964-323X>; b. <https://orcid.org/0009-0009-3516-8077>; c. <https://orcid.org/0000-0002-3886-5304>; d. <https://orcid.org/0000-0002-0038-3166>; e. <https://orcid.org/0000-0003-3794-3101>; f. <https://orcid.org/0000-0001-5478-4996>; g. <https://orcid.org/0000-0002-3041-9801>; h. <https://orcid.org/0000-0002-9362-1505>.

Submetido em 21/4/2024. Revisado em 28/6/2024. Aceito em 19/8/2024.

Como citar este artigo:

Watanabe EM, Cavazzana RY, Ribeiro DAM, Brandão LC, Haddad AV, Corrente JE, Trindade AP, Jorge EC. Análise morfométrica da musculatura ocular extrínseca e da proptose por tomografia computadorizada na orbitopatia de Graves. Radiol Bras. 2024;57:e20240040.

Resumo **Objetivo:** Conhecer a prevalência de alterações tomográficas na orbitopatia de Graves (OG) e correlacioná-las com atividade da doença e variáveis clínico-laboratoriais.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo, em hospital terciário, com dados clínico-laboratoriais e tomográficos de pacientes consecutivos portadores de OG, com pelo menos uma tomografia computadorizada de órbitas entre julho de 2012 e dezembro de 2020. Um único examinador quantificou a espessura da musculatura ocular extrínseca e o grau de proptose. Variáveis clínico-laboratoriais foram correlacionadas com alterações tomográficas, atividade e gravidade da OG.

Resultados: Foram incluídos 67 pacientes com OG (134 órbitas), sendo 50 do gênero feminino (74,6%). Houve correlação positiva entre o escore de atividade clínica e aumento de TSH/T4 livre, entre a gravidade da OG e aumento da espessura da musculatura extrínseca, e entre o grau de proptose e espessamento muscular.

Conclusão: A tomografia computadorizada de órbitas se mostrou efetiva na detecção do espessamento da musculatura ocular extrínseca e da proptose em pacientes com OG, alterações que se correlacionaram de forma significativa com variáveis clínicas e bioquímicas. O espessamento muscular se associou com a gravidade da OG e pode ser um biomarcador de risco de perda da visão.

Unitermos: Oftalmopatia de Graves; Tomografia computadorizada por raios X; Músculos oculomotores; Exoftalmia.

Abstract **Objective:** To assess the prevalence of changes on computed tomography (CT) in Graves' orbitopathy (GO) and to correlate those changes with disease activity, as well as with clinical and biochemical variables.

Materials and Methods: This was a retrospective study, conducted at a tertiary hospital, of clinical, biochemical, and imaging data from consecutive patients with GO who underwent at least one orbital CT scan between July 2012 and December 2020. A single observer quantified the thickness of the extraocular muscles and the degree of proptosis. Clinical and biochemical variables were analyzed to determine whether they correlated with CT changes, GO activity, and GO severity.

Results: Our sample included data from 67 patients with GO (134 orbits), 50 (74.6%) of whom were female. There were positive correlations between the clinical activity score and increase in thyroid-stimulating factor/free thyroxine, between the severity of GO and the increase in the thickness of the extraocular muscles, and between the degree of proptosis and muscle thickness.

Conclusion: Orbital CT proved effective in detecting thickening of the extraocular muscles and proptosis in patients with GO, changes that correlated significantly with clinical and biochemical variables. Muscle thickening was associated with the severity of GO and could be a biomarker of the risk of vision loss.

Keywords: Graves ophthalmopathy; Tomography, X-ray computed; Oculomotor muscles; Exophthalmos.

INTRODUÇÃO

A orbitopatia de Graves (OG) ou orbitopatia distireoidiana é a manifestação extratireoidiana de maior relevância da doença de Graves. É uma condição inflamatória autoimune que leva a remodelação dos tecidos orbitários e hipertrofia dos músculos extraoculares, podendo causar

desde leves alterações da superfície ocular, retração palpebral, proptose, até perda permanente da visão por neuropatia óptica^(1,2).

O diagnóstico da OG é baseado em achados clínicos e exames laboratoriais, no entanto, os exames de imagem são vitais para excluir diagnósticos diferenciais, como os

tumores de órbita, avaliar as alterações orbitais iniciais e progressão da doença e para o planejamento de tratamentos e intervenções cirúrgicas^(3,4).

A escolha do exame de imagem adequado deve levar em consideração a disponibilidade, o custo e o ônus para o paciente. A ultrassonografia ocular, apesar de prática e de baixo custo, não permite uma avaliação detalhada da musculatura ocular extrínseca. A ressonância magnética é mais precisa na avaliação volumétrica de tecidos e da atividade inflamatória, porém, tem custo elevado e é ainda um exame de difícil acesso no Sistema Único de Saúde^(5,6). A tomografia computadorizada (TC) de órbitas é um exame prático, com bom custo-benefício, que permite avaliação da anatomia óssea da órbita e mensuração da musculatura ocular extrínseca e auxilia na detecção precoce da OG, mesmo antes dos sinais clínicos da doença^(7,8). Todavia, existem poucos estudos que validam o valor da TC no diagnóstico e manejo da OG.

O objetivo do presente estudo foi o de avaliar a prevalência de alterações tomográficas em pacientes com OG e correlacionar os achados tomográficos com dados clínico-laboratoriais e atividade da OG.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado em hospital terciário que incluiu pacientes consecutivos, maiores de 18 anos, portadores de OG, segundo critérios sugeridos por Bartley et al.⁽⁹⁾, em diferentes fases da doença, acompanhados regularmente com equipe de oftalmologistas e endocrinologistas, com dados clínicos e laboratoriais completos e com pelo menos um exame tomográfico de órbitas no período de julho de 2012 a dezembro de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Parecer nº 3556843) e obteve dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de análise retrospectiva de dados.

Foram excluídos os pacientes que não tinham dados clínicos e exames laboratoriais durante o estudo, os que não tinham realizado TC de órbitas durante o estudo e os que fizeram a TC em outro hospital.

Foram coletados dados sobre a atividade da doença, segundo os critérios do *clinical activity score* (CAS) e do European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), níveis de TSH e T4 livre, considerando os estados de hipertireoidismo, hipotireoidismo ou eutireoidismo, na mesma época da realização da tomografia.

A avaliação tomográfica foi realizada mediante análise morfométrica da musculatura ocular extrínseca e do grau de proptose de ambas as órbitas por um único examinador, de modo cego sobre os dados clínicos e bioquímicos.

As imagens foram obtidas de dois tomógrafos multi-detecores com reconstrução multiplanar – Activision 16 (Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) e Optima 64 (GE HealthCare, Arlington Heights, IL, EUA) –, utilizando o protocolo para órbita, com campo

de visão dedicado, espessura dos cortes de 1 a 0,5 mm e intervalo de 0,6 a 0,5 mm, com kV e mA modulado.

Para as medidas de espessura dos músculos extrínsecos, utilizou-se a normativa de Ozgen e Ariyurek⁽¹⁰⁾, adaptada por Machado et al.⁽¹¹⁾. Os músculos reto inferior (RI) e complexo superior (CS), este composto pelo músculo reto superior (RS) e pelo músculo elevador da pálpebra, foram medidos no plano sagital (Figura 1), enquanto os músculos reto medial (RM) e reto lateral (RL) foram medidos no plano axial (Figura 2). O diâmetro de cada músculo foi medido em seu máximo. A posição do globo ocular foi medida pela distância entre a linha interzigomática e a margem posterior do globo em sua porção central, no plano axial. A proptose foi classificada em graus (Figura 3), conforme critério de Morax et al.⁽¹²⁾.

Os desfechos avaliados foram: atividade/gravidade da OG, aferida pelos escores CAS e EUGOGO; correlação entre TSH e T4 livre e alterações tomográficas; alteração da espessura da musculatura ocular extrínseca; e alteração da posição do globo ocular (proptose).

A análise estatística foi realizada pelo programa SAS for Windows, v.9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). As variáveis de espessura foram categorizadas de acordo com o padrão de normalidade. Para associações entre as

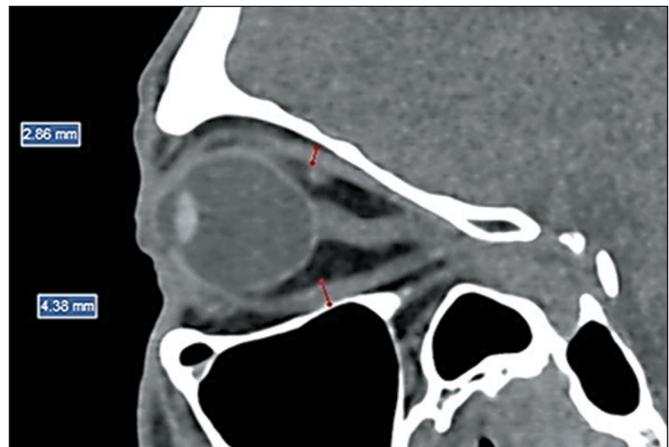


Figura 1. TC de órbitas em plano sagital: medida da espessura dos ventres musculares do CS e do RI.



Figura 2. TC de órbitas em plano axial: medida da espessura dos ventres musculares do RM e do RL.



Figura 3. TC de órbitas, em plano axial, dos graus de proptose. **A:** Proptose grau 1. **B:** Proptose grau 2. **C:** Proptose grau 3.

variáveis tomográficas e clínicas e entre gravidade e atividade da doença utilizou-se o teste qui-quadrado. Para os padrões de normalidade considerando as variáveis de espessura, foram obtidas médias e desvios-padrão. Em todas as análises, fixou-se o nível de significância de 5% ou o *p*-valor correspondente.

RESULTADOS

Avaliação clínica e laboratorial

Foram incluídos dados de 67 pacientes (134 órbitas) que tinham diagnóstico de OG em diferentes fases da

doença, sendo 50 do sexo feminino (74,6%). A idade dos pacientes variou de 21 a 84 anos, com média de 48 ± 14,7 anos. Quinze pacientes eram diabéticos (22,4%) e 13 (19,4%) eram tabagistas ativos.

Segundo a classificação de atividade do CAS, 61 pacientes (91%) se encontravam na fase inativa da OG no momento do exame tomográfico. Pelo critério de gravidade EUGOGO, 52 pacientes (77,6%) tinham OG leve, 14 (20,9%) tinham OG moderada a grave, e um paciente (1,5%) apresentava a doença muito grave.

As análises de correlação entre sexo (*p* = 0,4213) e idade (*p* = 0,5527) e o critério de gravidade EUGOGO não mostraram significância estatística.

Com base nas dosagens de TSH e T4 livre, 40 pacientes estavam em estado de eutireoidismo (60,6%), 18 em estado de hipertireoidismo (27,3%) e 8 (12,1%) em estado de hipotireoidismo. Houve correlação positiva entre os níveis alterados de TSH/T4L e o CAS (*p* = 0,0052), porém, não houve significância estatística na correlação entre TSH/T4L e os critérios de gravidade EUGOGO (*p* = 0,742).

Avaliação morfométrica da musculatura ocular extrínseca

Os dados referentes às medidas gerais da espessura dos músculos oculares extrínsecos RM, RL, RI e CS são apresentados na Tabela 1. As maiores médias foram as do RI em ambos os olhos: 5,79 mm no olho direito (OD) e 5,51 mm no olho esquerdo (OE). No entanto, o RL foi o que apresentou a maior porcentagem de alteração de espessura em ambos os olhos (79,1% no OD e 76,1% no OE).

A Tabela 2 mostra os valores médios das espessuras dos músculos extrínsecos das 67 TCs analisadas. Nos exames alterados, o RI apresentou as maiores médias, seguido por CS, RM e RL, em ambos os olhos. Nos exames normais, a sequência foi RI, RM, CS e RL. Os valores médios de espessura muscular normais na população estudada foram: RM (4,3 mm no OD e 4,1 mm no OE), RL (3,5 mm no OD e 3,6 mm no OE), RI (4,8 mm no OD e 4,6 mm no OE), CS (4,1 mm no OD e 4,0 mm no OE). Os valores de RM e RI

Tabela 1.—Valores de espessura (mm) dos músculos extrínsecos oculares dos 67 pacientes (134 órbitas) com OG.

Músculo	Média Ref.* (mm)	Média (mm)	DP (mm)	Mín. (mm)	Máx. (mm)	Mediana (mm)	Frequência	
							Normal n (%)	Alterado n (%)
RM OD	4,2	5,08	1,26	3,2	9,7	4,9	40 (59,7)	27 (40,3)
RL OD	3,3	5,12	1,28	2,2	9,7	5,1	14 (20,9)	53 (79,1)
RI OD	4,8	5,79	1,76	2,8	13,0	5,4	44 (65,7)	23 (34,3)
CS OD	4,6	4,69	1,41	2,3	8,7	4,6	52 (77,6)	15 (22,4)
RM OE	4,2	4,86	1,22	2,1	9,6	4,8	40 (59,7)	27 (40,3)
RL OE	3,3	4,94	1,17	2,4	8,4	4,7	16 (23,9)	51 (76,1)
RI OE	4,8	5,51	1,88	2,3	12,8	5,0	46 (68,6)	21 (31,4)
CS OE	4,6	4,59	1,34	2,3	7,7	5,4	51 (76,1)	16 (23,9)

* Médias de referência: Ozgen e Ariyurek⁽⁴⁰⁾, adaptado por Machado et al.⁽⁴¹⁾. DP, desvio-padrão; Mín., mínimo; Máx., máximo.

Tabela 2—Comparação entre os valores médios de espessura dos músculos extrínsecos oculares, considerando os 67 exames tomográficos (134 órbitas) em que suas medidas foram consideradas alteradas ou normais.

Músculo	Medidas	TCs (n)	Média (mm)	DP (mm)	Mín. (mm)	Máx. (mm)	Mediana (mm)	IC 95% (mm)
RM OD	Alteradas	27	6,19	1,23	4,6	9,7	5,8	5,70–6,67
	Normais	40	4,34	0,52	3,2	5,1	4,4	4,17–4,51
RL OD	Alteradas	53	5,54	1,06	4,0	9,7	5,3	5,25–5,83
	Normais	14	3,52	0,62	2,2	4,4	3,6	3,16–3,88
RI OD	Alteradas	23	7,58	1,80	5,5	13,0	7,2	6,80–8,36
	Normais	44	4,85	0,70	2,8	5,8	4,95	4,64–5,06
CS OD	Alteradas	15	6,75	0,97	5,6	8,7	6,3	6,22–7,29
	Normais	52	4,10	0,85	2,3	5,6	4,3	3,86–4,33
RM OE	Alteradas	27	5,96	1,04	5,0	9,6	5,6	5,54–6,37
	Normais	40	4,13	0,66	2,1	5,3	4,25	3,92–4,34
RL OE	Alteradas	51	5,35	0,99	4,2	8,4	5,0	5,07–5,63
	Normais	16	3,63	0,57	2,4	4,4	3,7	3,33–3,94
RI OE	Alteradas	21	7,49	2,08	5,5	12,8	6,9	6,54–8,43
	Normais	46	4,61	0,77	2,3	6,0	4,7	4,38–4,84
CS OE	Alteradas	16	6,48	0,63	5,6	7,7	6,4	6,14–6,81
	Normais	51	4,0	0,88	2,3	6,0	4,1	3,76–4,25

DP, desvio-padrão; Mín., mínimo; Máx., máximo; IC, intervalo de confiança.

ficaram próximos aos da referência internacional, os do RL foram maiores e os do CS ficaram abaixo⁽¹⁰⁾.

Considerando as 90 tomografias (180 órbitas) realizadas dos 67 pacientes, os valores de espessura alterados foram semelhantes à amostra que considerou um exame por paciente, e seguiram a sequência RI, CS, RM e RL. Nos exames normais, o pequeno aumento amostral (13 exames; 26 órbitas) não alterou os valores encontrados para RM (4,3 mm no OD e 4,1 mm no OE), RI (4,8 mm no OD e 4,6 mm no OE) e CS (4,1 mm no OD e 4 mm no OE). Os valores do RL foram minimamente maiores (3,6 mm no OD e 3,7 mm no OE).

A análise de correlação entre valores de espessura e atividade da OG não mostrou significância estatística. Porém, houve correlação positiva com a gravidade da doença pelo critério da EUGOGO (Tabela 3).

Tabela 3—Correlação entre valores de espessura dos músculos extrínsecos oculares e critério de gravidade EUGOGO em 90 exames tomográficos (180 órbitas).

Músculo	Espessura (mm)	Gravidade critério EUGOGO		Total (n)	P
		Leve n (%)	Moderada/grave n (%)		
RM OD	Alterada	20 (32,3)	17 (60,7)	37	0,0111
	Normal	42 (67,7)	11 (39,3)	53	
RL OD	Alterada	45 (72,6)	22 (78,6)	67	0,5464
	Normal	17 (27,4)	6 (21,4)	23	
RI OD	Alterada	18 (29,0)	16 (57,1)	34	0,0109
	Normal	44 (71,0)	12 (42,9)	56	
CS OD	Alterada	9 (14,5)	12 (42,9)	21	0,0033
	Normal	53 (85,5)	16 (57,1)	69	
RM OE	Alterada	20 (32,3)	17 (60,7)	37	0,0111
	Normal	42 (67,7)	11 (39,3)	53	
RL OE	Alterada	43 (69,4)	19 (67,9)	62	0,887
	Normal	19 (30,6)	9 (32,1)	28	
RI OE	Alterada	15 (24,2)	15 (53,6)	30	0,0062
	Normal	47 (75,8)	13 (46,4)	60	
CS OE	Alterada	9 (14,5)	15 (53,6)	24	0,0001
	Normal	53 (85,5)	13 (46,4)	66	

Avaliação da posição do globo ocular

As análises de correlação entre proptose e os critérios CAS e EUGOGO não mostraram diferenças estatisticamente significantes. No entanto, entre proptose e espessamento da musculatura extrínseca houve correlação positiva em ambos os olhos, com exceção do RM do OD (Figuras 4 e 5). Os valores de zero dificultaram a estimativa de efeito da significância estatística do RI e CS.

DISCUSSÃO

Os exames de imagem possibilitam a detecção precoce da OG, antes até da manifestação de alterações clínicas e laboratoriais^(13–15). A TC é uma ferramenta acessível e importante no diagnóstico e seguimento da OG, por permitir a avaliação de alterações da musculatura ocular extrínseca, proptose e sinais de compressão do nervo óptico^(7,8).

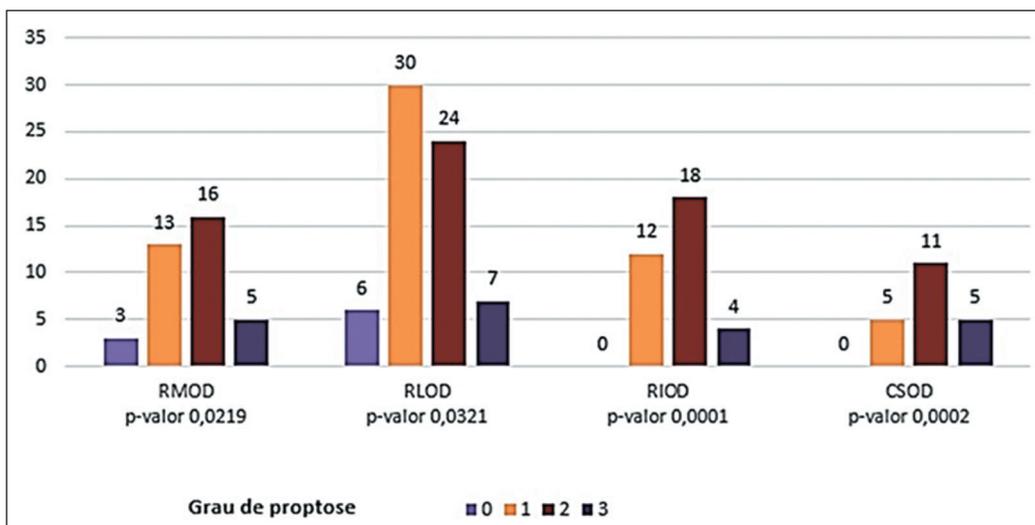


Figura 4. Correlação entre grau de proptose e espessamento da musculatura ocular extrínseca nos ODs.

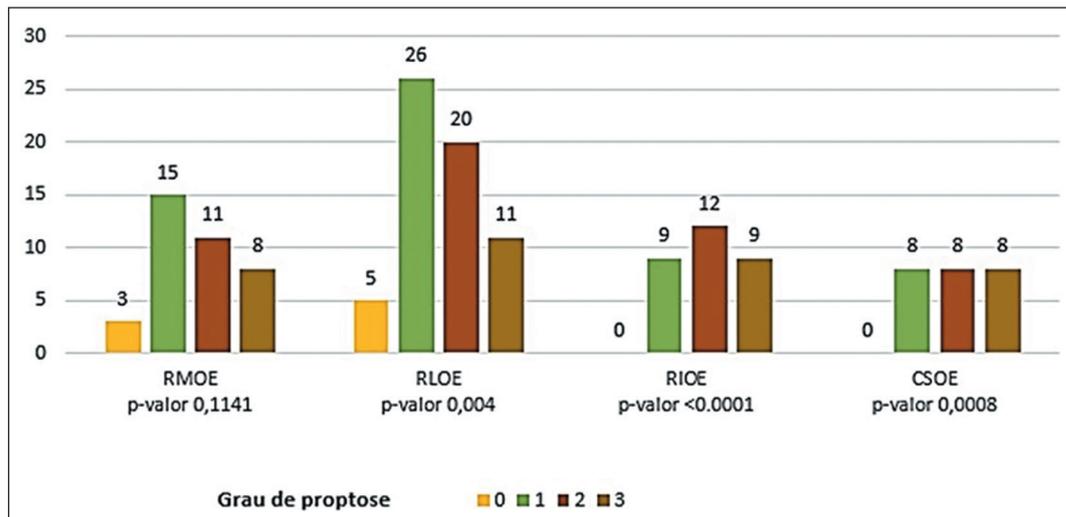


Figura 5. Correlação entre grau de proptose e espessamento da musculatura ocular extrínseca nos OEs.

No presente estudo, a prevalência de alterações tomográficas em pelo menos um dos olhos foi alta (88,05% de proptose e 80,59% de alterações de espessura muscular). Do total de pacientes, 91% não apresentavam atividade da orbitopatia no momento do exame tomográfico e 60,6% se encontravam em estado de eutireoidismo. Estes achados confirmam que a OG apresenta evolução independente da atividade da doença de Graves e que o controle das funções tireoidianas não interfere na regressão ou estabilização do quadro ocular^(16,17).

Em relação à avaliação morfométrica da musculatura ocular extrínseca, nos exames considerados normais, os valores da espessura estavam dentro do intervalo da referência internacional, estabelecida em 1988 na Turquia por Ozgen e Ariyurek⁽¹⁰⁾. Não há uma tabela de referência com medidas que representem os valores normais da população brasileira. O RI apresentou a maior média de espessura nessas órbitas, segundo a referência padrão⁽¹⁰⁾. Nos exames tomográficos alterados, o RI também apresentou as maiores médias, seguido por CS, RM e RL. Esta sequência de espessamento difere da referida na literatura, que é RI, RM, RS, RL e oblíquos (facilmente lembrada pelo mnemônico “I’M SLOw”)⁽¹⁸⁾, porém, concorda com resultados de estudos que compararam o aumento de espessura com o grau de proptose^(16,19). De acordo com esses estudos, a sequência RI, RM, RS e RL ocorreria nos graus II e III de proptose, enquanto no grau I o CS seria mais acometido que o RM.

Não foi possível demonstrar correlação positiva entre a atividade da orbitopatia e o aumento de espessura muscular, como encontrado em outros estudos^(20,21). A razão provável deste achado foi o fato de a grande maioria dos pacientes avaliados se encontrar em estado de eutireoidismo e sem atividade inflamatória orbitária no momento da realização da tomografia. No entanto, houve correlação positiva entre os critérios de gravidade da doença e aumento de espessura muscular, com exceção do músculo RL. O número reduzido de pacientes com OG grave

ou muito grave na nossa população pode justificar este achado, visto que o acometimento do RL no curso da OG costuma ser tardio⁽²²⁾.

A avaliação da proptose demonstrou frequência maior do grau I – 43,3% na órbita direita e 46,3% na órbita esquerda. Em 8% dos pacientes a proptose foi unilateral e em 10% foi assimétrica. Estudos estimaram a prevalência de doença unilateral entre 4,5% e 14%^(23–27), enquanto a assimétrica foi encontrada em 9% a 34% dos pacientes com OG^(23–29). Estudos da literatura sugerem que pacientes com OG assimétrica ou unilateral podem progredir para doença bilateral e mais grave^(23–29). Na prática clínica diária, a doença unilateral precisa ser diferenciada de outras doenças que afetam somente um dos olhos, e a TC de órbita pode fazer o diferencial⁽³⁰⁾.

Os resultados obtidos não mostraram correlação positiva entre proptose e critérios de avaliação de atividade e gravidade. Strianese et al.⁽³¹⁾ também não encontraram relação entre CAS e grau de proptose em pacientes com OG. Segundo os autores, este critério não seria adequado para seguimento de casos assimétricos. Nas análises de correlação entre proptose e espessamento muscular, houve correlação positiva, com exceção do músculo RM, de OEs dos pacientes estudados. Na literatura, estudos sugerem que a gravidade da proptose se relacionaria mais com o aumento do tecido adiposo do que com o espessamento muscular^(32,33). Abreu⁽³⁴⁾, no entanto, sugeriu que a expansão dos ventres musculares na região posterior da órbita poderia facilitar a ectasia venosa no ápice, perpetuando a proptose e a congestão, e potencialmente causar glaucoma pós-trabecular, neuropatia por compressão do nervo óptico e perda permanente da visão.

O presente estudo teve algumas limitações. A amostra de pacientes foi relativamente pequena e proveniente de um único centro hospitalar universitário. Também pode ter havido viés de seleção em razão da natureza retrospectiva do estudo. Estudos com tamanho amostral maior ou multicêntricos poderão colaborar para aumentar a confiança nos

resultados obtidos. Outra limitação do estudo foi a mensuração orbitária ter sido realizada por um único examinador, sem a determinação do grau de concordância e precisão das medidas, com um segundo examinador.

Por fim, com base nos resultados obtidos, verificamos que a TC foi uma ferramenta sensível e efetiva em detectar alterações orbitárias precoces decorrentes da OG, mesmo em pacientes sem atividade inflamatória orbitária e com eutireoidismo. O espessamento muscular se correlacionou com a gravidade da OG e tem potencial para ser um biomarcador de risco de perda visual.

REFERÊNCIAS

- Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292:692–716.
- Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop PHLT. Dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34 (4S Suppl 1):S60–S67.
- Edmunds MR, Boelaert K. Knowledge of thyroid eye disease in Graves' disease patients with and without orbitopathy. *Thyroid*. 2019;29:557–62.
- Luccas R, Riguetto CM, Alves M, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging approaches to Graves' ophthalmopathy: a narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 14:1277961.
- Shen J, Jiang W, Luo Y, et al. Establishment of magnetic resonance imaging 3D reconstruction technology of orbital soft tissue and its preliminary application in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:637–44.
- Rocha AS, Cabral PG, Souza GD, et al. Aspectos radiológicos na avaliação da oftalmopatia de Graves: uma revisão de literatura. *Rev Med Saude Brasilia*. 2018;7:236–44.
- Bradley EA. Graves ophthalmopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001; 12:347–51.
- Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom*. 2017; 100:20–5.
- Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:792–5.
- Ozgen A, Ariyurek M. Normative measurements of orbital structures using CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1093–6.
- Machado KFS, Garcia MM. Oftalmopatia tireoidea revisitada. *Radiol Bras*. 2009;42:261–6.
- Morax S, Hamedani M. Exophthalmie. Orientation diagnostique. *Rev Prat*. 2000;50:1223–9.
- Teng CS, Yeo PP. Ophthalmic Graves' disease: natural history and detailed thyroid functions studies. *Br Med J*. 1977;1:273–5.
- Salvi M, Zhang ZG, Haegert D, et al. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:89–94.
- Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1979;3:815–9.
- Fang ZJ, Zhang JY, He WM. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:146–9.
- Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, et al. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:288–94.
- Dawes L, Elfeky M, Bell D, et al. Extraocular muscle involvement in thyroid associated orbitopathy (mnemonic). Reference article, *Radiopaedia.org*. [cited 2024 Jul 16]. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-1487>.
- Karhanová M, Kovář R, Fryšák Z, et al. Extraocular muscle involvement in patients with thyroid-associated orbitopathy. *Cesk Slov Oftalmol*. 2014;70:66–71.
- Gonçalves ACP, Silva LN, Gebrim EMMS, et al. Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography volumetric analyses of orbital structures. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:891–6.
- Weis E, Heran MKS, Jhamb A, et al. Quantitative computed tomographic predictors of compressive optic neuropathy in patients with thyroid orbitopathy: a volumetric analysis. *Ophthalmology*. 2012;119:2174–8.
- Szelog J, Swanson H, Sniegowski MC, et al. Thyroid eye disease. *Mo Med*. 2022;119:343–50.
- Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004;20:224–5.
- Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Internal Med*. 2008;19:531–6.
- Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, et al. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res*. 1989;21:73–82.
- Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92: 477–588.
- Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:491–5.
- Ponto KA, Binder H, Diana T, et al. Prevalence, phenotype, and psychosocial well-being in euthyroid/hypothyroid thyroid-associated orbitopathy. *Thyroid*. 2015;25:942–8.
- Wiersinga WM, Bleumink M, Saeed P, et al. Is sleeping position related to asymmetry in bilateral Graves' ophthalmopathy? *Thyroid*. 2008;18:541–4.
- Panagiotou G, Perros P. Asymmetric Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:611845.
- Strianese D, Piscopo R, Elefante A, et al. Unilateral proptosis in thyroid eye disease with subsequent contralateral involvement: retrospective follow-up study. *BMC Ophthalmol*. 2013;13:21.
- Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:147–53.
- Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TTJM, et al. Do subtypes of Graves' orbitopathy exist? *Ophthalmology*. 2011;118:191–6.
- Abreu EB. Espessamento do tendão muscular na oftalmopatia de Graves. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70:378–83.

