



Telangiectasia Hemorrágica Hereditária

Monografia de Conclusão de Residência
Médica em Otorrinolaringologia - UFRJ.

Krishnamurti Sarmiento Junior
2002

Telangiectasia Hemorrágica Hereditária

(Doença de Osler-Weber-Rendu)

1. Histórico

A doença hoje conhecida como Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) foi descrita pela primeira vez pelo médico inglês H. Gamen Sutton em 1864 (Sutton, 1864). O autor relatou um caso de sangramento nasal recorrente associado a “degenerações vasculares”, mas atribuiu os achados ao estado de desnutrição do paciente. No ano seguinte, Benjamin Guy Babington (Babington, 1865) publicou o segundo artigo sobre o assunto, no qual notou a história familiar positiva para sangramentos nasais nestes pacientes e sugeriu pela primeira vez o caráter hereditário da doença. “A ingestão de cerveja e acessos violentos de raiva” foram os fatores precipitantes reconhecidos por Legg (Legg, 1876) para as epistaxes recorrentes de um de seus pacientes com “múltiplos nevus”. Ele também notou a ocorrência familiar da doença, mas não foi capaz de distinguí-la da hemofilia. Chari em 1887 e Chauffadin em 1896 também incorreram no erro de classificar a doença como uma forma de hemofilia.

Esse discernimento e conseqüente caracterização da THH como entidade nosológica individual só surgiu nos trabalhos posteriores de outros três autores (Rendu, 1896; Osler, 1901; Weber, 1907), que basicamente definiram a doença pela tríade: múltiplas telangiectasias, hemorragias recorrentes e ocorrência familiar. Rendu foi o primeiro a distinguir a THH da hemofilia em 1896. Osler publicou sua descrição clássica da doença cinco anos depois, no artigo intitulado “Sobre uma forma familiar de epistaxe recorrente com múltiplas telangiectasias da pele e mucosas”. O inglês Frederick Parkes Weber sucedeu-o na descrição minuciosa das manifestações clínicas em toda uma família com epistaxes recorrentes. Por suas valiosas contribuições, esses autores foram homenageados com o epônimo da doença (Doença de Osler-Weber-Rendu), termo até hoje muito utilizado *.

* Na literatura a ordem em que os nomes dos 3 pesquisadores aparece varia bastante. Alguns autores preferem citá-los em ordem cronológica de publicação, denominando a síndrome de Rendu-Osler-Weber. Outros utilizam Osler-Rendu-Weber, porém o mais utilizado e oficialmente aceito pela Organização Mundial de Saúde é Síndrome de Osler-Weber-Rendu, talvez por reconhecimento à importância da obra de Osler na caracterização da síndrome. A abreviação “OWR Disease” ou ainda “ORW Disease” também são bastante utilizadas, mas não se usa a sigla “ROW”. O primeiro gene envolvido com a gênese da doença a ser identificado recebeu a sigla de



Foto original do artigo de Osler:
“Sobre uma forma familiar de
epistaxe recorrente com múltiplas
telangiectasias da pele e
mucosas”, de 1901.

O nome *Telangiectasia Hemorrágica Hereditária* (THH) foi cunhado por Hanes em 1909 **, que também foi o primeiro a descrever os achados histopatológicos (Hanes, 1909), quando ainda era um residente no Hospital Johns Hopkins. Em 1970, Jahnke avaliou as lesões cutâneo-mucosas à luz da microscopia eletrônica (Jahnke, 1970) contribuindo enormemente na compreensão da fisiopatologia da doença.

O caráter hereditário da doença, há muito já conhecido, foi comprovado em 1994 com a identificação do *locus* do primeiro gene envolvido na gênese da doença, em trabalhos publicados simultaneamente (inclusive no mesmo periódico, porém independentes) por McDonald e colaboradores (da Universidade de Michigan) e Shovlin e colaboradores (do Hammersmith Hospital, em Londres). Nos dois anos seguintes, outros dois genes foram identificados como implicados no surgimento da doença, comprovando a heterogeneidade genética da síndrome. Johnson e colaboradores identificaram um segundo *locus* para a doença no cromossomo 3, enquanto Vincent e colaboradores isolaram o terceiro e último gene identificado até o momento no cromossomo 12.

Com estas descobertas, as investigações sobre a THH no campo da genética intensificaram-se sobremaneira. Investiga-se, dentre outras linhas de pesquisa, a possibilidade

OWR1 (utilizando a ordem mais freqüente dos nomes). O nome Weber deve ser pronunciado com som de “V”, como insistia o próprio autor, apesar de ser nascido e criado na Inglaterra.

** Em inglês, a grafia do termo apresenta algumas variações. O mais utilizado é “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia”, mas alguns autores escrevem “haemorrhagic” e outros utilizam “teleangiectasia”. A sigla HHT também é muito utilizada em publicações. Vale ressaltar que, a rigor, a lesão propriamente dita é denominada de “telangiectasis” (telangiectase em português), cujo plural é “telangiectases” (telangiectases em português). O processo de formação da lesão é que é chamado de “telangiectasia” (com a mesma grafia em português). No entanto a forma purista do termo vem caindo em desuso, sendo as lesões comumente referidas como telangiectasia(s).

de um marcador genético que permita o diagnóstico precoce da doença, as características de cada gene envolvido na determinação do fenótipo expresso e as futuras possibilidades da terapia genética.

2. Epidemiologia

A incidência da THH no mundo é motivo de certa controvérsia. Alguns estudiosos do assunto defendem a tese de que a síndrome é, na verdade, mais freqüente do que se calculou inicialmente, uma vez que tende a ser sub-diagnosticada pelo desconhecimento dos médicos atendentes. Em um dos primeiros trabalhos sobre o perfil epidemiológico da THH, Tunte estimou a incidência da doença no mundo em 1~2 casos para cada 100.000 pessoas, o que ainda é aceito e citado por muitos autores até hoje.

Está comprovado, contudo, que em certas regiões da Europa observa-se uma taxa bem maior, com um número acentuado de famílias acometidas. Em 1992, Porteous e colaboradores percorreram todas as clínicas do norte da Inglaterra e encontraram 79 pacientes portadores da síndrome em uma população de 3,1 milhões de habitantes. Isso equivale a dizer que a prevalência da doença no norte da Inglaterra é de no mínimo 1 : 39.216 (Porteous, 1992). Na ilha dinamarquesa de Fyn, Vase e colaboradores relatam uma prevalência de 1:3.500 (Vase, 1986). Já em Haut-Jura, uma região de 300 Km² no leste da França, Plauchu e colaboradores encontraram 120 pacientes com THH em 42 famílias diferentes, com uma prevalência calculada de 1 caso para cada 2351 habitantes (Plauchu, 1980).

Em um estudo posterior, foi demonstrado que as pessoas afetadas pela síndrome no vale de Valserine em Haut-Jura viviam naquela região há pelo menos 10 gerações, todos com algum grau de parentesco. Bideau e colaboradores (1992) traçaram a árvore genealógica destes indivíduos até chegar a um grupo de 16 casais índices que viveram no início do século XVIII. Os autores concluem que o casal que sofreu a mutação inicial geradora da doença “endêmica” naquela região remonta a 4 gerações anteriores, aproximadamente em meados do século XVII.

Mas não é só na Europa que a prevalência da doença tem sido calculada em razões maiores do que o imaginado. Nas Ilhas Leeward (no Caribe) a taxa encontrada por Jesserun e colaboradores foi de 1:5.155 (Jesserun, 1993). Nos trabalhos mais recentes sobre a epidemiologia da THH, Guttmacher e colaboradores insistem na tese que a doença é mais freqüente do que se imaginava. A prevalência da síndrome no estado de Vermont (no nordeste

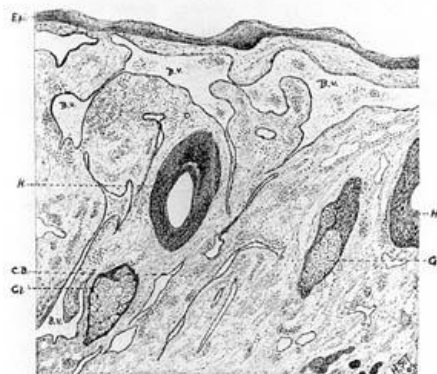
dos Estados Unidos) foi calculada em 1:16.500 e os autores acrescentam que não há motivos para acreditar que esta é uma taxa atípica, estando provavelmente próxima à real incidência da doença no mundo.

Ao contrário da controversa frequência da doença, é consenso afirmar que a distribuição da THH é igual para ambos os sexos. Apesar da predominância na raça caucasiana, há relatos da doença em todas as raças, incluindo asiáticos, árabes e africanos.

Em relação à mortalidade por complicações da doença, vários autores calculam esta taxa em pouco abaixo de 10%, de modo que a longevidade dos pacientes é de modo geral pouco afetada pela doença. Peery calculou a mortalidade por complicações da THH em 8% (Peery, 1987), ao passo que Stecker e Lake relataram morte por epistaxe severa em 2~4% dos casos (Stecker, 1965). Em um levantamento de 212 casos coletados da literatura, Fritz-Hugh calculou a mortalidade da THH em 4%.

3. Patologia

A primeira descrição histológica da doença foi feita por Hanes, em 1909 (Hanes, 1909), que estudou a pele de pacientes com a doença (por ele denominada de telangiectasia hemorrágica hereditária) e observou uma proliferação e dilatação de vasos submucosos, além da ausência de capilares.



Sketch do artigo original de Hanes, 1909.

FIG. 2.
B. V. = Blood Vessels.
C. B. = Collapsed Blood Vessels.
Epi. = Epidermis.
H. = Sheath of Hair Root.
Gl. = Gland of Hair Follicle.

Os trabalhos de Jahnke (1970), utilizando a microscopia eletrônica, evidenciaram ausência de fibras elásticas em torno das arteríolas acometidas e a falta de uma camada

contínua de músculo liso envolvendo estes vasos. Além disso, o autor descreveu a vacuolização no citoplasma do endotélio e fibras musculares.

Mas foi só em 1990, com os trabalhos de Braverman e colaboradores (Braverman, 1990) é que se obteve um panorama mais preciso do surgimento e evolução dessas lesões do ponto de vista histopatológico. Analisando as telangiectasias sob microscopia ótica e eletrônica em vários estágios de sua evolução, foi observado que o achado mais precoce na formação das telangiectasias é a dilatação das vênulas para diâmetros de 1~2 mm, com a formação de infiltrado monocitário ao seu redor. Em seguida observa-se a dilatação das arteríolas com perda de suas fibras elásticas. A medida que os vasos dilatam-se, desaparecem os capilares entre eles, formando assim as telangiectasias cutâneas e mucosas características da doença.

Enquanto Jahnke e Braverman acreditavam que a membrana basal, endotélio e junções intercelulares dos vasos envolvidos estariam intactos, trabalhos mais recentes têm demonstrado a presença de múltiplas membranas basais aberrantes em torno das vênulas, já nos estágios iniciais de formação das lesões. Da mesma forma, foram evidenciados defeitos nas junções intercelulares do endotélio e uma degeneração na camada de fibras musculares em torno das arteríolas (Römer, 1992).

O mesmo mecanismo fisiopatológico de formação das telangiectasias cutâneo-mucosas pode explicar a formação de lesões maiores, como as fístulas/malformações arteriovenosas encontradas no pulmão, trato gastrointestinal e cérebro de alguns pacientes com THH. No caso do cérebro, o tipo de lesão vascular causada pela síndrome pode variar de pequenas telangiectasias a grandes malformações arteriovenosas, passando pela formação de aneurismas. Por tratar-se de lesões localizadas, acredita-se que o surgimento da lesão dependa de um fenômeno desencadeante qualquer, tal como um processo trombótico ou de reparação local.

Acredita-se que o trauma local, seja pela manipulação ou pelo próprio atrito com o ar, desencadeie o sangramento das telangiectasias. Um conjunto de fatores, tais como a falta da resistência capilar, a deficiência de fibras elásticas, a degeneração das fibras musculares das arteríolas (impedindo a vasiconstrição local), os defeitos nas junções intercelulares do endotélio e a fragilidade do tecido perivascular levam ao agravamento e prolongamento do sangramento. Harrison chamou a atenção para o fato de que o sangramento sempre tem origem na face da telangiectasia voltada para a mucosa, nunca o sangue extravasando para o tecido subjacente, o que pode significar que o problema esteja realmente na falta de proteção

oferecida pelo epitélio respiratório que recobre as lesões. As telangiectasias da pele raramente sangram, provavelmente devido a barreira protetora do epitélio escamoso queratinizado.

4. Aspectos Genéticos e Biomoleculares

A THH é uma doença de caráter autossômico dominante com alto grau de penetrância, estimado em 97% (Porteous, 1992). Os indivíduos afetados são heterozigotos. A forma homozigota é considerada incompatível com a vida*. O aconselhamento genético dos indivíduos afetados deve informar que existe uma chance de 50% dos descendentes nascidos vivos serem portadores da síndrome. Em 15 a 20% dos casos, no entanto, não há história familiar positiva (Peery, 1987). Presume-se que nestes casos a doença tenha origem em mutações espontâneas (cuja taxa é estimada em $2\sim 3 \times 10^{-6}$). Outra explicação para a falta de história familiar pode estar em um fenômeno (não muito comum) denominado atavismo, que consiste na possibilidade da síndrome pular uma geração e reaparecer na seguinte.

Acredita-se que a THH seja caracterizada por uma heterogeneidade genética, ou seja, genes em *loci* (posições) e cromossomos diferentes podem ser responsáveis por expressar o fenótipo da doença em pacientes diferentes. Essa hipótese está fundamentada no estudo genético de diferentes famílias com THH, nas quais foi possível a identificação de genes distintos como implicados em sua patogênese. O ponto em comum entre esses genes é que todos eles parecem codificar proteínas relacionadas ao mecanismo de ação de uma determinada citocina: o Fator Transformador de Crescimento β (TGF- β). O TGF- β está diretamente envolvido no crescimento, reparo, diferenciação e remodelamento dos vasos sanguíneos.

Até o momento três genes diferentes foram identificados como responsáveis pela THH, cada um em uma linhagem diferente de famílias acometidas. O primeiro gene a ser mapeado (McDonald, 1994; Shovlin, 1994) encontra-se no braço longo do cromossomo 9 (9q33-34). O *locus* foi nomeado “OWR1” (em alusão aos autores Osler-Weber-Rendu). Esse gene codifica a *endogлина*, uma glicoproteína de membrana do endotélio vascular de 180 kD

* Existe um único relato de caso de um paciente que parece ser homozigoto (Muller, 1978). O autor e colaboradores estudaram 87 casos de THH em 6 gerações de uma família árabe no deserto do Saara. Devido ao grande número de casamentos cosangüíneos, identificou-se um paciente aparentemente homozigoto. Ambos os pais deste paciente tinham THH. Ele casou com 4 mulheres diferentes (nenhuma delas com a síndrome) e teve 13 filhos, todos com a doença. De acordo com a lei de Bayes, a chance desse indivíduo ser homozigoto é de 99,975%.

que é expressa em grandes quantidades nas células endoteliais, especialmente nas membranas de arteríolas, vênulas e capilares. Ela funciona como receptor para o TGF- β nessas células e também é conhecida como receptor tipo I do TGF- β . Mais de 20 tipos diferentes de mutações nesse gene em particular já foram identificados, todos levando à THH aparentemente por tornar o gene não funcionante, isto é, por deixar de codificar a endogлина (McAllister, 1994).

Outro gene que codifica outro receptor para o TGF- β (receptor tipo II) também já foi implicado como responsável pela THH (Johnson, 1995). Ele foi mapeado no braço curto do cromossomo 3 (3p22).

O terceiro *locus* para a THH foi encontrado no braço longo do cromossomo 12 (designado HHT3). Ele codifica a *Activin-Like Receptor Kinase* (ALK-1), cujo papel exato ainda está sendo investigado, mas parece tratar-se de um receptor homólogo aos receptores serotoninérgicos expresso basicamente nas células endoteliais. Até agora 14 mutações foram identificadas nesse gene, todas levando a genes “nulos”, isto é, incapazes de codificar a ALK-1 (Vincent, 1995).

Trabalhos recentes vêm tentando estabelecer uma relação entre as manifestações clínicas da doença e o genótipo que a determina. A teoria de que cada mutação determinante da doença (genótipo) apresentaria peculiaridades clínicas próprias (fenótipos característicos) surgiu da observação de que em uma mesma família todos os portadores da síndrome apresentavam sintomas muito semelhantes.

Resultados preliminares apontam para o gene do cromossomo 12 como sendo o mais comum (Byahatti, 1997) e estando mais associado a telangiectasias e epistaxes recorrentes, ao passo que o 9q33-34 estaria mais associado a malformações pulmonares e do sistema nervoso central (Allister, 1994).

5. Diagnóstico

Apesar dos avanços na identificação dos *loci* genéticos responsáveis pela síndrome, abrindo a possibilidade para o desenvolvimento de marcadores moleculares que permitam o diagnóstico precoce e preciso da doença, este continua sendo eminentemente clínico. A tríade descrita há mais de 1 século (epistaxes/telangiectasias/ocorrência familiar) ainda permite um diagnóstico confiável e relativamente simples, baseando-se apenas na história clínica e exame físico.

Para os casos duvidosos pode ser útil aplicar os critérios diagnósticos para THH estabelecidos pelo comitê científico da HHT Foundation Institute em 1999, conhecidos como critérios de Curaçao.

Critérios de Curaçao (1999)	
Critérios:	
1. Epistaxe	Sangramentos nasais recorrentes e espontâneos
2. Telangiectasias	Múltiplas, em regiões características: <ul style="list-style-type: none"> • Lábios • Cavidade oral • Dedos • Nariz
3. Lesões Viscerais	Tais como: <ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias gastrintestinais (com ou sem sinais de sangramento) • MAV's pulmonares • MAV's do SNC (cerebrais ou espinhais)
4. História Familiar	Parente de 1º grau com THH de acordo com estes critérios.
O Diagnóstico de THH é:	
Definitivo	Se 3 critérios estão presentes.
Possível / Supeito	Se 2 critérios estão presentes.
Improvável	Se menos de 2 critérios estão presentes.

Ainda para os casos duvidosos, alguns diagnósticos diferenciais devem ser considerados. As *telangiectasias cutâneas idiopáticas* são de ocorrência em idade mais avançada e não se acompanham de sangramentos por não afetarem a mucosa do trato respiratório ou digestivo. Outro diagnóstico diferencial importante é a *Síndrome CREST* (*Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophagus hymotility, Sclerodermia, Telangectasias*), uma variação da esclerodermia caracterizada por calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, alterações da motilidade esofagiana, esclerodactilia e telangiectasias. Esta síndrome pode ocasionalmente apresentar ocorrência familiar. As telangiectasias cutâneo-mucosas são morfologicamente indistinguíveis daquelas da THH. Hemorragia digestiva por sangramento de telangiectasias gastrointestinais já foi descrito na síndrome CREST, mas em geral o sangramento não é a manifestação que predomina no quadro clínico como na THH. A presença das outras manifestações clínicas bem como a detecção de anticorpos anti-centrômeros é típica da síndrome e permite uma diferenciação relativamente simples da THH.

Outra doença que deve ser afastada é a síndrome de *Ataxia-Telangiectasia*, uma síndrome complexa com anormalidades neurológicas, imunológicas, endocrinológicas, hepáticas e cutâneas, cujos aspectos clínicos mais proeminentes são a ataxia cerebelar progressiva, as telangiectasias óculo-cutâneas, a doença sino-pulmonar crônica, uma elevada

incidência de processos malignos e imunodeficiência humoral e celular variável. As telangectasias nesta síndrome, no entanto, surgem em idade pré escolar e, diferente da THH, as sinusites e pneumonias recorrentes é que chamam atenção ao invés das epistaxes.

As discrasias sangüíneas também devem ser descartadas de rotina. Tipicamente os pacientes com THH apresentam função trombocitária e provas de coagulação normais, embora haja raros casos descritos na literatura de associação com a Doença de von Willebrand (Ahr, 1977). A observação de uma família com doença de von Willebrand tipo IIA e THH levou Iannuzzi e colaboradores (Iannuzzi, 1991) a investigar uma possível correlação entre as duas doenças. Um estudo de “*genetic linkage*” entre as duas entidades foi conduzido, concluindo não haver ligação genética entre elas.

É comum o desenvolvimento de anemia crônica nestes pacientes, devidos aos sangramentos freqüentes, com níveis de ferro sérico e ferritina baixos e transferrina alta.

6. Manifestações Clínicas

A THH pode afetar vários órgãos diferentes: olhos, nariz, pele, pulmões, cérebro, trato gastrointestinal e trato genito-urinário. As manifestações da doença são geralmente secundárias ao sangramento, incluindo epistaxe, lágrimas sanguinolentas, hematúria, hemoptise, hemorragia digestiva e hemorragia intracraniana.

O sintoma mais comum da doença é a epistaxe recorrente, acometendo cerca de 90% dos casos, de modo que o otorrinolaringologista é na maioria das vezes o primeiro médico que os pacientes procuram.

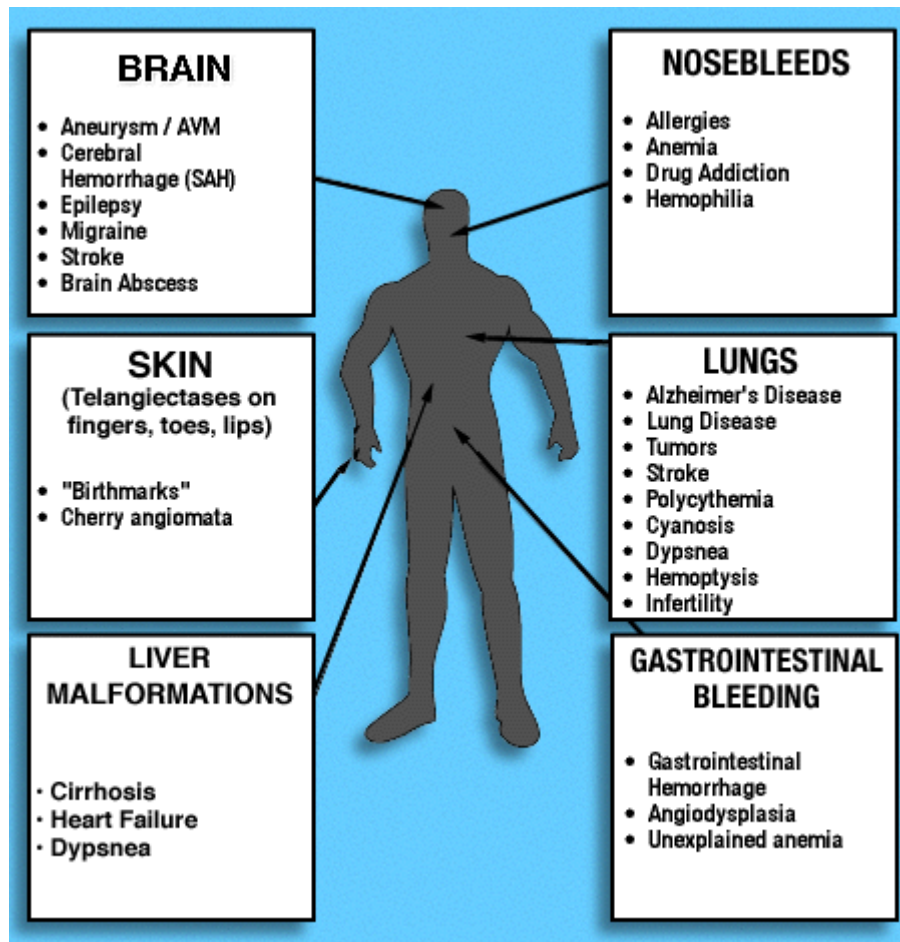
A tabela abaixo mostra os órgãos mais acometidos pelas lesões vasculares da THH, com base em um apanhado de várias publicações sobre o assunto.

Órgãos mais afetados na THH	
Nariz	68~100%
Em ordem de frequência:	
1) Septo	
2) Corneto inferior	
3) Vestíbulo nasal	
4) Assoalho da fossa	
5) Corneto médio	
6) Mucosa nasal posterior	
Pele	~ 75%
Em ordem de frequência:	
1) Face (63%)	
2) Mãos e Punhos (37%)	
3) Tórax (8%)	
4) Pernas (3%)	
5) Pés (2,7%)	
6) Abdome (2,7%)	
7) Costas (2,4%)	
8) Pescoço (2,4%)	
Cavidade Oral	58~79%
Em ordem de frequência:	
1) Língua	
2) Lábios	
3) Gengiva	
4) Palato	
5) Mucosa jugal	
6) Orofaringe	
Trato Gastrointestinal	13~44%
Pulmão	14~30%
Olhos	16~35%
Em ordem de frequência:	
1) Retina	
2) Conjuntiva	
Cérebro	5~15%

Plauchu (1989) talvez tenha sido o autor que melhor detalhou a distribuição das lesões vasculares dentre os diversos órgão acometidos. Ele estudou as manifestações clínicas da

doença em 324 pacientes da região de Haut-Jura, na França, onde a prevalência da THH é muito alta. Abaixo uma tabela modificada dos resultados descritos pelo autor.

Detalhamento da distribuição de telangiectasias mucocutâneas ao longo do corpo (n = 324)		
Área envolvida	% de pacientes com lesão nesta área.	Média do número de telangiectasias em cada área.
Lábios	39	5
Nariz	37	6
Mãos / Punhos	37	34
Língua	33	7
Região malar	31	8
Orelhas	13	6
Palato	13	5
Torax	8,3	6,2
Testa	5	4
Gengivas	5	3
Braço / Ante-braço	4,3	5
Pálpebras	4,3	1,5
Queixo	3,7	11
Mucosa jugal	3,7	1
Pernas	3	3
Pés	2,7	5
Abdome	2,7	2,7
Costas	2,4	4,6
Pescoço	2,4	2
Couro cabeludo	2,2	2
Conjuntiva	1,2	7
Assoalho da boca	1	15
<i>Adaptado de Plauchu et al, Am J Med Genet, 32(3):291-7, 1989, pág.293</i>		



⇒ *Manifestações Nasais*

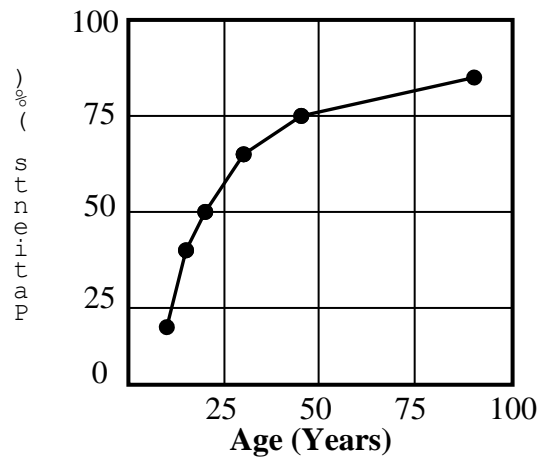
A epistaxe é sem dúvida a manifestação clínica mais comum da THH, estando presente em cerca de 90% dos casos, em frequência e intensidade variadas. Além de ser a mais comum, é também o sinal mais precoce da doença na maioria dos casos, podendo surgir 10 a 30 anos antes das telangiectasias cutâneas. Isso deve ser levado em conta ao se investigar um caso de epistaxe recorrente.

Em torno de 50% dos pacientes com THH já apresentaram algum episódio de sangramento ao completar 10 anos de idade e 80~90% já são sintomáticos antes de chegar aos 20 anos (Aassar, 1991; Guttmacher, 1995). Existem casos relatados, embora mais raros, de início de sangramento nasal após os 60 anos.

Em um estudo retrospectivo com 68 pacientes com a síndrome, a idade de início dos sangramentos variou de 5 a 52 anos, com média de 12 anos. Em apenas 3 casos as epistaxes começaram após os 30 anos, sempre relacionadas com um evento que acarreta grandes alterações hormonais, tais como gravidez, climatério ou ooforectomia. Neste mesmo estudo a frequência das epistaxes variou de 1 a 45 episódios por mês, com média de 2 sangramentos

por semana. A duração de cada episódio variou de 1 minuto a 1 hora, com tempo médio de 7,5 minutos.

Em outro estudo (Plauchu, 1989) com 324 pacientes, estabeleceu-se uma correlação entre frequência e severidade dos sangramentos, isto é, os pacientes que sangravam um maior número de vezes eram os mesmos a apresentar os sangramentos mais graves. Neste estudo observou-se também que cerca de 12% dos pacientes apresentavam mais de um episódio de sangramento por dia.



Porcentagem de pacientes com história de epistaxe em relação à idade de início.
Adaptado de Plauchu et al, *Am J Med Genet*, 32(3):291-7, 1989, pág.293

Em relação ao horário do dia em que a epistaxe é mais frequente, não há dados estatísticos mais sólidos sobre o assunto, mas vários autores mencionam a predileção pelo horário noturno.

A história natural da doença no que concerne a intensidade / gravidade dos sangramentos nasais é objeto de alguma controvérsia. Vários autores relataram que em suas experiências pessoais a severidade da epistaxe costuma aumentar a medida que o paciente envelhece. Aassar e colaboradores, em uma casuística de 68 pacientes, apresentaram dados com significância estatística correlacionando o aumento da gravidade das epistaxes (conforme avaliação subjetiva do paciente) com o envelhecimento, mas não conseguiu validar os dados na correlação da frequência das crises com a idade. Séries de casos maiores, no entanto, contestam este dado, afirmando que a intensidade das epistaxes parece ser constante em 45% dos casos, crescente em 25% e decrescente nos 30% restantes.

Calcula-se que apenas 10~30% dos pacientes com THH necessitarão de hemotransfusões ao longo da vida. A mortalidade por sangramento nasal na THH é estimada em cerca de 4% (Aassar, 1991).

Alguns fatores são identificados como agravantes ou desencadeantes das epistaxes nos pacientes com THH. Os mais importantes são a gravidez e o climatério, provavelmente devido à flutuação dos níveis de estrogênio na mucosa nasal. Ações comumente citadas pelos pacientes como precipitando epistaxes são abaixar a cabeça, espirrar e correr. O estresse emocional também é muito citado. Observa-se também uma certa variação sazonal, com aumento na frequência das crises no inverno, que os pacientes atribuem à baixa umidade. Pacientes com rinite alérgica associada invariavelmente pioram dos sangramentos durante o inverno, por coçar, assoar o nariz e espirrar constantemente.

O uso de anticoncepcionais orais já foi citado como um fator de alívio / diminuição das crises de epistaxe (Haitjema, 1996).

Fatores Desencadeantes / Agravantes das Epistaxes
⇒ Ações:
<ul style="list-style-type: none">• Curvar-se para frente• Correr• Espirrar• Coçar o nariz• Assoar o nariz
⇒ Variações nos níveis de hormônios sexuais:
<ul style="list-style-type: none">• Puberdade• Menopausa (Cirúrgica ou Fisiológica)• Gravidez
⇒ Hábitos dietéticos:
<ul style="list-style-type: none">• Alcool•
⇒ Medicamentos:
<ul style="list-style-type: none">• AINE's• Anti-coagulantes• Anti-agregantes plaquetários
⇒ Outros fatores:
<ul style="list-style-type: none">• Estresse psicológico• Mudanças de temperatura• Umidade do ar• Associação com rinite alérgica

É comum o desenvolvimento de anemia crônica nestes pacientes, com níveis de ferro sérico e ferritina baixos e transferrina alta.

⇒ *Tratamento da Epistaxe na THH*

Existem diversas possibilidades terapêuticas para o controle da epistaxe em pacientes portadores de THH, porém nenhuma até agora mostrou-se curativa. O objetivo do tratamento nestes pacientes tem sido reduzir a frequência e severidade das crises pelo maior período de tempo possível. Por isso, o primeiro passo para um tratamento bem sucedido é sempre o esclarecimento do paciente da condição crônica de sua doença. Este deve ser apresentado às opções terapêuticas, bem como as suas vantagens e desvantagens.

É importante notar que o tipo de abordagem escolhida dependerá não só das peculiaridades clínicas de cada caso (sexo, idade, comorbidades, localização das telangiectasias, intensidade e frequência das epistaxes, etc) como também do impacto subjetivo da epistaxe na vida de cada portador da síndrome. Na maioria dos casos, as epistaxes não representam risco de vida para os pacientes com THH, o que nos levaria a concluir, em uma análise superficial, que um tratamento mais invasivo deveria ser evitado a todo custo. Não obstante, os sangramentos nasais, mesmo quando de intensidade leve ou moderada, têm um profundo impacto na vida social, familiar e laborativa dos portadores da síndrome. A completa imprevisibilidade das crises (que muitas vezes interrompem uma festa, um jantar, uma aula, uma reunião de negócios ou ainda um encontro amoroso), aliada à sensação de impotência em controlar ou prevenir o sangramento geram grande ansiedade e frustração nos pacientes, podendo levar à depressão e desvios de personalidade. Nas palavras de um dos pacientes de Osler, perpetuadas pelo autor: “Eu tenho o hábito de sangrar até a morte todos os dias da minha vida”. Em um estudo retrospectivo com 68 pacientes portadores da síndrome, 28% dos pacientes consideraram que os sangramentos tinham pouco ou nenhum impacto sobre suas vidas, 54% declararam que as epistaxes incomodavam mas não eram proibitivas para o trabalho ou atividades diárias gerais; e 18% descreveram as crises como incapacitantes, independente da gravidade objetiva das mesmas.

Desta forma, é preciso também individualizar o tratamento de acordo com a influência subjetiva da doença na vida de cada paciente, ponderando o risco/benefício de uma terapêutica mais ou menos invasiva.

Não há até a presente data nenhum ensaio clínico randomizado comparando as diferentes formas de tratamento. São obstáculos para a realização destes estudos as casuísticas reduzidas (devido à baixa frequência da doença na população) e a falta de parâmetros bem estabelecidos para classificar a severidade das epistaxes e o sucesso do tratamento.

Formas de Tratamento da Epistaxe na THH	
Medidas Locais:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Tamponamento ⇒ Estrogênio tópico
Medicamentos Sistêmicos:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Estrogênio ⇒ Ácido Aminocapróico
Controle Vascular:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Ligadura arterial ⇒ Embolização
Cauterização:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Elétrica ⇒ Química
Cirurgia a Laser:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ CO₂ ⇒ Nd-YAG ⇒ Argônio ⇒ KTP ⇒ Pulse dye
Cirurgias:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Dermoseptoplastia ⇒ Retalho miocutâneo ⇒ Retalho microvascular livre ⇒ Enxerto de tecido epitelial cultivado ⇒ Fechamento das narinas (Cirurgia de Young)
Radioterapia:	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Radiação ⇒ Braquiterapia

Medidas mais exóticas sem fundamentação teórica ou resultados consistentes, tais como o uso de veneno de cobra, infiltração com vitamina K ou ainda injeção intramuscular de leite de vaca já foram descritas na literatura, mas só valem a pena ser citadas a título de curiosidade.

A) Tamponamento

Em geral, medidas locais não invasivas, tais como pressão local e tamponamento devem ser usadas apenas na fase aguda da epistaxe, pois elas não provaram apresentar qualquer benefício a longo prazo (Byahatti, 1997). O tamponamento deve sempre ser feito com material absorvível ou com balão. Materiais que requerem remoção posterior, tais como gazes ou tamponamento em dedo de luva, causarão invariavelmente sangramento na retirada, devido ao atrito sobre as telangiectasias.

Em 1949, Christian publicou o caso de um paciente acompanhado conjuntamente com Osler que apresentava um quadro sugestivo de THH com acometimento hepático e epistaxes freqüentes. O paciente criara uma espécie de bolsa tubular de borracha que colocava no nariz e à qual ele adaptou um tubo que ia até sua boca. Toda vez que sangrava, ele inflava a borracha assoprando pelo tubo e fechava a saída do ar com os dentes. Dessa forma bloqueava o sangramento por meio de um engenhoso tamponamento anterior até controlar a epistaxe. Neste caso, o próprio paciente chegou à conclusão que o tamponamento por meio de balão é uma das melhores opções quando alguma medida local de controle se faz inevitável.

É sempre importante lembrar da necessidade de antibioticoterapia profilática durante a vigência do tamponamento.

B) Estrogênio

A estrogêniooterapia tem sido uma opção terapêutica bastante controversa. O estrogênio tem a propriedade de induzir uma metaplasia do epitélio respiratório do nariz (epitélio colunar ciliado) para um epitélio escamoso queratinizado. Com esta transformação, as telangiectasias estariam recobertas por uma camada mais espessa de células e com isso mais protegidas, prevenindo o trauma local direto e o atrito destas com o ar, diminuindo dessa forma o sangramento. Além dessa propriedade, investigações histológicas indicaram que o estrogênio também é capaz de aumentar a estabilidade do epitélio e do tecido conectivo perivascular, o que também contribuiria na prevenção de sangramentos. Schiff e Burn conseguiram demonstrar um aumento no conteúdo de mucopolissacarídeos tanto na parede das arteríolas quanto no tecido conectivo perivascular logo após a administração de estrogênio em hamsters, macacos e seres humanos normais. O estrogênio teria ainda ação a nível ultraestrutural: Menefee e colaboradores, com base em estudos de microscopia eletrônica de biópsias da mucosa nasal de 8 pacientes com THH antes e após a estrogêniooterapia, comprovaram um desaparecimento das lesões endoteliais após o uso do hormônio.

O estrogênio oral no tratamento da epistaxe em pacientes com THH foi proposto pela primeira vez por Koch e colaboradores ainda em 1952, e em seguida experimentado por Harrison no início da década de 70, que considerou os resultados satisfatórios em uma amostra de 60 pacientes em um estudo não controlado (Harrison, 1982). McCaffrey e colaboradores apresentaram em 1977 um estudo que revelava redução de 50% na freqüência de sangramentos nasais com o uso da droga em um seguimento de 6 meses (McCaffrey, 1977).

Entretanto, o único estudo duplo-cego randomizado sobre o assunto, conduzido por Vase e Lorenzen em 22 pacientes com THH, mostrou resultados semelhantes entre o estrogênio oral e placebo. Foi utilizado valerato de estradiol (Progynon®) na dose de 2 mg duas vezes ao dia continuamente para homens e em ciclos de 21 dias para mulheres em idade fértil. Eles não conseguiram comprovar redução da frequência e intensidade dos sangramentos entre o grupo usando estrogênio e o grupo controle, bem como não foi caracterizada metaplasia significativa (com base em estudo de biópsias dos lábios antes e após o tratamento em ambos os grupo).

Se a eficácia do estrogênio é controversa, os efeitos adversos são bem estabelecidos e incluem náuseas, ganho de peso, metrorragias, perda do libido, atrofia testicular, ginecomastia e doenças tromboembólicas. Dessa forma a aderência ao tratamento não costuma ser muito boa, principalmente em pacientes do sexo masculino devido aos efeitos feminilizantes da droga. Blackburn sugeriu que por esses motivos a estrogênio terapia estaria mais indicada para as mulheres no período pós-menopausa, quando os efeitos colaterais seriam menos notados. Aassar e colaboradores chamam ainda atenção para o fato que o aumento do risco de doenças tromboembólicas é especialmente grave nos pacientes que possuem malformações arterio-venosas pulmonares, pois aumentaria o risco de êmbolo paradoxal e acidente vascular encefálico. Dessa forma o autor propõe a investigação cuidadosa e a restrição do uso de hormônio na presença de lesões pulmonares.

Na tentativa de reduzir os efeitos colaterais do estrogênio, Richtsmeier e colaboradores propuseram um tratamento com estrogênio e progesterona combinados, baseados na comprovação da presença de receptores para ambos os hormônios nas telangiectasias de pele e mucosa dos pacientes com a síndrome, mas não nos mesmos tecidos de indivíduos normais. Os autores trataram 4 pacientes com acetato de megesterol e acetato de medroxiprogesterona com boa resposta (Richtsmeier, 1984). Em outro trabalho semelhante, Van Cutsem e colaboradores afirmam ainda que os efeitos da terapia combinada dura por meses após a interrupção do tratamento; e que pacientes com THH apresentando hemorragia digestiva também obtêm controle dos sangramentos com este esquema terapêutico (Van Custem, 1990).

Alguns autores advogam ainda o uso do estrogênio tópico (creme de estriol – Mestriol®, Ovestrion®), que teria menos efeitos colaterais com as mesmas vantagens de metaplasia local. No entanto, devido a alta absorção da droga, talvez não haja muita diferença nos níveis séricos em relação ao tratamento sistêmico e a aplicação na fossa nasal nem sempre é cômoda para o paciente.

C) Ácido Aminocapróico

O ácido aminocapróico é um potente inibidor do sistema fibrinolítico. Em doses baixas, ele bloqueia a conversão do plasminogênio em plasmina, que agiria como uma enzima com grande poder fibrinolítico. Administrado por via oral ou parenteral, o ácido aminocapróico provou-se eficaz no controle de sangramentos refratários de pacientes cirúrgicos e do trato genitourinário.

O seu uso na THH até o momento está limitado ao relato de 2 casos na literatura. Foram administradas inicialmente doses de 1,0~1,5 grama duas vezes ao dia, reduzida no intervalo de 1 mês para 1 grama uma vez ao dia, mantida continuamente por mais de 1 ano. Em ambos houve uma melhora significativa, tomando-se como parâmetro o aumento nos níveis séricos de hemoglobina e uma diminuição na frequência dos sangramentos nasais e gastrointestinais. O tempo de seguimento foi de 15 meses (Saba, 1994).

Efeitos colaterais da medicação incluem náusea, cãibras, diarreia, hipotensão, vertigem, sinusite, *rash* cutâneo, mialgia, fadiga, rabdomiólise, insuficiência renal e trombose arterial.

O uso do ácido aminocapróico na forma tópica também já foi utilizado para o controle de epistaxes com sucesso, mas não em pacientes com THH (Jash, 1973).

O ácido ciclocapróico também já foi utilizado, apresentando melhor tolerabilidade, porém com eficácia questionável. Ainda não há todavia um ensaio clínico controlado ou dados sobre possíveis efeitos colaterais do uso prolongado da medicação.

D) Ligadura Arterial

A ligadura arterial é um recurso antigo e ainda muito usado em alguns casos de epistaxe grave, principalmente em caráter de urgência. O procedimento é realizado sob anestesia geral, com o paciente minimamente estabilizado.

A decisão do vaso a ser ligado deve preferencialmente ser corroborada por uma arteriografia, principalmente para a ligadura da artéria maxilar interna. Em uma situação de emergência, pode-se realizar a ligadura sem estudo contrastado, partindo do princípio que os sangramentos da região superior da pirâmide nasal são em geral provenientes das artérias etimoidais e os sangramentos posteriores da artéria maxilar interna.

O acesso às artérias etimoidais é ganho através de uma incisão próxima ao epicanto medial. A região periorbital é retraída e os vasos são identificados ao longo da sutura frontoetmoidal. Os vasos podem ser ligados com clips ou cauterizados.

O acesso à artéria maxilar interna é obtido por meio de uma maxilectomia à Caldwell-Luc, seguida da remoção da parede posterior do seio maxilar. Em geral observa-se então múltiplos vasos no tecido adiposo, que são ramos da maxilar interna. Procede-se a ligadura destes vasos com hemoclips. As principais complicações são sensação de dormência na boca e sinusite.

Não havendo o controle desejado do sangramento após a ligadura da artéria maxilar interna ou na impossibilidade técnica de fazê-lo, pode-se optar pela ligadura da carótida externa. Entretanto trata-se de uma medida agressiva e sem garantias de sucesso, devido à extensa circulação colateral local.

Em pacientes com THH a ligadura arterial mostrou-se eficaz em reduzir o sangramento apenas a curto prazo e ipsilateral ao procedimento, sem exercer nenhum efeito sobre o lado contralateral. Alguns casos de epistaxe volumosa refratária ao tamponamento foram controlados, mas sem impacto na frequência e severidade das epistaxes a médio e longo prazo. Isso se deve à rápida formação de circulação colateral local.

Dessa forma o papel da ligadura arterial no controle da epistaxe de pacientes com THH reduz-se a situações de urgência em casos selecionados em que outros métodos falharam. O uso como procedimento eletivo mostrou-se ineficaz e está sendo abandonado. Além disso a ligadura impede o uso posterior de técnicas de embolização.

E) Embolização

A embolização em pacientes com THH foi utilizada em um número limitado de casos na literatura, com resultados excelentes a curto prazo porém desanimadores a longo prazo.

O procedimento tem início sempre como uma angiografia bilateral das artérias carótida interna e externa. Em seguida realiza-se o cateterismo seletivo das artérias que irrigam as fossas nasais, buscando observar pequenos focos de dilatação e estase do contraste que caracterizam as telangiectasias, ou ainda o extravasamento de contraste se na vigência de sangramento ativo. Uma vez identificadas as artérias que irrigam as telangiectasias, procede-se a embolização seletiva ou super-seletiva das mesmas. A completa oclusão dos ramos arteriais não é mandatória para um bom resultado, uma vez que a embolização desencadeia trombose local.

Na tentativa de minimizar as complicações, antes da injeção da substância embolizante injeta-se lidocaína. Qualquer déficit transitório neurológico ou visual que apareça com após a injeção de lidocaína pode tornar-se permanente com a embolização, que então não é feita naquele ponto. Se esta medida não suscitar nenhum efeito colateral, assume-se que a

embolização é segura. Procede-se então com a injeção de uma solução de partículas de álcool polivinil com contraste iodado, até que o vaso não se opacifique mais com o contraste.

São vantagens da embolização o fato de se poder repetir o procedimento se necessário e a possibilidade de futuramente realizar outras técnicas mais invasivas tais como a ligadura arterial.

Em um trabalho que avaliou 108 pacientes com epistaxes de diversas etiologias tratadas com embolização, incluindo 16 casos de epistaxes graves em pacientes com THH, Elden e colaboradores obtiveram sucesso a curto prazo em 100% dos casos. A longo prazo, entretanto, apenas 25% dos pacientes com THH mantiveram-se com os sangramentos controlados, um resultado muito ruim comparado aos 90% de sucesso das embolizações no controle das epistaxes de todas as outras etiologias (tempo médio de *follow up* de 2 anos e 4 meses). Os autores destacam ainda que os resultados para os portadores de THH foram igualmente insatisfatórios tanto nas embolizações realizadas em caráter de urgência (30% de sucesso a longo prazo) quanto nas eletivas (17% de sucesso a longo prazo). Acredita-se que o resultado ruim a longo prazo seja pelo ressurgimento das telangiectasias a partir da circulação colateral. Além de transitório, o ressurgimento dos sangramentos pode ser súbito e intenso. Kendall e colaboradores apresentaram o caso de um paciente que manteve-se 2 meses sem epistaxes após uma microembolização para em seguida apresentar sangramento profuso que levou-o ao óbito (Kendall, 1977).

Os riscos da embolização incluem ainda dor facial crônica, edema facial, necrose da pele, hematomas no local de punção arterial, oclusão da artéria retiniana e acidentes vasculares encefálicos.

F) Radioterapia / Braquiterapia

A radioterapia como opção terapêutica no controle da epistaxe da THH foi aventada na década de 50 nos trabalhos de Stewart e Sammon. Ela era aventada para casos graves, em especial na falha do tratamento cirúrgico. Tinha como inconvenientes a necrose local, perfuração septal e o risco de malignização. Até o início da década de 70 alguns autores ainda defendiam a radioterapia como uma opção válida. No entanto este método está caindo em desuso por apresentar resultados pouco convincentes e muitos riscos ao paciente.

O uso da radiação na THH, entretanto, ainda é discutido na forma de braquiterapia. Em 1993, Pohar e colaboradores apresentaram uma casuística de 43 pacientes com a síndrome tratados com braquiterapia (Pohar, 1993). Foram inseridos cateteres com Irídio¹⁹². As doses de radiação variaram entre 0,16 e 0,63 Gy/h, sendo calculadas por densitometria

computadorizada de modo a cobrir toda a mucosa. O tempo de recorrência de epistaxes significativas com o tratamento foi de 6 meses a 14 anos, com média de 24 meses. A única complicação relatada foi a perfuração septal em 4 casos. Não existem muitas outras publicações sobre o assunto e a braquiterapia permanece como uma modalidade de tratamento que necessita de maiores pesquisas.

G) Cirurgia a Laser

O princípio da laserterapia é a coagulação das telangiectasias através da absorção da energia canalizada no raio pelos vasos displásicos.

Vários tipos de laser já foram utilizados no tratamento das epistaxes de pacientes com THH, permitindo um bom controle na frequência e intensidade dos sangramentos, em particular nos casos menos graves. Nenhum tipo, no entanto, mostrou-se curativo.

Ainda não há consenso quanto ao laser mais eficaz, principalmente devido à falta de critérios objetivos que definam o que é um tratamento bem sucedido e de estudos comparativos com uma casuística maior. O conhecimento das propriedades de cada tipo de laser, entretanto, é fundamental para que se compreenda melhor seus mecanismos de ação e suas peculiaridades no tratamento.

Laser	Comp. de onda - nm	Espectro de Onda	Área Alvo Potência Penetração	Vantagens	Desvantagens
CO ₂	10600	Infravermelho	0,4~0,8 mm 1~2 Watts 0,8~1,4 cm	- Muito difundido, portanto mais testado e mais disponível para uso.	- Corta e vaporiza o tecido mais do que coagula, propiciando sangramentos. - Uma vez sangrando, a sessão tem de ser interrompida. - Age em grande profundidade, aumentando as chances de perfuração septal. - Não permite acesso a telangiectasias mais posteriores.
Nd:YAG	1064	Infravermelho	2,5 mm 7~8 Watts 4~6 mm	- Maior poder de penetração. - Cria área de fibrose 3~4 vezes mais profunda que o Laser de Argônio, o que o tornaria mais eficaz para cauterizar vasos submucosos	- Maior risco de sangramento devido a maior poder de penetração. - Menor controle sobre o grau de penetração, maior risco de perfuração septal.
Argônio	488~514	Visível (Azul-esverdeado)	1 mm ~ 2 cm 2 ~ 2,5 Watts 1 ~ 2 mm	- Fácil acesso a regiões posteriores.	- Funciona melhor para telangiectasias de tamanho pequeno ou médio, com resultado pior nas grandes. - Pode-se aplicar o laser em ambos os lados em uma mesma sessão, mas a possibilidade de perfuração não está afastada.
KTP	532	Visível (Verde-esmeralda)	0,8 ~ 2 mm 4 ~ 6 Watts 0,3 ~ 2 mm	- Permite acesso a regiões posteriores. - Rápida cicatrização, com poucas crostas.	- Menos difundido, poucos dados.
Pulse Dye	585	Visível	5 mm 7 J/cm ² ~ 1 mm	- Não necessita de anestésico local. - Ambos os lados podem ser tratados ao mesmo tempo sem risco de perfuração.	- Só permite acesso a telangiectasias anteriores - Os trabalhos de maiores casuísticas não apresentam resultados tão animadores, mas alguns autores garantem que com um número maior de sessões o resultado é bom.

Ben-Bassat e colaboradores são creditados como os primeiros a utilizarem o laser no tratamento da THH, em 1978. Eles utilizaram o laser de CO₂. Apesar de dados com taxas de sucesso muito variáveis, parece haver um certo consenso atualmente na literatura que o laser

de CO₂ é o que apresenta os piores resultados dentre todos os tipos. A explicação para esse fato está em suas características físicas. Por agir sobre uma área muito reduzida a cada aplicação, o laser de CO₂ tem como ação principal o corte e a vaporização do tecido, ao invés da coagulação. Seu comprimento de onda de 10.600 nm (mesmo utilizado a uma potência baixa de 1~2 W), propicia uma penetração profunda no tecido aplicado. Além disso sua ação é sobre o tecido como um todo, não havendo pico de absorção da energia pelos vasos sanguíneos, aumentando assim os riscos de sangramento. E uma vez deflagrado sangramento a sessão tem de ser interrompida, pois o laser só pode ser aplicado sobre uma superfície seca. Devido à estrutura do aparelho, em alguns modelos o acesso do feixe de laser às porções mais posteriores do septo fica muito dificultado. Mesmo assim trata-se de um laser bastante difundido e mais disponível em centros menores por servir a vários propósitos, de modo que quando disponível não deve ser descartado como opção terapêutica.

O laser de Potássio-Titanil-Fosfato (KTP Laser ou KTP/532) é um laser no estado sólido que produz um feixe com comprimento de onda de 532 nm, dentro do espectro visível para o olho humano e de coloração verde-esmeralda. Sua utilização no tratamento de telangiectasias foi descrita primeiramente por Levine, em 1989. O KTP é ligeiramente melhor absorvido pela hemoglobina que o laser de argônio. A técnica de aplicação usa uma potência de aproximadamente 4 a 6 watt. Sua área de dispersão é intermediária entre o laser CO₂ e o ND:YAG laser. A cada aplicação do feixe de laser, este age sobre um campo com o diâmetro entre 0,8 e 2,0 mm. Como o laser de CO₂ age sobre uma área muito menor, ele é considerado basicamente um laser que corta e evapora o tecido, ao contrário do Nd:YAG laser que dispersa sua ação sobre uma área bem maior e por isso é considerado um laser basicamente coagulante. Já o KTP laser tem propriedades intermediárias.

Um cabo de fibra ótica de quartzo de 600 µm pode ser adaptado ao aparelho para viabilizar o acesso do feixe a regiões mais posteriores da fossa nasal. A visão da região a ser coagulada pode ser obtida por meio de microscópio ou ótica. A ponta do cabo que emite o feixe de laser deve ser mantida a uma distância de aproximadamente 1 cm da região alvo. Deve-se proceder um movimento circular durante a ablação, começando da periferia em direção ao centro da lesão. Essa técnica diminui o risco de “perfuração” inadvertida da telangectasia, lesando o tecido normal subjacente. Em sua casuística com 11 pacientes tratados com KTP laser, Levine e colaboradores obtiveram uma melhora na frequência e intensidade das epistaxes em todos os casos (seguimento de 3 a 16 meses). Siegel e colaboradores apresentaram uma casuística de 16 pacientes submetidos a ablação das

telangiectasias nasais com KTP laser que não necessitaram de nenhum outro tipo de intervenção por um período médio de 11,7 meses.

O Argônio, assim como o KTP, está no espectro de ondas visíveis para o olho humano e é absorvido por tecidos pigmentados. O laser de Argônio tem comprimento de onda variando de 488 a 514 nm, de coloração azul-esverdeada. O foco de ação do feixe de laser vai de 1 mm a 2 cm e a energia ideal para o procedimento varia de 2 a 2,5 W, em pulsos com intervalos de 0,2 segundos. Seu poder de penetração é de 1 a 2 mm de profundidade. O trabalho com a maior casuística no uso do laser de Argônio em pacientes com THH obteve redução de 80% na frequência das epistaxes a curto prazo (menos de 1 ano) porém com redução a longo prazo de apenas 36%. Os pacientes necessitam de anestesia tópica com vasoconstritor para o procedimento. O feixe pode ser transmitido por uma fibra de quartzo, o que viabiliza o acesso a lesões mais posteriores da mucosa nasal.

Parkin e Dixon (Parkin, 1985) apresentaram 21 casos submetidos à coagulação com laser argônio em que obtiveram resultados considerados por eles positivos em 20 pacientes. O resultado costuma ser melhor na coagulação de telangiectasias de tamanho pequeno a médio. O laser pode ser aplicado em ambos os lados em uma mesma sessão, mas a possibilidade de perfuração septal não está afastada. Em geral uma a duas sessões são suficientes para resultados positivos, podendo-se optar por repetir o procedimento regularmente em intervalos maiores (anualmente, por exemplo).

O laser de Neodímio-YAG (Nd:YAG) está na zona de infra-vermelho. Ele é menos absorvido por tecidos pigmentados e assim tem um maior poder de penetração no tecido que o Argônio e o KTP, atuando em até 6 mm de profundidade. A zona de inflamação e fibrose do Nd:YAG é 3~4 vezes mais profunda que a do laser de Argônio, com uma área de alvo de 2,5mm de diâmetro (geralmente configurado para uma potência de 7 a 8 W, no modo de pulso contínuo). Essa propriedade o faz mais adequado para agir no plexo de vasos submucosos onde se encontram as telangiectasias nasais. O laser de Nd:YAG atravessaria o sangue e agiria diretamente sobre a parede dos vasos displásicos. Por outro lado, sua ação mais profunda o torna mais propício a lesar o septo, evoluindo com necrose e perfuração. A técnica de aplicação é semelhante a do KTP Laser. Os primeiros autores a descreverem o uso do Nd:YAG laser na THH foram Shapsay e Oliver em 1984, quando relataram um resultado positivo em 5 de 6 pacientes tratados, com um seguimento que variou de 6 a 9 meses. Três anos mais tarde foi a vez de Kruger e colaboradores apresentarem uma casuística de 19 pacientes tratados com o Nd:YAG laser. Em um *follow up* de 4 anos, os autores não tiveram nenhuma complicação do procedimento, com melhora do quadro em 16 pacientes. Justamente

nos 3 pacientes com epistaxes mais severas não foi notada melhora significativa. Em 1988, Illum e Bjerring obtiveram resultados positivos em 8 de 11 pacientes. Byahatti e colaboradores (1997) também notaram os piores resultados nos pacientes com doença mais grave (dos 3 pacientes com epistaxes graves, 2 não apresentaram melhora com o tratamento; ao passo que dos 17 pacientes com doença leve ou moderada, 15 obtiveram resultados bons ou excelentes).



Telangiectasias de corneto inferior antes e depois da coagulação com IAG laser. Ao lado o aparelho que permite alcance das telangiectasias mais posteriores.

Em um estudo comparativo de Siegel e colaboradores que mediu a eficácia de cada modalidade de Laser pelo intervalo entre as sessões, o Laser Nd:YAG parece ser o mais eficaz, com um período médio de controle entre as sessões de 16,3 meses, seguido do KTP com 11,7 meses e por último o CO₂ com 4,5 meses. Parker e Dixon também apontam o laser Nd:YAG como mais eficaz.

O Pulse Dye Laser (PDL) tem um comprimento de onda de 585 nm com uma área alvo de 5 mm de diâmetro. A densidade da energia produzida pelo laser deve ser configurada para 7J/cm². A duração do pulso é de 450 microsegundos. Não há necessidade do uso de anestésico tópico. Os pacientes referem apenas uma rápida “picada” a cada pulso do laser. Também não há dor após o procedimento. Cada telangiectasia deve receber de 1 a 3 pulsos para permitir uma coagulação eficaz, que pode ser notada através do enegrecimento da lesão. Ambos os lados do septo podem ser tratados em uma mesma sessão sem risco de perfuração. O sangramento em geral obriga a interrupção do procedimento uma vez que não é possível controlá-lo com o laser. Também não é possível até o momento acessar as porções posteriores das fossas nasais com o aparelho.

O pico de absorção da oxihemoglobina é no comprimento de onda de 577 nm. No entanto, foi demonstrado em pesquisas experimentais subsequentes que o comprimento de onda “ideal” para a absorção pelos vasos sanguíneos seria o de 585 nm. Análises em modelos calculados por computador determinaram os valores de energia necessária e intervalo dos pulsos. Porém, mesmo utilizando esses valores “ideais”, os resultados com o PDL não têm sido tão bons quanto os de outros tipos de laser como o Argônio e o Nd-Yag, já tendo até sido taxado de ineficaz (Haye, 1992). Seus adeptos argumentam, no entanto, que isto se deve

ao fato de serem necessárias um mínimo de 3 sessões para se obter um resultado positivo (em média 6 sessões), além da casuística ainda ser reduzida. O intervalo entre as sessões deve ser no mínimo de 8 semanas (Harries, 1997).

Os instrumentos utilizados durante um procedimento com laser de qualquer tipo, tais como espéculos nasais e pinças baionetas, devem ser de aço ebonizado. De um modo geral ambas as fossas nasais podem ser coaguladas em um mesmo procedimento, com maior ou menor risco de perfuração de acordo com o laser utilizado. Também de forma geral, o sangramento leva à interrupção da sessão. Aliás a remoção de crostas *antes* do procedimento, a fim de permitir o exame da fossa nasal e identificar as telangiectasias a serem cauterizadas, não raramente leva a sangramento profuso que inviabiliza o procedimento. Desse modo, a preparação do paciente de modo a permitir a visão da mucosa nasal pode ser bastante trabalhosa e deve ser levada em conta para minimizar tentativas frustradas.

Vários autores utilizam tamponamentos absorvíveis após o procedimento. As sessões com laser podem ser realizadas a nível ambulatorial, não necessitando da internação do paciente. Outra vantagem do uso do laser é a possibilidade de associação com outras opções terapêuticas. Pacientes já submetidos à septodermoplastia podem beneficiar-se de uma posterior coagulação a laser, assim como pacientes já submetidos ao laser não deixam de ser candidatos a futuros procedimentos cirúrgicos. Siegel e colaboradores relataram o controle das epistaxes com sessões de laser de 2 pacientes já submetidos à septodermoplastia.

Tecnologia de Ponta: O plasma de Argônio

Trata-se de uma nova opção para hemostasia utilizada com sucesso em cirurgias abertas do trato gastrointestinal e da árvore traqueobrônquica que agora chega às mãos do otorrinolaringologista. O plasma de argônio consiste em uma corrente elétrica de alta frequência através do gás argônio ionizado (plasma), que passa da ponta do aplicador à superfície do tecido sem contato direto. O efeito coagulante é mais intenso na região do tecido de maior condutância elétrica. Dessa forma é possível tratar até mesmo lesões com sangramento ativo. Além disso, a penetração da corrente é pequena (1~2 mm), diminuindo o risco de lesão à cartilagem septal. Não se observa carbonização ou vaporização do tecido e os resultados preliminares têm sido bastante promissores.

H) Septodermoplastia

A septodermoplastia (ou dermoseptoplastia ou ainda simplesmente dermoplastia) é o atual padrão-ouro para o tratamento da epistaxe em pacientes com THH, por apresentar os melhores resultados a longo prazo, principalmente nos casos de epistaxe grave.

A cirurgia foi primeiro descrita por Saunders, em 1960 (Saunders, 1960). Desde então vários autores propuseram modificações à técnica original, de modo que atualmente existem inúmeras pequenas variações na forma de executar o procedimento, embora o princípio da cirurgia mantenha-se o mesmo.

O princípio da septodermoplastia é o de que as telangiectasias nasais sangram por estarem muito expostas a traumas locais e ao atrito com o ar. A mucosa nasal, com seu epitélio respiratório ciliado, não oferece proteção adequada às angiодisplasias, que se rompem com facilidade. Uma vez “protegidas”, ou seja, recobertas por um enxerto, elas estariam menos vulneráveis a rupturas traumáticas e com isso sangrariam menos.

A cirurgia consiste na remoção da mucosa comprometida (em geral a mucosa do septo) com uma cureta, seguida da cobertura da área cruenta com um enxerto. A intenção da substituição da mucosa pelo enxerto não é a de eliminar as telangiectasias, pois sabe-se que elas ressurgirão na região curetada, mas sim recobrir as lesões com um tecido mais resistente que diminua a chance de injúria e impeça dessa forma o sangramento.

A área de mucosa a ser curetada depende da distribuição das telangiectasias, podendo estar restrita ao septo ou ainda incluir o assoalho da fossa nasal e os cornetos. É importante planejar o quanto de mucosa será retirado antes do procedimento, para adequar a retirada do enxerto ao tamanho da área a ser recoberta (pode-se optar por diferentes regiões doadoras do enxerto de acordo com a necessidade de um enxerto maior ou menor). Da mesma forma, a localização e extensão da mucosa a ser curetada pode determinar a necessidade de um acesso que permita uma visão mais ampla da fossa nasal. A rinotomia lateral na septodermoplastia como forma de se obter um campo amplo para uma curetagem mais eficiente foi descrita por Whicker and Lake em 1972 e é preferida por alguns autores (Whicker, 1972). Muitos entretanto ainda realizam a curetagem por via endonasal (através do vestíbulo nasal com o auxílio de espéculos). Outros preferem rebater a cartilagem alar. Seja qual for o acesso, a curetagem deve ser sempre cuidadosa e delicada. É fundamental preservar o pericôndrio para manter o suprimento sanguíneo ao enxerto e evitar necrose ou perfuração septal.

Depois de recobrir a região cruenta com o enxerto, sutura-se sua borda anterior à fossa nasal com fio absorvível (alguns autores suturam também as bordas posteriores) e coloca-se um tampão anterior em dedo de luva. O tampão é mantido em geral por um período de 7 a 14

dias, para garantir a aderência do enxerto (embora alguns trabalhos descrevam a retirada com 3~4 dias). Outra forma de acomodar o enxerto é envolvê-lo no tampão em dedo de luva e posicionar ambos ao mesmo tempo, para então suturar as bordas anteriores do enxerto na fossa nasal. É importante lembrar a necessidade da antibioticoterapia profilática para sinusite enquanto for mantido o tamponamento.

Na casuística de Saunders, o criador do procedimento com mais de 100 pacientes com THH submetidos a septodermoplastia, houve um decréscimo significativo na frequência e intensidade das epistaxes em 75% dos casos. A média de sucesso na literatura em geral é um pouco menor, ficando em torno dos 65% (Ulso, 1983). O procedimento diminui a frequência e severidade dos sangramentos por mais de 6 meses de acompanhamento, além de aumentar os níveis de hemoglobina sérica. Vale ressaltar que mesmo nos pacientes em que o procedimento foi considerado como bem sucedido não houve cura, mas sim redução no número e severidade das epistaxes. A média de tempo em que estes pacientes permaneceram sem procurar um atendimento médico de urgência devido a sangramento é de 1 a 2 anos.

A septodermoplastia é o procedimento com melhores resultados, mas é também o tratamento de maior morbidade de todos. As desvantagens da cirurgia, além da possibilidade de insucesso, são a formação frequente de crostas e a obstrução nasal (devido à descamação da pele do enxerto). O surgimento de odor desagradável pode ser outra seqüela incômoda e difícil de contornar.

Os fracassos com a septodermoplastia costumam ser secundários à cobertura inadequada da região curetada pelo enxerto, seja pela colocação de um enxerto curto demais, pelo posicionamento incorreto do mesmo ou ainda pelo encurtamento do enxerto ao longo do tempo, descobrindo as telangiectasias. Em alguns casos, pode ocorrer o crescimento das angiодisplasias *através* do enxerto, atingindo novamente a superfície interna das fossas nasais e levando à recidiva dos sangramentos.

A reoperação da septodermoplastia é possível e está indicada em alguns casos, principalmente naqueles em que a falta de enxerto sobre as telangiectasias parece ser a causa do insucesso. Alguns pacientes só apresentaram resultados positivos após o segundo procedimento. Outros procedimentos tais como coagulação a laser e embolizações podem ser utilizados em conjunto ou após a septodermoplastia. A rigor, ambas as fossas nasais podem ser operadas em um único tempo cirúrgico, mas alguns autores preferem realizar o procedimento em dois tempos separados (com intervalo mínimo de 6 semanas) para diminuir o risco de perfuração septal. A realização da septodermoplastia unilateral também é uma opção para os casos em que os sangramentos severos têm sempre origem em um mesmo lado.

Nos casos de pacientes com perfuração septal, as casuísticas revelam que a cirurgia pode ou não obter o fechamento da perfuração, sem relação direta com a melhora dos sintomas.

A escolha da região doadora e do material do enxerto são duas questões que merecem destaque. O enxerto mais comumente utilizado é a pele obtida por meio de dermátomo (*split-skin graft*). As regiões doadoras mais comuns são a região glútea ou face interna das coxas. Estas são regiões doadoras amplamente difundidas na cirurgia plástica. A utilização de enxerto de pele nas fossas nasais, no entanto, traz alguns problemas no pós-operatório, pois o epitélio queratinizado sofre constante descamação que causa obstrução nasal freqüente e odor fétido, obrigando os pacientes a lavar as fossas nasais com solução salina várias vezes ao dia. Drettner & Svensson (1983), baseados em um seguimento de 13 pacientes operados, argumentam que esses sintomas são mais incômodos nos primeiros 6 meses mas tendem a diminuir com o tempo. Além disso, alguns autores criticam o *split-skin graft* por ser fino demais e não oferecer proteção suficiente que compense o procedimento.

Siegel e colaboradores (Siegel, 1991) relataram um melhor resultado com enxertos de mucosa jugal (média de 24,4 meses sem necessidade de reintervenção em 5 pacientes) em relação aos enxertos de pele de região glútea e face interna da coxa (12,3 meses sem reintervenção em 7 pacientes). Outra vantagem da mucosa jugal é evitar a descamação, odor fétido e obstrução nasal que comumente acompanha o enxerto de pele, além de apresentar uma espessura ligeiramente maior. Por outro lado, o enxerto de pele permite a obtenção de uma quantidade maior de tecido, o que por vezes é necessário para recobrir todas as telangiectasias.

Para reduzir os efeitos desfavoráveis do enxerto de pele, Laurian e colaboradores utilizaram enxertos de tecido amniótico (Laurian, 1972). Apesar da casuística reduzida, o resultado parece ser promissor, pois o tecido não ocasiona odor fétido ou descamação, levando à melhora importante da obstrução nasal. Todavia o enxerto de tecido amniótico é caro e em teoria aumenta os riscos de infecção local. Além do uso como enxerto propriamente dito, o tecido amniótico também pode ser utilizado como excelente hemostático durante a cirurgia, que tende a ser bastante sangrante. Devido às suas propriedades anti-fibrinolíticas, a colocação do tecido amniótico sobre a superfície sangrante por alguns minutos propicia um rápido controle do sangramento. Um resultado semelhante pode ser obtido com pó de colágeno.

Aliás, não só a septodermoplastia como todos os procedimentos cirúrgicos que serão descritos a seguir que envolvem a curetagem da mucosa nasal são muito sangrantes e necessitam via de regra de transfusão sanguínea. A perda sanguínea média é de 2 a 4 litros,

sendo em geral maior para as cirurgia com acesso externo e com uso de retalhos. Cada paciente recebe uma média de 5 unidades de concentrado de hemácias por cirurgia. Outros artifícios utilizados para diminuir o sangramento per-operatório são o uso de gazes umedecidas em solução de cocaína a 5% por 10 minutos antes do início da cirurgia e a infiltração da mucosa com solução de adrenalina a uma concentração de 1:80.000.

Em geral o sangramento profuso per-operatório cede sem maiores dificuldades após o posicionamento do enxerto e tamponamento.

1) Retalhos Cutâneos, Miocutâneos e Microvasculares

Com base no mesmo princípio da dermoseptoplastia, porém visando criar uma cobertura mais substancial sobre as telangiectasias, foi descrito o uso de retalhos faciais na cobertura das regiões curetadas. Laurian e colaboradores apresentaram em 1984 um trabalho com 7 pacientes com THH submetidos a cirurgias com vários tipos de retalhos faciais cutâneos e miocutâneos. Strauss e colaboradores também relataram no ano seguinte bons resultados com as mesmas técnicas.

Os retalhos miocutâneos e cutâneos mais utilizados são os da região frontal e nasolabial. O retalho nasolabial pode ser levantado de um único lado ou simetricamente de ambos os lados, em tamanho suficiente para recobrir o assoalho e parede lateral das fossas nasais. Para os casos de retalho unilateral, é necessário criar uma passagem através do septo até a fossa nasal contralateral (em alguns casos pode ser utilizada a própria perfuração septal que muitos destes pacientes já apresentam). Alguns autores descrevem a interdigitação dos retalhos de cada lado no assoalho da fossa nasal. Cada retalho deve ter de 7 a 9 cm de comprimento por 1,5 a 2 cm de largura. A região doadora do retalho é facilmente reparada através de um *lifting* invertido da pele da face seguido de sutura primária.

Já o retalho de região frontal é geralmente obtido da região mediana. O retalho miocutâneo leva a vascularização das artérias supratrocleares. Ele é rodado 180° e é então disposto sobre o septo previamente curetado. O fechamento da região doadora é feito com sutura primária, com resultados estéticos regulares. Na impossibilidade de fechamento primário, é preferível permitir a cicatrização por segunda intenção da região doadora, pois a aparência final será superior do que a obtida com o uso de um outro enxerto de pele sobre o local.

Ao contrário da septodermoplastia em que a curetagem pode ser feita sem necessidade de rinotomia, as técnicas com retalhos geralmente necessitam de uma exposição maior da

fossa nasal e portanto incluem um acesso lateral, por vezes até necessitando de rinotomia bilateral.

Essas técnicas apresentam como vantagem teórica uma cobertura maior e mais espessa sobre o tecido doente, diminuindo dessa forma as chances de deixar áreas doentes descobertas ou das lesões conseguirem crescer através do retalho que as cobre. Todos esses retalhos já foram utilizados com sucesso, mas estão reservados aos casos mais graves. As desvantagens incluem a cicatriz facial no local de que se obtém o retalho e a descamação epitelial intranasal, que leva à obstrução nasal e causa odor desagradável, além de requerer lavagens diárias das fossas nasais com soro fisiológico, como já havia sido mencionado. Na falta de retalho para recobrir toda a região curetada, pode-se lançar mão do enxerto de *split skin* para cobrir o restante.

Utilizando uma técnica complexa, Bridger & Baldwin descreveram em 1990 o uso de um enxerto microvascular retirado da face interna de antebraço para recobrir as fossas nasais de um paciente de 69 anos com THH e epistaxes severas. Foi feito um acesso por rinotomia lateral com uma incisão que se estendia do epicanto medial até a borda do filtro. Todo o nariz foi então mobilizado e rodado para o lado contralateral. Uma faixa do dorso e cauda do septo foi incisada e rodada junto com a pirâmide nasal. Em seguida é feita a ressecção completa de todos os cornetos a partir do plano subperiosteal. De cada lado o ducto do canal nasolacrimal foi identificado e preservado. Todo o septo nasal ósseo e cartilaginoso também foi retirado, a exceção da pequena faixa que foi rebatida com a rinotomia. Ao final da ressecção, sobra apenas a estrutura óssea do assoalho e paredes laterais de ambas as fossas nasais. Em seguida foi dissecado o enxerto fasciocutâneo do antebraço baseado na artéria radial com sua drenagem venosa. Individualiza-se um longo pedículo vascular que acompanha o enxerto. Prossegue-se com uma incisão sobre a borda da mandíbula onde se individualiza a artéria facial. Esta é então anastomosada ao pedículo vascular do enxerto, que por fim é levado a recobrir a fossa nasal passando por dentro do seio maxilar, cujas paredes medial e ântero-lateral são parcialmente removidas. No trabalho dos autores do procedimento, o resultado estético final foi bastante satisfatório e o paciente apresentou importante redução nas epistaxes, não necessitando mais de hemotransfusões, apesar de ser obrigado a realizar lavagens diárias das fossas nasais devido à obstrução nasal e odor fétido. O caso foi acompanhado por 18 meses, quando então o paciente morreu de causas não relacionadas à doença de base.

J) Enxerto de Tecido Epitelial Cultivado

Milton e colaboradores descreveram em 1993 uma técnica em que células são retiradas da mucosa jugal, cultivadas e depois reimplantadas na cavidade nasal, após curetagem da mucosa doente. O material para cultura é obtido através de uma biópsia da mucosa jugal de 5mm², sob anestesia local, e deve chegar ao laboratório para processamento em um prazo máximo de 4 horas. O tecido é então cultivado em uma placa de cultura de 25 cm², até ser preenchida toda a superfície do meio de cultura. Em seguida procede-se o repique do material em placas de 75 cm². Em um período de 3 semanas, estas placas já estão recobertas de tecido cultivado. Duas a três camadas de tecido das placas secundárias são necessárias para cada procedimento. Uma vez a placa de cultura estando confluenta (completamente coberta por tecido cultivado), o epitélio permanece estável e apropriado para o uso por até 5 dias.

A mucosa doente é curetada e o tecido cultivado, previamente preparado sobre uma gaze vaselinada é posicionado sobre as áreas cruentas. É feito um tamponamento que pode ser retirado com 48 horas, porém a gaze em contato com o enxerto deve ser mantida por no mínimo uma semana.

Os autores relataram sucesso no controle das epistaxes nos 3 pacientes submetidos a esta técnica, sendo que em 2 casos foram necessárias duas cirurgias. Esta técnica, apesar de cara e menos disponível por necessitar do cultivo de células, reúne as vantagens do enxerto de mucosa (evitando a descamação e odor fétido dos enxertos de pele) sem a desvantagem da escassez de material que limita o uso do enxerto de mucosa jugal.

L) Fechamento das Narinas (Cirurgia de Young)

A cirurgia de Young foi descrita pela primeira vez por Young e Taylor, em 1967, como um método de tratamento para rinite atrófica. Ela consiste em um procedimento relativamente simples em que se oblitera completamente as narinas com uma fina membrana de pele confeccionada a partir do vestíbulo nasal.

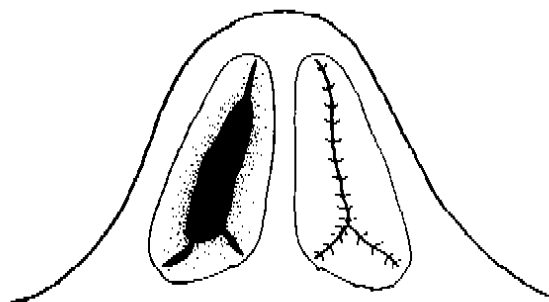
A primeira associação do procedimento com epistaxe surgiu em 1991, quando Brooker e Cinnamon relataram dois casos de sangramentos nasais auto-induzidos, um dos quais foi submetido à cirurgia de Young. O objetivo era que a membrana de pele servisse de barreira, impedindo que o paciente enfiasse o dedo no nariz e se ferisse. O resultado foi satisfatório.

A primeira descrição de fechamento das narinas para tratamento da THH foi feita em 1993 por Gluckman e Portugal, em um trabalho apresentado na Sociedade Triológica Americana. Eles relataram a cirurgia em 3 pacientes com THH e epistaxes severas, usando uma técnica modificada da cirurgia de Young. Os 3 pacientes já haviam sido submetidos a

diversos tratamentos anteriores sem sucesso, tais como ablação com laser Nd:YAG, septodermoplastia e estrogênio-terapia. O resultado da cirurgia foi desaparecimento completo das epistaxes em 100% dos casos, com um seguimento de cinco, sete e oito anos respectivamente. Estes casos foram publicados apenas em 1994, no mesmo ano da publicação de outros dois casos por Hosni e Innes.

O princípio do fechamento das narinas no tratamento da epistaxe na THH está fundamentado justamente na teoria de que é o atrito da passagem do ar sobre a mucosa doente das fossas nasais que causa o sangramento. Se não houver passagem de ar, não há injúria às telangiectasias e portanto não há sangramento. Daí o fechamento das narinas levar ao fim das epistaxes.

Quando Young e Taylor descreveram a cirurgia, não foram mencionados muitos detalhes da técnica cirúrgica. Apenas que retalhos de pele do vestíbulo nasal eram levantados em direção às narinas e suturados juntos. Na experiência dos autores, o sucesso da cirurgia depende inteiramente do completo fechamento das narinas. Uma descrição mais detalhada da técnica surgiu em trabalhos subseqüentes. Sob anestesia geral, infiltra-se o vestíbulo nasal com adrenalina 1:10.000. Realiza-se então uma incisão circunferencial completa na junção muco-cutânea do vestíbulo nasal (mais ou menos sobre a *plica nasi*). Em seguida divide-se o vestíbulo em três retalhos iguais, através de três incisões longitudinais, a partir da incisão circunferencial até a narina. Os retalhos são então levantados retrogradamente em direção à abertura nasal da forma mais atraumática possível. As telangiectasias na mucosa nasal não devem ser tocadas durante a dissecação para evitar sangramentos. Os retalhos têm de ser suficientemente dissecados de forma a permitir o completo fechamento da narina sem necessidade de tensão. A sutura dos retalhos é feita meticulosamente com pontos simples usando catgut 4-0. Ao final do procedimento utiliza-se um curativo com pomada de cloromicetina. O paciente deve ser instruído a evitar qualquer trauma local no período pós-operatório, em especial na primeira semana.



Esquema da técnica cirúrgica mostrando antes (narina direita) e depois da sutura (narina esquerda).
Cedido por Lund e Howard, © 1994

Algumas modificações à técnica original já foram tentadas. Gluckman e Portugal utilizaram dois retalhos, um cutâneo e outro mucoso, através de um acesso por alarotomia. Já Hosni e Innes optaram por um duplo retalho cutâneo em um de seus pacientes. Isto foi obtido através de uma incisão circunferencial dentro do vestíbulo nasal a 0,5 cm da junção cutâneo-mucosa. Faz-se então as 3 incisões longitudinais desde a junção cutâneo-mucosa até a narina, passando pela incisão circunferencial. Em seguida descolam-se os retalhos distais à incisão circunferencial criando uma membrana profunda. Prossegue-se com o descolamento dos retalhos proximais à incisão até as narinas, criando uma segunda membrana mais superficial igual à descrita originalmente por Young.

Os resultados da cirurgia são realmente surpreendentes. Em todos os casos em que se obteve o fechamento completo das narinas houve a remissão total dos sangramentos, o mais próximo que já se chegou de uma cura. Nos casos em que houve descência das suturas levando a formação de uma pequena abertura na narina houve uma melhora mas não desaparecimento das epistaxes, provando correta a observação de Young de que o sucesso do procedimento está diretamente relacionado ao fechamento completo das narinas. Hosni e Innes relataram um caso em que foi refeita uma pequena abertura na narina esquerda a pedido do paciente, pela qual pôde-se examinar nas consultas subseqüentes a fossa nasal com auxílio de um nasofibroscópio. As telangiectasias ainda estavam presentes na mucosa nasal, mostrando que o procedimento não tem efeito direto sobre elas, apenas impedindo o trauma do atrito com o ar.

Em casos em que o sangramento costuma ser mais freqüente de uma das fossas nasais pode-se optar pelo fechamento unilateral. No entanto o resultado não é satisfatório se houver perfuração septal. Na ausência de perfuração, todos os casos descritos de fechamento unilateral resultaram no fim do sangramento do lado fechado.

Em se tratando de um procedimento de certa forma radical, o fechamento das narinas costuma ser uma opção tardia no controle das epistaxes. A maioria dos pacientes que já foram submetidos à cirurgia já passaram por muitos outros tratamentos anteriores, incluindo septodermoplastias e cauterizações a laser. Foi observado que o resultado da cirurgia de Young levou à interrupção dos sangramentos independente dos tratamentos anteriores realizados.

As desvantagens da cirurgia são óbvias: o paciente precisa respirar pela boca permanentemente. As principais queixas são a de secura na boca e desconforto respiratório. Em alguns casos a tonsilectomia (que pode ser aventada inclusive antes da realização da cirurgia de Young) pode aliviar estes sintomas. Na experiência de Lund e Howard, estas

queixas tendem a diminuir em alguns meses de pós-operatório, quando os pacientes se acostumam à condição de respiradores bucais, ficando a maioria satisfeita com o resultado final. Não se observou complicações na dentição relacionadas à cirurgia.

Nos casos em que o procedimento foi revertido, os sangramentos ressurgiram, de modo que antes da cirurgia é importante esclarecer aos pacientes que o fechamento deve ser encarado como permanente, ou seja, que passarão o resto da vida respirando pela boca. Apesar de parecer um preço alto demais a se pagar pelo fim das epistaxes, em alguns casos paciente e especialista concordam tratar-se de uma opção plausível para o controle efetivo de uma condição muitas vezes grave e debilitante. Tanto que Lund e Howard relatam dois casos em que o procedimento foi realizado em apenas uma narina e os pacientes ficaram tão satisfeitos com os resultados que posteriormente pediram o fechamento da outra narina. A cirurgia foi realizada e ambos os pacientes encontram-se sem sangramentos e satisfeitos.

Além da resistência dos pacientes, a cirurgia de Young tem de vencer também o ceticismo e receio do próprio cirurgião. À primeira vista, o procedimento parece esdrúxulo e fadado ao desastre, pois não age sobre as telangiectasias que continuariam ali, presentes na mucosa nasal. E com o fechamento permanente das narinas, o que fazer quando o nariz sangrasse? Como tamponar um paciente sem abertura nasal? Como ao menos localizar o sangramento? Com todos os recursos disponíveis, já é bastante complicado controlar o sangramento nasal de um paciente com THH. O que dizer dos casos em que se está impossibilitado de acessar as fossas nasais?

Em resposta a estes questionamentos só resta afirmar com base nos fatos até o momento apurados que isto simplesmente não deve acontecer. Nenhum paciente em que se obteve fechamento completo das narinas voltou a apresentar epistaxes, com tempo de seguimento que já chega a mais de 10 anos em alguns casos. Vale lembrar que estes mesmos pacientes são justamente aqueles em que os sangramentos eram os mais severos, motivo inclusive que influenciou na decisão pela cirurgia de Young. Em todo caso, supõe-se que na eventualidade de sangramento profuso o procedimento poderia ser rapidamente revertido até mesmo ainda na sala de emergência sob anestesia local, permitindo então o tamponamento e outras manobras usuais de controle da epistaxe.

A tabela abaixo resume as publicações e resultados com a Cirurgia de Young no tratamento da epistaxe em pacientes com THH:

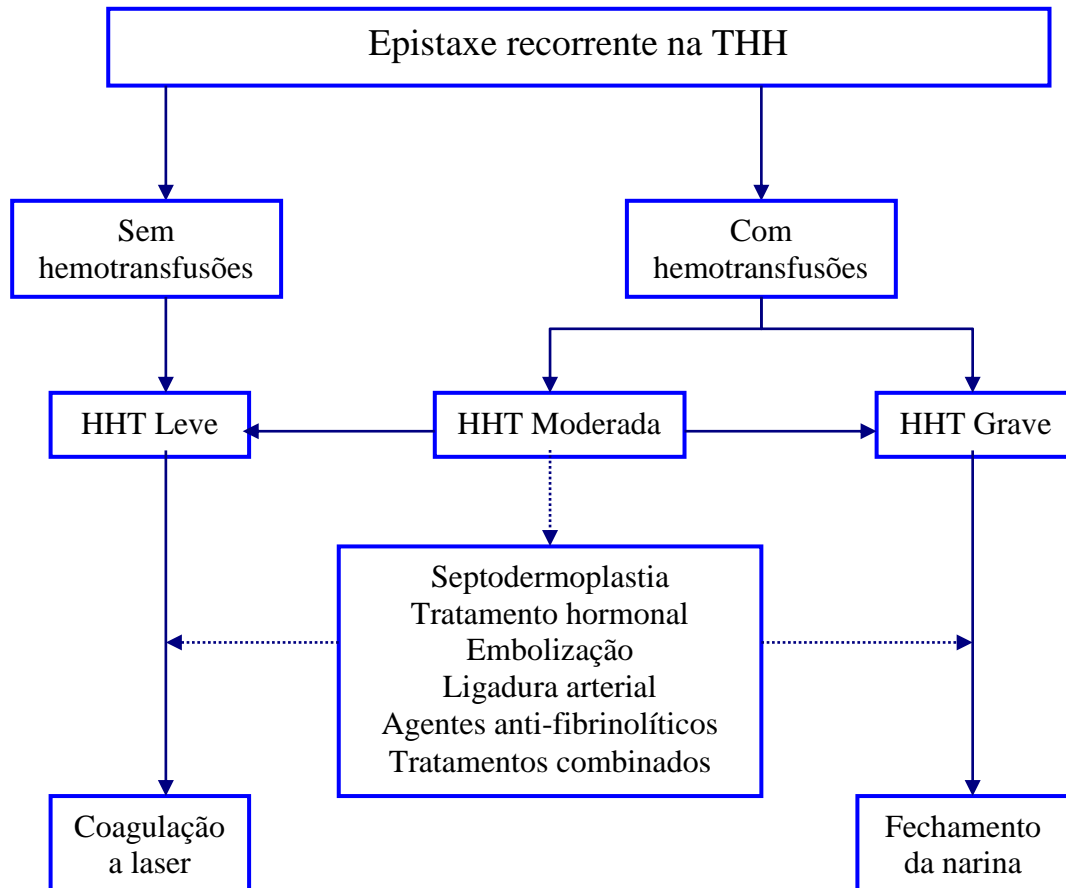
Autor	Ano	Casuística	Técnica	Follow up	Resultados
Gluckman & Portugal	1994	3 casos	Modificada de Young, com incisão na cartilagem alar e levantamento de dois retalhos: um cutâneo e outro mucoso.	5, 7 e 8 anos	Em todos os 3 pacientes obteve-se o fechamento das narinas e o desaparecimento completo das epistaxes.
Hosni & Innes	1994	2 casos	No primeiro paciente foi feita a cirurgia de Young clássica. No segundo foi feita uma técnica modificada com dois retalhos cutâneos.	14 e 2 anos	No primeiro paciente houve descência da sutura na narina esquerda, deixando uma abertura de 2 mm deste lado. O paciente não apresenta mais epistaxe. No segundo paciente, após 3 meses o mesmo solicitou a reabertura de uma das narinas. Foi feita uma abertura de 4 mm e o mesmo mantém-se com sangramentos esporádicos de pequena monta, satisfeito com resultado.
Lund & Howard	1997	12 casos	Como descrita por Young. Em 2 casos, foi feita unilateral.	6 a 36 meses (Média de 21 meses)	Em 11 dos 12 casos foi obtido fechamento completo das narinas e desaparecimento completo dos sangramentos. Em 1 caso o fechamento foi incompleto e o paciente pediu a reabertura total. Em outros 2 casos foi feito fechamento unilateral seguido do fechamento do outro lado em um segundo tempo a pedido dos próprios pacientes, com desaparecimento do sangramento completo.
Lund & Howard	1999	18 casos	Como descrita por Young.	3 a 8 anos.	Fechamento completo em todos os casos. 100% de desaparecimento dos sangramentos. O procedimento foi revertido em 2 pacientes a pedido dos mesmos, com ressurgimento das epistaxes.
TOTAL		35 casos			100% de cura em todos os casos em que foi obtido o fechamento completo das narinas.

Nas palavras de Hosni e Innes, “apesar do fechamento das narinas não ser necessariamente a resposta definitiva para o problema das epistaxes na THH, os resultados extraordinários obtidos comparados a outras formas de tratamento tornam a cirurgia uma opção que vale a pena ser considerada”. Lund e Howard, os autores com maior experiência no assunto, classificam a cirurgia como “extremamente gratificante tanto para o paciente quanto para o cirurgião”, além de um tratamento em que as desvantagens são claramente superadas pelo controle definitivo dos sangramentos.

Protocolo de tratamento

Apesar de alguns consensos e regras gerais, a escolha do tratamento mais adequado para cada caso de epistaxe na THH ainda é a decisão mais difícil a ser tomada no manejo do caso. Como já foi mencionado, ela deve levar em conta a vontade do paciente e o impacto dos sangramentos em sua vida.

Lund e colaboradores propuseram este fluxograma como uma base para o raciocínio clínico:



Comparando resultados entre os tipos de tratamento

A comparação entre as diversas formas de tratamento das epistaxes na THH esbarra em grandes obstáculos. Há vários fatores de confundimento que tornam a comparação estatística dos resultados inexata. Em primeiro lugar, a progressão natural dos sintomas na THH é muito variável, tornando arriscado afirmar que a melhora do paciente realmente deveu-se ao tratamento aplicado e não à evolução ou flutuação natural das manifestações da doença (principalmente ao se levar em conta que muitos resultados só são positivos por curtos períodos de tempo como 1 ou 2 anos). Este fator é tão menos relevante quanto maior a casuística, porém em se tratando de uma doença rara em que muitos trabalhos não contam

com mais de uma dezena de casos, a história natural incerta da síndrome deve ser levada em conta.

Em segundo lugar, cada autor utiliza um critério diferente para avaliar o sucesso do tratamento, tornando o confronto dos resultados praticamente inviável. Alguns autores utilizam um *score* subjetivo, aplicando questionários em que os pacientes avaliam e quantificam por meio de uma nota o quanto sua qualidade de vida melhorou após o tratamento. Este método é obviamente subjetivo e o paciente pode referir uma melhora na qualidade de vida por vários motivos que não pela diminuição dos sangramentos, tais como um sentimento de maior segurança por estar tratando em um serviço especializado, um maior esclarecimento sobre a doença, uma melhor relação médico-paciente, etc. Outros autores utilizam o número de hemotransfusões necessária após o tratamento. Entretanto observa-se em muitas casuísticas que só uma minoria de pacientes mais graves necessitam de hemotransfusões mesmo antes do tratamento, o que torna o cálculo aplicável a muito poucos pacientes. Outra forma utilizada de avaliar o sucesso do tratamento é pelos valores médios do hematócrito e taxa de hemoglobina antes e após o tratamento. Esses valores, todavia, podem flutuar significativamente mesmo em pacientes não tratados, tornando o parâmetro pouco confiável. Alguns autores consideram a medida do tempo em que o paciente permaneceu sem necessitar de nova internação ou intervenção como melhor forma de avaliar os resultados de um tratamento.

Em terceiro lugar, não é raro que um mesmo paciente seja submetido a mais de um tipo de tratamento, dificultando a avaliação do resultado de cada procedimento individualmente.

Por último, deve-se levar em conta que os trabalhos apresentam tempos de seguimento dos pacientes distintos. É sabido que um seguimento prolongado, de no mínimo 18 meses, é fundamental para uma avaliação do verdadeiro resultado. Vários trabalhos apresentam uma redução drástica nos resultados positivos quando o *follow up* dos casos é maior.

Classificações de Gravidade das Epistaxes			
Byahatti, 1997	Leve	Moderada	Severa
	<ul style="list-style-type: none"> • “Poucos” episódios de sangramentos por semana. • Sem história de hemotransfusões. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1~2 sangramentos por dia. (e / ou ? Não fica claro no texto) • Transfusão de 10 ou menos unidades de concentrado de hemácias ao longo de toda a vida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos sangramentos por dia. (e / ou ? Não fica claro no texto) • Transfusão de mais de 10 unidades de concentrado de hemácias ao longo de toda a vida.
Plauchu, 1989	Leve		Severa
	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento com duração menor que 10 minutos. ou • Mais de 1 episódio de epistaxe por semana. 		<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento com duração maior que 10 minutos. ou • Menos de 1 episódio de epistaxe por semana.
Assar, 1991	Leve	Moderada	Severa
	<ul style="list-style-type: none"> • Pouco ou nenhum impacto no estilo de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incomodativo, mas não chega a impedir o trabalho e as atividades diárias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Incapacitante para as atividades diárias.

Classificações dos Resultados do Tratamento da Epistaxe				
Byahatti, 1997	Excelente	Bom	Regular	Ruim
	Redução em 50% das epistaxes e no número de transfusões.	Melhora nos sintomas por um período mínimo de 4~8 meses.	Melhora nos sintomas por um período de 1~4 meses.	Sem melhora nos sintomas.
Vickery, 1996	Utilizou a média de hemotransfusões por ano.			
Harries, 1997	Média de sangramentos por semana + Média de hospitalizações por mês.			
Haye, 1991	Positivo		Negativo	
	50% ou mais de redução no número de sangramentos por semana.		Menos de 50% de redução no número de sangramentos por semana.	
Siegel, 1991	Tempo médio sem necessidade de nova intervenção terapêutica ou hospitalização.			
Ulso, 1983	Bom	Regular	Ruim	
	Sem necessidade de hemotransfusão.	Uma hemotransfusão por ano	Mais de uma hemotransfusão por ano.	

Cuidados no exame e manipulação ambulatorial dos pacientes com THH

Considerando a natureza da doença, com suas epistaxes recorrentes, é muito freqüente nos consultórios que à rinoscopia anterior as fossas nasais destes pacientes apresentem aspecto ruim, cobertas de crostas hemáticas e com odor desagradável. Nestes casos, é um impulso natural do especialista tentar melhorar o aspecto da mucosa e aliviar a obstrução nasal do paciente, removendo parte das crostas com uma pinça baioneta ou ainda, no que pode parecer menos “agressivo”, realizando uma lavagem das fossas nasais com solução salina.

Para qualquer outro tipo de epistaxe, tais procedimentos, desde que realizados de forma cuidadosa, são perfeitamente aceitáveis, mas não na THH. Em uma doença em que o simples atrito da mucosa com o ar pode desencadear sangramento profuso, qualquer

manipulação de “alívio” sem fins terapêuticos está absolutamente contra-indicada. Rebeiz e colaboradores relatam, por exemplo, que em um paciente candidato a laserterapia a tentativa de remoção de pequenas crostas com uma pinça resultou em epistaxe severa de múltiplos pontos. O sangramento não cedeu mesmo com tamponamento ântero-posterior e obrigou a internação do paciente, que recebeu duas unidades de concentrado de hemácias nos dias subseqüentes.

Mesmo após o tratamento cirúrgico, quando a lavagem periódica das fossas nasais torna-se muitas vezes necessária, é prudente orientar o paciente para procedê-las de forma delicada, para evitar complicações.

⇒ *Manifestações Pulmonares*

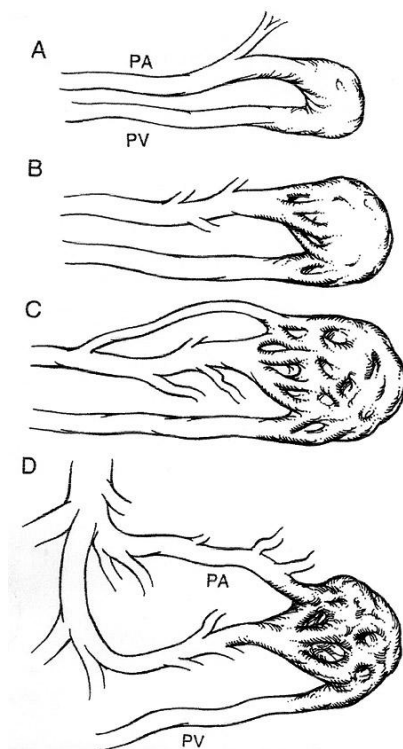
As manifestações pulmonares da THH incluem hemoptise, hemotórax, dispnéia, hipoxemia (devido ao *shunt* pulmonar), cianose, policitemia e êmbolos paradoxais. Elas são consequência da presença de malformações artério-venosas pulmonares (MAVPs). A proporção de pacientes portadores da síndrome que possuem MAVPs ainda não está bem estabelecida, com incidências relatadas na literatura variando de 5 a 23,5% dos casos (Byahatti, 1997). Há uma certa tendência em se acreditar que as MAVPs eram subdiagnosticadas, estando a incidência correta provavelmente mais próxima dos 20%. Em um estudo com 17 famílias com THH na Holanda, a incidência de MAVPs chegou a 50%. No raciocínio inverso, é certo que a THH é a causa mais comum de MAVP's, com cerca de 60% destas malformações ocorrendo em pacientes que sofrem da síndrome de OWR.

A fisiopatologia das MAVPs é a mesma da formação das angiodisplasias cutâneo-mucosas. Assim como as demais telangiectasias, as MAVPs não estão presentes ao nascimento, surgindo ao longo da vida do portador da síndrome e formando *shunts* de baixa resistência entre artérias e veias pulmonares (*shunts direito* → *esquerdo*). Elas são geralmente múltiplas, unilaterais (em cerca de 65% dos casos), subpleurais e têm uma predileção, por motivo desconhecido, pelos lobos inferiores (localização de cerca de 70% das lesões – Puskas, 1993).

Observa-se também uma tendência ao crescimento das lesões ao longo do tempo (aumentando o risco cumulativo de manifestações clínicas). Esta característica é marcante apenas nas MAVPs associadas à THH, não sendo observada nas malformações congênitas. Em uma série de 11 pacientes com MAVPs da Mayo Clinic (Dines, 1974), sendo 9 pela

Síndrome de Osler-Weber-Rendu, os casos mais graves foram justamente os dos pacientes síndrômicos.

Dos pacientes com THH e MAVPs, 40~50% terão êmbolos paradoxais, causando acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório ou síndrome isquêmica periférica. De 5 a 9% desenvolverão abscesso cerebral e cerca de 8% terão hemorragia pulmonar maciça (White, 1992). Embora menos comum, a primeira manifestação clínica da doença pode ser pulmonar, ou mesmo um abscesso cerebral. Tanto o risco de desenvolver MAVPs como o risco de sangrar das malformações já existentes aumentam durante a gravidez (Gammon, 1990).



Angioarquitetura de MAVP simples e complexas:

A – Uma única artéria pulmonar segmentar a um saco aneurismático de paredes adelgadas drenado por uma única veia.

B – A artéria pulmonar segmentar divide-se em múltiplos ramos antes de formar o saco aneurismático.

C – A artéria segmentar tem um suprimento arterial distal e proximal, antes de formar o saco aneurismático, que também já não é compacto, mas sim formado por múltiplos canais vasculares entrelaçados.

D – MAVP Complexa: O suprimento arterial da malformação parte de duas artérias segmentares. Podem haver uma ou duas veias de drenagem e a malformação é sempre formada por múltiplos canais vasculares. Ambas as artérias supridoras devem ser ocluídas para a resolução da malformação.

A cianose e a dispnéia são sintomas de doença avançada, só estando presentes em fístulas de alto débito ou em múltiplas fístulas, quando a preferência pelo escoamento através do *shunt* pode recrutar até 80% do débito cardíaco do ventrículo direito.



Hemotórax maciço por sangramento de uma MAVP.

Até o momento não foi estabelecida relação entre a presença de manifestações pulmonares e a frequência e/ou severidade das manifestações nasais. Como já foi mencionado, trabalhos recentes indicam que as famílias que apresentam manifestações pulmonares da THH são aquelas em que a mutação está ligada ao gene 9q33-34 (Allister, 1994). Em uma série de 168 indivíduos em que a doença foi relacionada à mutação no cromossomo 9, cerca de 57 apresentavam MAVP's, ao passo que de 96 indivíduos com mutação no cromossomo 12, nenhum possui lesões pulmonares (Marchuk, 1998).

Diagnóstico

A história de cianose, dispnéia e hipoxemia é bastante sugestiva para o diagnóstico das malformações artério-venosas pulmonares. Hemoptise é um sinal mais raro. ***Todos os pacientes com THH, entretanto, mesmo que assintomáticos do ponto de vista pulmonar, devem ser investigados para MAVPs***, devido ao risco de complicações graves e potencialmente fatais tais como abscesso cerebral, acidente vascular encefálico e hemorragia pulmonar.

O exame físico pode revelar sopro contínuo à ausculta torácica nas proximidades da fístula, que se acentua com a inspiração profunda ou durante a sístole, mas apenas quando a fístula é suficientemente periférica para ser audível (o que não é raro, uma vez que 70% das lesões têm localização subpleural). O baqueteamento digital e a cianose também são bastante freqüentes.

Laboratorialmente, os pacientes podem apresentar aumento exagerado das hemácias da ordem de 10 a 15 milhões/mm³ e da hemoglobina com média de 20~25g%. A policitemia, no entanto, pode não ocorrer por estar compensada por sangramentos nasais freqüentes. O débito cardíaco tende a se manter dentro dos limites da normalidade, mesmo em altos débitos percentuais de *shunt* pulmonar. Da mesma forma a pressão arterial, freqüência e ECG permanecem normais.

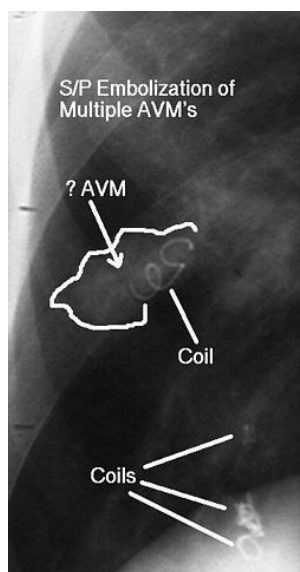
Algumas fístulas são pequenas e não são visíveis nas radiografias simples de tórax. A *maioria*, porém, resulta em imagens periféricas circunscritas e homogêneas, saculares, ovais ou racemosas, que se prolongam em continuidade até o hilo, sem apresentarem calcificações. Apesar da sensibilidade razoável da radiografia (40~94% - Haitjema, 1995), o melhor teste inicial para o diagnóstico das MAVPs é a tomografia computadorizada de alta resolução. Se alguma alteração for detectada, está indicada a arteriografia pulmonar para melhor definir a anatomia vascular e auxiliar na escolha do tratamento.

Existem outras formas de detecção de MAVPs, mas serão discutidas adiante pois só devem ser aplicadas no *screening* de familiares. Nos pacientes já com diagnóstico fechado de THH é fortemente recomendado realizar a tomografia computadorizada de tórax.

Tratamento

O tratamento dessas malformações inclui a ressecção cirúrgica do lobo ou lobos afetados, a ligadura arterial ou a embolização das lesões via radiologia intervencionista com *coils* e balões. Como na THH as MAVPs tendem a crescer e tornarem-se mais graves, a ressecção cirúrgica ainda é o tratamento clássico e de primeira escolha. Ele tem com desvantagem tratar-se de uma intervenção cirúrgica de grande porte e obrigar a ressecção de certa quantidade de tecido pulmonar sadio ao redor da lesão.

Vale citar, entretanto, que os resultados da radiologia intervencionista têm sido tão contundentes que muitos especialistas preferem tentar a embolização antes de um tratamento mais invasivo (Dutton, 1995). Tanto os balões destacáveis quanto os *coils* podem ser utilizados. Os *coils* parecem ter resultados superiores uma vez que há relatos de balões que “murcham” e com o tempo deslocam-se, reestabelecendo assim o fluxo através da malformação e ainda por cima podendo causar embolia. Já os *coils* podem deslocar-se no momento da colocação, mas não há relato de deslocamento após o procedimento. Recanalização da MAVP após embolização tanto com *coils* como com balões é observada em 5 a 10% dos casos e podem ser candidatos a nova embolização.



Radiografia pulmonar de controle com coils bem posicionados.



Radiografia de controle após embolização com balão, que permanece bem posicionado.

Alguns autores argumentam que a malformação pode até permanecer sem tratamento, apenas em observação cuidadosa, desde que oligossintomática e sem apresentar crescimento.

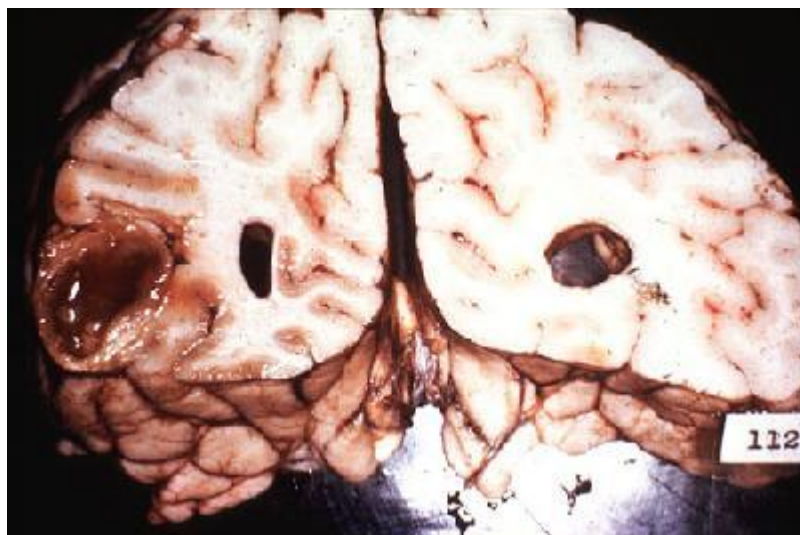
Trabalhos demonstram que após o tratamento de MAV maiores, há uma tendência para o desenvolvimento de novas MAV menores. Dessa forma é imprescindível a reavaliação destes pacientes através de TC pulmonar de alta resolução em intervalos de 3 a 5 anos (White, 1994).

Pacientes que apresentam complicações cerebrais devido às MAVPs devem ser tratados das mesmas após estabilização do quadro neurológico. Eles também devem ter seus intervalos de reavaliação periódica pós-tratamento encurtados.

Apesar de não haver nenhum estudo controlado e randomizado sobre o uso de antibióticos em paciente com THH, todos os pacientes com MAVPs estão em risco de apresentar complicações neurológicas e portanto devem receber profilaxia antimicrobiana sempre que submetidos a tratamentos dentários ou cirurgias. As recomendações quanto ao uso de antibióticos profiláticos serão discutidas mais adiante, em conjunto com outras medidas profiláticas cabíveis em pacientes com THH.

⇒ *Manifestações Neurológicas*

As manifestações neurológicas na THH dividem-se em primárias e secundárias. As primárias são consequência da existência de malformações arteriovenosas cerebrais e as secundárias, mais comuns, são consequência da existência de *shunts* arteriovenosos pulmonares que podem causar acidentes vasculares isquêmicos (via êmbolos paradoxais), transitórios ou abscessos cerebrais. O risco estimado de acidente vascular encefálico em pacientes com THH é de 1,5% ao ano (White, 1988).



Múltiplos abscessos crebrais causados por êmbolos sépticos em em paciente com malformação arteriovenosa pulmonar.

Tal qual a incidência das manifestações pulmonares, os relatos quanto à frequência das manifestações neurológicas também têm sido conflitantes, variando de 8 a 41% dos casos. As manifestações primárias são menos comuns que as secundárias, na proporção aproximada de 1:2 (Roman, 1978). Há um relato em uma série grande de casos em que 5% dos pacientes com THH apresentavam MAVs ao exame tomográfico (White, 1988). Em outro estudo semelhante a incidência foi de 15%.

As lesões vasculares cerebrais na THH podem variar em seu tipo histológico, desde as pequenas telangiectasias até malformações maiores, passando por aneurismas e angiomas cavernosos. Atualmente, telangiectasias cerebrais são definidas como lesões vasculares formada por vasos da espessura de capilares, ao passo que angiomas cavernosos são formados por veias sinusoidas de paredes adelgaçadas de diâmetro altamente variável. Já as malformações artériovenosas contêm veias e artérias, mas sem capilares identificáveis. Os aneurismas parecem surgir da fragmentação da lâmina elástica dos vasos. Em uma revisão de 77 casos da literatura de pacientes com THH e lesões no SNC, Roman e colaboradores encontraram telangiectasias ou angiomas cavernosos em 47%, MAV em 22% e aneurismas em 8%. As lesões localizavam-se em medula espinhal em 22% dos casos.

A presença da lesão cerebral, no entanto, não implica necessariamente na manifestação clínica. Menos de 10% dos pacientes com MAVs cerebrais apresentarão sangramento das lesões. A consequência pode ser hemorragia sub-aracnóidea, hematoma intra-parenquimatoso ou sub-dural. A sintomatologia clínica pode incluir crises convulsivas, cefaléia e déficits neurológicos variados. É interessante ressaltar que a cefaléia em particular parece ser um sintoma predominante em todos os portadores da síndrome, nem sempre guardando relação com a presença de lesões cerebrais. Lesões na medula espinhal são mais raras, mas podem ocorrer, com sintomas variando de acordo com a topografia da lesão. A cefaléia e crises convulsivas podem ser resultado de sangramento de escape, efeito de massa ou ainda roubo de fluxo sanguíneo para o tecido cerebral adjacente.

Deve-se investigar MAVs cerebrais em todo paciente com diagnóstico de THH. O método complementar diagnóstico recomendado é a ressonância nuclear magnética, embora boa parte dos casos tenha sido identificada por tomografia computadorizada e angiografia. Estes dois últimos métodos identificariam com facilidade malformações artériovenosas e angiomas cavernosos maiores, mas não as telangiectasias, só visíveis através de ressonância.

Pouco se sabe sobre a evolução natural das lesões cerebrais na THH no que diz respeito ao seu crescimento e surgimento de novas lesões.

As opções terapêuticas incluem ressecção cirúrgica, embolização por radiologia intervencionista ou radiocirurgia estereotáxica.

⇒ *Manifestações Gastro-Intestinais*

As manifestações gastro-intestinais da THH são consequência da presença de telangiectasias mucosas ou MAVs em qualquer ponto ao longo do trato gastro-intestinal. Como já foi mencionado, ambas as lesões têm a mesma fisiopatologia, sendo as malformações arteriovenosas muito maiores que as telangiectasias.

Os sangramentos não começam, em geral, antes da 4ª a 5ª década de vida e em menos de 10% dos casos são a manifestação inaugural da síndrome. Sangramentos intestinais assintomáticos ocorrem em 13~44% dos casos (Reilly, 1984). Plauchu e colaboradores calcularam a prevalência de lesões intestinais sintomáticas em cerca de 25%.

A sintomatologia mais comum é devido à hemorragia. A hemorragia digestiva alta é mais freqüente que a baixa, podendo o paciente apresentar melena, hematêmese, enterorragia ou simplesmente anemia crônica. O sangramento tende a ser recorrente e progressivamente pior com o envelhecimento. Em mais da metade dos pacientes com THH e acometimento gastrointestinal as lesões localizam-se no estômago e duodeno. As lesões de colon somam menos de 10% dos casos. Uma incidência maior de úlceras duodenais (15% dentre os pacientes com THH e manifestações gastrointestinais) também já foi relatada.

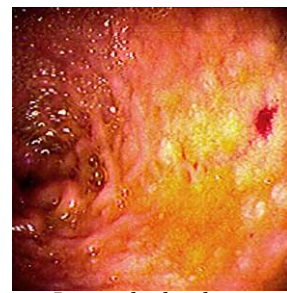
O diagnóstico de acometimento gastrointestinal pode ser feito por meio de endoscopia digestiva. As telangiectasias aparecem como lesões pequenas, vermelhas, redondas e bem definidas, por vezes com circundada por halo hipocrômico. A recomendação atual é que a investigação de lesões no TGI só seja conduzida após alguma manifestação clínica sugestiva.



Ileocolectomia direita mostrando várias telangiectasias em colon e ceco.



Lesões gástricas.



Lesão de duodeno.

As opções terapêuticas incluem estrogênio terapia, tratamento com laser, cauterização ou ressecção cirúrgica. O estrogênio mostrou-se eficaz na redução da frequência e gravidade dos sangramentos intestinais por mecanismo ainda desconhecido. Em casos de malformações maiores, a embolização com *coils* é outra opção terapêutica viável com ótimos resultados.

A mortalidade por hemorragia digestiva em pacientes sintomáticos do ponto de vista gastrointestinal gira em torno de 15%.

Manifestações Hepáticas

A presença de malformações arteriovenosas hepáticas é pouco comum, porém bem documentada. Desde 1978 até o ano 2000 existem 102 casos relatados de lesões hepáticas em pacientes com THH (Garcia-Tsao, 2000). Destes, cerca de 30% eram assintomáticos. Mas como os pacientes com THH em geral só são investigados para a presença de lesões hepáticas em vigência de uma suspeita clínica, a proporção de malformações vasculares hepáticas assintomáticas pode ser bem maior na realidade.

Ainda no início do século XX, Osler já estabelecia a associação entre manifestações hepáticas e a doença que ajudou a caracterizar. Em seu livro “Princípios e Prática da Medicina” (1904, p.574) Osler escreveu sobre a chamada Cirrose Hipertrófica de Hanot: “Trata-se de uma entidade nosológica no mínimo vaga. De quatro casos recentemente sob meus cuidados, dois pacientes eram irmãos. Seriam estes na verdade casos da Doença de Osler, ou telangiectasia hemorrágica hereditária (como designado por Hanes), que é sabido poder acompanhar-se de cirrose?”.



Malformação vascular hepática.

As malformações arteriovenosas hepáticas seguem a mesma patogênese das malformações pulmonares ou das telangiectasias cutâneo-mucosas da THH, surgindo ao longo da vida do paciente e com tendência a aumentar de tamanho. O *shunt* mais comum

ocorre entre a circulação de artéria e veias hepáticas, mas podem ocorrer *shunts* entre a artéria hepática e veia porta ou entre veia porta e veias hepáticas.

As manifestações clínicas do acometimento hepático são bem variadas. Os pacientes podem apresentar encefalopatia hepática, síndrome de hipertensão porta, insuficiência cardíaca ou doença biliar, não sendo rara a presença de vários destes componentes, com maior preponderância de um ou dois elementos no quadro clínico. Até o momento não há relatos de sangramentos espontâneos das lesões hepáticas.

Manifestação clínica preponderante em pacientes com acometimento hepático da THH	
Insuficiência Cardíaca	55%
Hipertensão Porta	20%
Doença Biliar	18%
Encefalopatia Hepática	7%

A encefalopatia hepática é resultado do *shunt* entre veia porta e veias hepáticas. Substâncias produzidas no intestino que deveriam ser metabolizadas no fígado (tais como derivados nitrogenados, precursores de aminoácidos aromáticos e o ácido gama-aminobutírico - GABA) “contornam” a circulação hepática, alcançando diretamente a circulação sistêmica e o cérebro. Isso leva a manifestações neurológicas e psíquicas que caracterizam a síndrome de encefalopatia hepática.

A síndrome de hipertensão porta cursa com ascite, por vezes de difícil controle, e hemorragia digestiva alta devido a varizes esofagianas (que deve ser diferenciada da hemorragia digestiva devido às telangiectasias da mucosa gastrointestinal). Pode ser facilmente compreendida como consequência de um *shunt* entre artéria hepática e veia porta, o que aumentaria a pressão nesta última sobremaneira. Entretanto observa-se que pacientes com outros tipos de anastomoses também cursam com hipertensão porta. Acredita-se que as malformações vasculares hepáticas como um todo levem a um processo conhecido como **transformação nodular** do fígado ou **pseudocirrose**. A hiperplasia nodular é caracterizada pela presença de nódulos regenerativos que comprimem o parênquima adjacente. Diferente da cirrose verdadeira, estes nódulos não são delimitados por septos fibrosos. A micronodularidade seria a responsável pelo aumento da pressão sinusoidal e pós-sinusoidal causando hipertensão portal.

A síndrome de insuficiência cardíaca na THH é um bom exemplo de insuficiência cardíaca de alto débito devido a um *shunt* direito → esquerdo. Em um trabalho com 8 pacientes com THH e insuficiência cardíaca por MAVs hepáticas, a média do débito cardíaco

foi de 6,8 litros por minuto por metro quadrado. Há uma evolução progressiva de insuficiência ventricular esquerda para insuficiência cardíaca congestiva.

Alguns pacientes apresentam doença biliar. A árvore biliar obtém sua irrigação sanguínea do plexo peribiliar, que provém da artéria hepática. As malformações arteriovenosas podem causar hipoperfusão do plexo peribiliar e necrose dos ductos intra e extra-hepáticos, com subsequente estenose dos ductos. A isquemia também pode levar à necrose biliar e formação de cistos contendo bile, semelhante ao encontrado na Doença de Caroli.

Outra manifestação rara que pode resultar de um *shunt* envolvendo a artéria hepática é um baixo fluxo nas artérias mesentéricas (devido ao “roubo” do fluxo através da artéria pancreaticoduodenal) levando à angina abdominal.

Todas estas formas de manifestação hepática podem se sobrepor em maior ou menor grau e tendem a flutuar em intensidade, com períodos de piora e remissão espontânea.

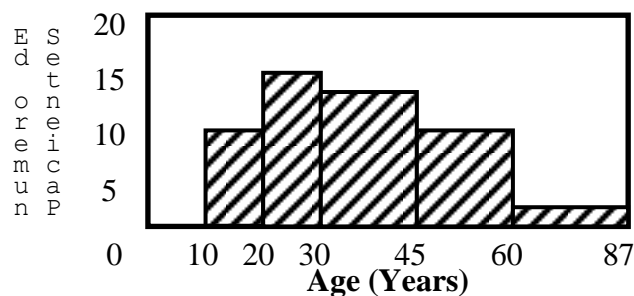
Nos casos de suspeita de MAV hepática, a angiografia visceral é o método diagnóstico de escolha. A biópsia hepática não está indicada, por ser um procedimento de alto risco e de pouco benefício prático. Os exames laboratoriais podem mostrar elevações discretas da Gama-GT, AST e TGP, assim como sinais de colestase discreta.

O tratamento deve ser específico para cada quadro clínico, não divergindo da conduta em pacientes com hipertensão porta, insuficiência cardíaca ou doença biliar por outras causas. A derivação porto cava seletiva ou não-seletiva deve ser aventada de acordo com a resposta ao tratamento clínico.

O tratamento específico da malformação vascular por embolização já foi tentado com resultados apenas regulares. Por ser de alto risco, não é recomendado atualmente a não ser em casos especiais com lesões pequenas e bem delimitadas. Mesmo assim deve ser excluída a presença de *shunt* entre veia porta e veias hepáticas, pois a embolização da artéria hepática nestes casos leva à extensa necrose. Transplante hepático foi realizado em 7 pacientes com THH e comprometimento hepático severo. Em um caso o paciente foi a óbito durante a cirurgia devido a hemorragia incontrolável. Nos outros 6 casos o transplante pode ser considerado bem sucedido, porém com outros 2 relatos de sangramento vultoso per-operatório.

⇒ Manifestações Cutâneas

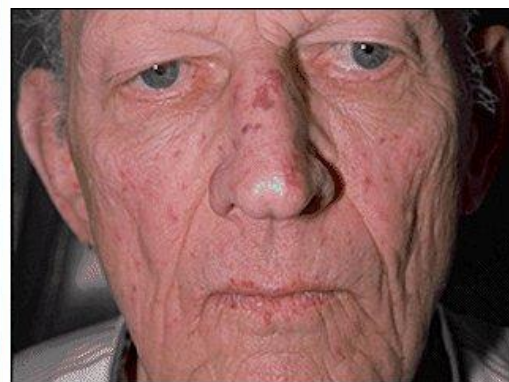
São telangiectasias maculares de 1~3 mm de diâmetro. Elas são bem delimitadas e desaparecem à digitopressão. Surgem em geral a partir da segunda década de vida, de forma abrupta e progressiva, sendo estatisticamente a segunda manifestação mais precoce (após as epistaxes). Cerca de 60% dos pacientes relatam terem apresentado epistaxes 10 a 30 anos antes do surgimento das lesões cutâneas. Isto significa que a maioria dos pacientes já apresentava epistaxes recorrentes quando do surgimento das lesões cutâneas (Plauchu, 1989). Por outro lado, cerca de 8% relata o surgimento das manchas na pele como primeira manifestação da doença.



Idade ao surgimento das telangiectasias cutâneas.

Adaptado de Plauchu et al, Am J Med Genet, 32(3):291-7, 1989, pág.292

A localização, em ordem de frequência, inclui a palma das mãos e leito ungueal (71%), lábios e língua (66%), face (20~40%), extremidades, conjuntiva e tronco.



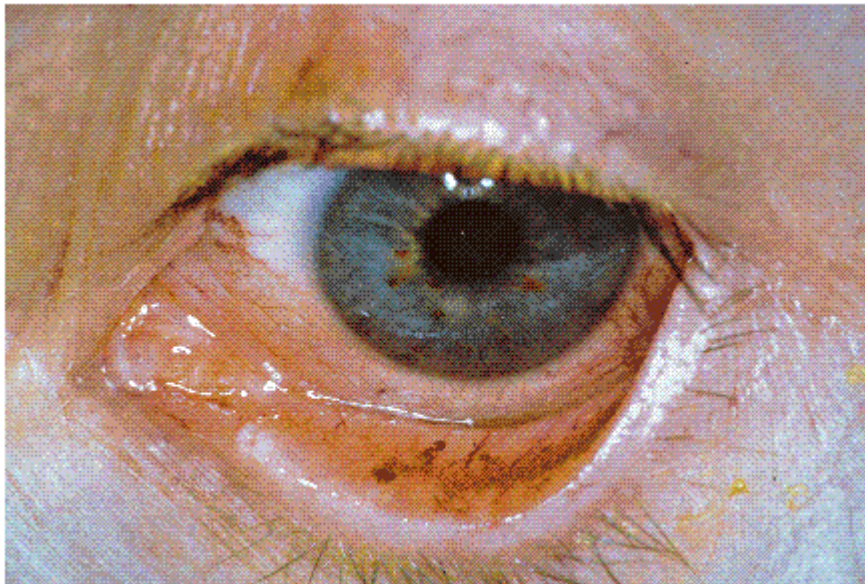
Hereditary hemorrhagic telangiectasis (Osler-Weber-Rendu)

Estas telangiectasias raramente sangram, por estarem protegidas por tecido escamoso queratinizado, a não ser quando manipuladas pelos próprios pacientes, curiosos com o

surgimento e natureza da lesão. O tratamento, para fins estéticos, pode ser feito com ablação por laser do tipo *pulsed dye*.

⇒ *Manifestações Oculares*

Variam de telangiectasias conjuntivais a malformações arteriovenosas retinianas. As primeiras ocorrem em 16~35% dos casos e podem manifestar-se por lágrimas sanguinolentas. As MAVs da retina estariam presentes em 45% dos casos, porém a perda de acuidade visual devido ao sangramento dessas lesões é rara (Brant, 1989).



Telangiectasias de conjuntiva.

⇒ *Manifestações Urinárias*

São bastante raras, acometendo menos de 1% dos pacientes. A manifestação clínica principal é a hematúria. Em um caso, foi possível demonstrar telangiectasias na uretra através de uretrocistoscopia. Não há evidências até o momento de acometimento renal.

Profilaxia

⇒ *Imunização contra Hepatite B*

Pacientes com THH estão sujeitos a sangramentos recorrentes e portanto têm alta probabilidade de necessitarem de hemotransfusões ao longo de suas vidas. Por esse motivo **é recomendada a vacinação contra hepatite B para todos os pacientes diagnosticados com a doença**. Pelo mesmo motivo é recomendável obter-se sorologia para HIV e vírus da hepatite C de todos os pacientes a título de seguimento dos casos.

A vacina anti-HBV é composta pelo antígeno HBsAg associado ao hidróxido de alumínio, que funciona como adjuvante. A administração é intramuscular (deltóide ou vasto lateral. *Não aplicar em região glútea*) e o esquema é de 3 doses (sendo a 2ª e a 3ª dose com 1 mês e 6 meses após a 1ª dose respectivamente). Uma vez completado o esquema o paciente está imune para o resto da vida.

⇒ *Profilaxia Antimicrobiana*

Como já foi ressaltado, não existe nenhum estudo controlado sobre o uso de antibióticos em pacientes com THH. Entretanto, em pacientes comprovadamente portadores de MAVP's, recomenda-se o uso de profilaxia antimicrobiana, seguindo o estabelecido pela *American Heart Association*.

Os pacientes são incluídos no grupo de baixo risco e devem receber profilaxia quando submetidos a procedimentos dentários, orais, do trato respiratório superior, genitourinários e gastrointestinais, de acordo com o discriminado a seguir. Vale lembrar que a profilaxia só deve ser feita em pacientes sabidamente portadores de MAVP's ou naqueles em que ainda não houve tempo hábil de investigar-se a presença das mesmas. Naqueles em que a investigação pulmonar foi negativa, não há indicação de profilaxia.

Procedimentos dentários em que a profilaxia está indicada em casos de pacientes com THH e MAVP comprovada ou ainda não investigada:

- Procedimento periodontal, incluindo "raspagem", mensuração da bolsa periodontal e reavaliação do tratamento.
- Colocação de implante dentário e reimplante de dente avulsionado.
- Instrumentação endodôntica (canal) ou cirurgia endodôntica (apicetomia)
- Colocação subgingival de membranas ou cordões com antibiótico.
- Colocação inicial de bandas inox ortodônticas mas não de aparelhos fixos.
- Injeção anestésica local intraligamentar.
- Limpeza profilática de dentes ou implantes quando é previsto que ocorrerá sangramento.

Procedimentos dentários em que a profilaxia NÃO está indicada:

- Procedimento restaurador (operatório ou protético), com ou sem fio retrator (inclui restauração de dentes cariados, preenchimento da cavidade e substituição de dentes perdidos).
- Injeções de anestesia local (não intraligamentar).
- Tratamento endodôntico intracanal; cimentação de pino (coto) intra-radicular.
- Colocação de isolamento de borracha.
- Remoção de sutura pós-operatória.
- Colocação de próteses removíveis ou peças ortodônticas.
- Moldagem oral.
- Tratamentos fluorados.
- Radiografias orais.
- Ajuste de peças ortodônticas.
- Muda de primeira dentição.

<p>Outros procedimentos em que a profilaxia está indicada em pacientes com THH e MAVP comprovada ou ainda não investigada:</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer cirurgia potencialmente contaminada. • Cirurgia prostática. • Cistoscopia. • Dilatação uretral. • Tonsilectomia palatina e faríngea. • Cirurgias endobrônquicas. • Broncoscopia com broncoscópio rígido. • Escleroterapia de varizes esofagianas. • Dilatação de esôfago. • CPRE. • Cirurgias laparoscópicas de vesícula biliar. • Cirurgias que envolvem mucosa intestinal.

<p>Outros procedimentos em que a profilaxia NÃO está indicada:</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Cateterismo cardíaco, com ou sem angioplastia; implante de marcapasso. • Incisão/biópsia de pele realizada com técnica aséptica. • Circuncisão. • Histerectomia total; parto normal; cesariana. • Cateterização ureteral na ausência de infecção urinária. • Dilatação e curetagem uterina na ausência de infecção. • Inserção ou remoção de dispositivo intra-uterino (DIU). • Entubação orotraqueal. • Miringotomia, com ou sem tubo de ventilação. • Broncoscopia flexível, com ou sem biópsia. • Endoscopia digestiva, com ou sem biópsia. • Ecocardiograma trans-esofágico.
--

Esquema Profilático Recomendado:	
Amoxicilina 2 gramas (adultos) ou 50mg/Kg (crianças) VO 1 hora antes do procedimento.	
Em caso de alergia à penicilina:	
⇒ Para procedimentos dentários, orais, do trato respiratório ou esofagianos:	⇒ Para procedimentos geniturinários ou gastrintestinais, excluindo os esofagianos:
<ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 600 mg (adultos) ou 20 mg/Kg (crianças) VO 1 hora antes do procedimento OU • Cefalexina/Cefadroxil 2 gramas (adultos) ou 50mg/Kg (crianças) VO 1 hora antes do procedimento. OU • Azitromicina/Claritromicina 500 mg (adultos) ou 15mg/Kg (crianças) VO 1 hora antes do procedimento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 1 grama (adultos) ou 20 mg/Kg (crianças) IV por 1~2 horas, completando a infusão 30 min antes do procedimento.

⇒ *Profilaxia das Epistaxes*

Como já foi mencionado, as epistaxes na THH caracterizam-se justamente pela forma imprevisível de que início, havendo pouco que o paciente possa fazer para evitá-la. De qualquer forma, algumas medidas tais como o uso diário de gotas lubrificantes ou de solução fisiológica é advogado por alguns autores.

Também já foram mencionados anteriormente alguns fatores que funcionam como desencadeantes ou agravantes dos sangramentos nasais. Embora muitos não possam ser controlados (tais como ciclo menstrual, puberdade, menopausa, etc...), outros podem ser facilmente evitados com algum impacto na prevenção das crises. Dessa forma é recomendada a abstinência alcoólica, evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, espirrar e tossir sempre de boca aberta e acima de tudo não manipular o nariz.

7. Investigação Familiar

Devido ao caráter hereditário da doença, que apresenta história familiar positiva em cerca de 80% dos casos, deve-se sempre ter em mente que a identificação de um paciente com a síndrome não representa apenas um caso a ser tratado, mas na maioria das vezes uma família inteira. É comum que vários parentes apresentem história de epistaxes freqüentes e ainda não tenham sido diagnosticados como portadores da síndrome.

Desse modo, a primeira conduta na investigação familiar é levantar a história familiar do paciente, questionando quanto aos parentes que apresentam epistaxe, hemorragia digestiva, hemoptise ou eventos neurológicos agudos. Se a história familiar for negativa, isto é, não houver um único caso de parente que já manifestou sintomas compatíveis com a síndrome, pode-se concluir que o caso em questão pertence aos 20% em que a doença não é herdada mas sim resultado de mutação genética espontânea. Sendo assim não há necessidade de investigar os ascendentes do paciente. As atenções voltam-se exclusivamente para os descendentes diretos do caso índice, que podem herdar a doença e devem ser investigados conforme o explicado adiante. Já no caso de haver ao menos um familiar com história positiva, todos os parentes de 1º grau do caso índice devem ser investigados.

Aqueles parentes sintomáticos merecem exame clínico minucioso e uma vez preenchidos os critérios para THH devem ser tratados como portadores da síndrome (caso individual) e não mais como parentes de um caso índice. ***Já os parentes de 1º grau assintomáticos devem ser submetidos a exames de investigação de malformações artério-venosas pulmonares e cerebrais.***

Embora seja consenso que nos casos em que há suspeita clínica da síndrome em um familiar é mandatória uma investigação minuciosa de MAV's com exames de alta sensibilidade tais como a tomografia computadorizada de alta resolução de tórax e a ressonância nuclear magnética de crânio, o protocolo de investigação de parentes assintomáticos ainda gera certa controvérsia. Alguns autores acreditam que tais exames seriam muito custosos para o *screening* de familiares assintomáticos e deveriam ser reservados apenas para as suspeitas clínicas e para famílias em que as manifestações pulmonares e/ou cerebrais são comuns.

Quanto aos demais parentes assintomáticos, alguns protocolos foram propostos. White sugere a realização de radiografia de tórax, gasometria arterial em decúbito e ortostática e o teste da bolha com ecocardiograma transesofágico. O princípio da detecção das MAVs por

meio da gasometria deitado e sentado reside na constatação de que a maioria das malformações ocorrem nas bases pulmonares. A posição ortostática aumentaria o fluxo nas bases e com isso aumentaria também o fluxo desviado pelo *shunt*, levando à queda da saturação de oxigênio. O valor normal da PaO₂ é de **104 - (0,24 x Idade)**. Pelo mesmo princípio, alguns autores advogam que apenas a medida da oximetria de pulso em posição supina e ortostática seria um teste de *screening* suficientemente sensível.

Já em relação às malformações vasculares cerebrais, novamente há controvérsias. Familiares com história de quadro neurológico agudo ou cujo caso índice apresente manifestações cerebrais primárias devem ser submetidos a RNM cerebral ou tomografia computadorizada (TC) de crânio na indisponibilidade da primeira. Quanto aos parentes assintomáticos sem história de manifestações neurológicas na família, não há consenso sobre a necessidade de exame de imagem. Talvez a TC de crânio, mais barata e disponível que a RNM, seja a opção mais plausível.

Mas quando iniciar o *screening* ? Como se sabe, as manifestações da doença não são comuns na primeira década de vida e as malformações artério-venosas desenvolvem-se ao longo da vida do portador da síndrome, tornando necessário um acompanhamento continuado. A recomendação atual é iniciar o rastreio a partir da puberdade, ou mais cedo se houver casos na família com sintomatologia pré-puberal. Ao final da adolescência os exames devem ser repetidos. Em familiares do sexo feminino, é recomendável nova avaliação durante a gravidez. A partir daí, novos exames são orientados de acordo com o surgimento de sintomas.

O avanço nos conhecimentos genéticos e nos mecanismos biomoleculares da síndrome apontam para o desenvolvimento de marcadores que permitirão a detecção precoce e precisa da doença.

8. Tratamento de Suporte

Os sangramentos freqüentes característicos da síndrome quase sempre evoluem para uma anemia ferropriva. A suplementação oral de ferro é mandatória em quase todos os casos de pacientes sintomáticos. A estimulação crônica da medula óssea pode levar a casos de síndrome anêmica refratária ao tratamento com suplementação de ferro oral. Nestes casos o acréscimo de folato pode ser útil. Alguns pacientes com sangramentos muito freqüentes podem beneficiar-se de ferro administrado por via parenteral.

As hemotransfusões são necessárias sempre que há uma descompensação da síndrome anêmica, ou seja, sempre que a anemia implica em instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca ou respiratória ou descompensação de alguma comorbidade presente.

9. Bibliografia

1. Aassar, O.S., Friedman, C.M., White, R.I. Jr.: The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*, 101(9):977-980, 1991.
2. Ahr, D.J.F.R., Rickles, L.W., Hoyer, D.S. and O'Leary, M.E.: Conrad: von Willebrand's disease and hemorrhagic telangiectasia. Association of two complex disorders of hemostasis resulting in life threatening hemorrhage. *Am J Med*, 62:452-456, 1977.
3. Allister, K.A., Lennon, F., Bowles-Biesecker, B., McKinnon, W.C., Helmbold, E.A., Markel, D.S., Jackson, C.E., Guttmacher, A.E., Pericak-Vance, M.A. and Marchuk, D.A.: Genetic heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia: possible correlation with clinical phenotype. *J Med Genet*, 31:927-932, 1994.
4. Babington, B.G.: Hereditary epistaxis. *Lancet*, 2:362-363, 1865.
5. Bergler, W. and Gotte, K.: Hereditary hemorrhagic telangiectasias: a challenge for the clinician. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 256(1):10-15, 1999.
6. Bideau, A., Brunet, G., Heyer, E., Plauchu, H. and Robert, J-M.: An abnormal concentration of cases of Rendu-Osler disease in the Valserine valley of the French Jura: a genealogical and demographic study. *Ann Hum Biol*, 19:233-247, 1992.
7. Bird, R.M., Hammarsten, J.F., Marshall, R.A., et al.: A family reunion: a study of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 257:105-109, 1957.
8. Brant, A.M., Schachat, A.P. and White, R.I.: Ocular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Am J Ophthalmol*, 107:642-646, 1989.
9. Braverman, I.M., Keh, A. and Jacobson, B.S.: Ultrastructure and three-dimensional organization of telangectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*, 95:422-427, 1990.
10. Bridger, G.P. and Baldwin, M.: Microvascular free flap in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116(1):85-87, 1990.
11. Byahatti, S.V., Rebeiz, E.E. and Shapshay, S.M.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol*, 11(1):55-62, 1997
12. Christian, H.A.: Osler: recollections of an undergraduate medical students at Johns Hopkins. *Arch Intern Med*, 84:77-83, 1949.
13. Cougos, A. and Letrate, M.: Primary structure of endoglin, an RGD containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem*, 265:8361-8364, 1990.
14. Dines, D.E., Armas, R.A. and Bernatz, P.E.: Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc*, 49:460, 1974.
15. Drettner, B. and Svensson, C.: Follow-up of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the nose, with special reference to septal dermoplasty. *Rhinology*, 21:251-255, 1983.
16. Dutton, J.A.E., Jackson, J.E., Hughes, J.M.B. et al.: Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients. *AJR*, 165:1119-1125, 1995.
17. Elden, L., Montanera, W., Terbrugge, K., et al.: Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: A review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 111:44-50, 1994.
18. Gammon, R.B., Miksa, A.K., Keller, F.S.: Osler-Weber-Rendu disease and pulmonary arteriovenous fistulas: deterioration and embolotherapy during pregnancy. *Chest*, 98:1522-1524, 1990.

19. Garcia-Tsao, G., Korzenik, J.R., Young, L., Henderson, K.J., Jain, D., Byrd B., Pollak J.S. and White, R.I.: Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*,
20. Guttmacher, A.E., Marchuk, D.A. and White, R.I.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 333:918-924, 1995.
21. Haitjema, T., Disch, F., Overtoom, T.T.C. et al.: Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med*, 99:519-524, 1995.
22. Haitjema, T., Balder, W., Disch, F.J. and Westermann, C.J.: Epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Rhinology*, 34(3):176-178, 1996.
23. Hanes, F.M.: Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 12:333-337, 1909.
24. Harries, P.G., Brockbank, M.J., Shakespeare, P.G. and Carruth, J.A.: Treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia by the pulsed dye laser. *J Laryngol Otol*, 111(11):1038-1041, 1997.
25. Harrison, D.F.N.: Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*, 92:314-319, 1982.
26. Haye, R. and Austad, J.: Hereditary hemorrhagic teleangiectasia – argon laser. *Rhinology*, 29(1):5-9, 1991.
27. Haye, R. and Austad, J.: Hereditary hemorrhagic teleangiectasia: Unsuccessful treatment with the flash lamp-pulsed dye laser. *Rhinology*, 30:135-137, 1992.
28. Heutink, P., Haitjema, T., Breedveld, G.J., et al.: Linkage of hereditary hemorrhagic telangiectasia to chromosome 9q34 and evidence for locus heterogeneity. *J Med Genet*, 31:933-936, 1994.
29. Hosni, A.A. and Innes, A.J.: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Young's procedure in the management of epistaxis. *J Laryngol Otol*, 108(9):754-757, 1994.
30. Iannuzzi, M.C., Hidaka, N., Boehnke, M., Bruck, M.E., Hanna, W.T., Collins, F.S. and Ginsburg, D.: Analysis of the relationship of von Willebrand disease (vWD) and hereditary hemorrhagic telangiectasia and identification of a potential type IIA vWD mutation (ile865-to-thr). *Am J Hum Genet*, 48:757-763, 1991.
31. Jahnke, V.: Ultrastructure of hereditary telangiectasia. *Archives of Otolaryngology*, 91:262-265, 1970.
32. Jash, D.K.: Epistaxis – topical use of epsilon-aminocaproic acid in its management. *J Laryngol Otol*, 87:895-898, 1973.
33. Jesserun, G.A.J., Kamphuis, D.J., van der Zande, F.H.R. and Nossent, J.C.: Cerebral arteriovenous malformations in the Netherlands Antilles: high prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*, 95:193-198, 1993.
34. Johnson, D.W., Berg, J.N., Gallione, C.J., McAllister, K.A., Warner, J.P., Helmbold, E.A., Markel, D.S., Jackson, C.E., Porteous, M.E.M. and Marchuk, D.A.: A second locus hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 3. *Genome Res*, 5:21-28, 1995.
35. Kendall, B.E., Joyner, M. and Grant, H.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia – microembolization in the management of epistaxis. *Clin Otolaryngol* 2:249-261, 1977.
36. Laurian, K., Kalmanovich, M. and Shinberg, R.: Amniotic graft in the management of severe epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol*, 93:589-595, 1979.
37. Legg, W.: A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet*, 2:856, 1876.
38. Lund, V.J. and Howard, D.J.: Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol*, 111(1):30-33, 1997.

39. Marchuk, D.A., Guttmacher, A.E., Penner, J.A. and Pankaj, G.: Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia, July 10-11, 1997. *Am J Med Genet*, 76:269-273, 1998.
40. Massague, J., Attisano, L. and Wrana, J.L.: The TGF- β family and its composite receptors. *Trends Cell Biol*, 4:172-178, 1994.
41. McAllister, K.A., Grogg, K.M., Johnson, D.W., et al: Endoglin, a TGF-B binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type I. *Nat Genet*, 8:345-351, 1994.
42. McAllister, K.A., Lennon, F., Bowles-Biesecker, B., McKinnon, W.C., Helmbold, E.A., Markel, D.S., Jackson, C.E., Guttmacher, A.E., Pricak-Vance, M.A. and Marchuk, D.A.: Genetic heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia: possible correlation with clinical phenotype. *J Med Genet*, 31:927-932, 1994.
43. McCaffrey, T.V., Kern, E.B. and Lake, C.F.: Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Arch Otolaryngol*, 103:627-630, 1977.
44. McDonald, M.T., Papenberg, K.A., Ghosh, S., Glatfelter, A.A., Biesecker, B.B., Helmholt, E.A., Markel, D.S., Zolotor, A., McKinon, W.C., Vandersoep, J.L., Jackson, C.E., Iannuzzi, M., Collins, F.S., Boenke, M., Porteous, M.E., Guttmacher, A.E. and Marschik, D.A.: A disease locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet*, 6(2):197-204, 1994.
45. Milton, C.M., Shotton, J.C., Premachandran, D.J., Woodward, B.M., Fabre, J.W. and Sergeant, R.J.: A new technique using cultured epithelial sheets for the management of epistaxis associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol*, 107(6):510-513, 1993.
46. Osler, W.: On a family form of recurring epistaxes associated with multiple telangectases of the skin and mucous membranes. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 12:333-337, 1901.
47. Parkin, J.L. and Dixon, J.A.: Argon laser treatment of head and neck vascular lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93:211-216, 1985.
48. Peery, W.H.: Clinical spectrum of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease). *Am J Med*, 82:989-997, 1987.
49. Plauchu, H., de Chadarevian, J.P., Bideau, A. and Robert, J.M.: Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*, 32(3):291-297, 1989.
50. Pohar, S., Mazon, J.J., Ghilezan, M., Le Bourgeois, J.P. and Pierquin, B.: Management of epistaxis in Rendu-Osler disease: is brachytherapy effective? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 27(5):1073-7, 1993.
51. Porteous, M.E.M., Burns, J. and Proctor S.J.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *Journal of Medical Genetics*, 29:527-530, 1992.
52. Puskas, J.D., Allen, M.S., Moncure, A.C., et al.: Pulmonary arteriovenous malformations: therapeutic options. *Ann Thorac Surg*, 56:253-258, 1993.
53. Rebeiz, E.E., Bryan, D.J., Ehrlichman, R.J. and Shapshay, S.M.: Surgical management of life-threatening epistaxis in Osler-Weber-Rendu disease. *Ann Plast Surg*, 35(2):208-213, 1995.
54. Reilly, P.J. and Nostrant, T.T.: Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*, 79:363-367, 1984.
55. Rendu, M.: Epistaxis repetes chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueaux. *Bulletin Societe Medicine Hopital Paris*, 13:731-733, 1896.
56. Richtsmeier, W., Weaver, G., Streck, W., et al.: Estrogen and progesterone receptors in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 92:564-570, 1984.

57. Roman, G., Fisher, M., Perl, D.P. and Poser, C.M.: Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of two cases and review of the literature. *Ann Neurol*, 4:130-144, 1978.
58. Römer, W., Burk, M. and Schneider, W.: Hereditäre hämorrhagische teleangiectasie (Morbus Osler). *Dtsch Med Wochenschr*, 117:669-675, 1992.
59. Saba, H.I., Morelli, G.A. and Logrono, L.A.: Brief report: Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Engl J Med*, 330:1789-1790, 1994.
60. Saunders, W.H.: Septal dermoplasty for control of nosebleeds caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia or septal perforations. *Trans Am Acad Ophthal Otolaryngol*, 64:500, 1960.
61. Shovlin, C.L., Hughes, J.M.B., Tuddenham, E.G.D., Temperley, I., Perembelon, Y.F.N., Scott, J., Seidman, C.E. and Seidman, J.G.: A gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet*, 79:363-367, 1994.
62. Shovlin, C.L., Guttmacher, A.E., Buscarini, E., Faughnan, M.E., Hyland, R.H., Westermann, C.J., Kjeldsen, A.D. and Plauchu, H.: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*, 91(1):66-67, 2000.
63. Siegel, M.B., Keane, W.M., Atkins, J.F. Jr. and Rosen, M.R.: Control of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 105(5):675-679, 1991.
64. Stecker, R.H. and Lake, C.F.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol*, 82:522-526, 1965.
65. Sutton, H.G.: Epistaxis as an indication of impaired nutrition and degeneration of the vascular system. *Medical Mirror*, 1:769-772, 1864.
66. UlsØ, C., Vase, P and Stoksted, P: Long-term results of dermatoplasty in the treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol*, 97(3):223-226, 1983.
67. Weber, F.P.: Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*, 2:160-162, 1907.
68. Weissman, J.L., Jungreis, C.A., Johnson, J.T.: Therapeutic embolization for control of epistaxis in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Otolaryngol*, 16(2):138-140, 1995.
69. Whicker, J.H. and Lake, C.F.: Hemilateral rhinotomy in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 96:319, 1972.
70. White, R.I., Lynch-Nyhan, A., Terry, P. et al.: Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and longterm outcome of embolotherapy. *Radiology*, 169:663-669, 1988.
71. White, R.I.: Pulmonary arteriovenous malformations: How do we diagnose them and why is it so important to do so? *Radiology*, 182:633-635, 1992.
72. White, R.I., Pollak, J.S: Pulmonary arteriovenous malformations: options for management. *Ann Thorac Surg*, 57:519, 1994.
73. Van Custem, E., Rutgeerts, P. and Vantrappen, G.: Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet*, 335:953-955, 1990.
74. Vase, P. and Lorentzen, M.: Histological findings following estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia: A double-blinded investigation. *J Laryngol Otol*, 97:427-429, 1983.
75. Vase, P. and Grove, O.: Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Gastroenterology*, 91:1079-1083, 1986.
76. Vickery, C.L. and Kuhn, F.A.: Using the KTP/532 laser to control epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *South Med J*, 89(1):78-80, 1996.

77. Vincent, P., Plauchu, H., Hazan, J., Faure, S., Weissenbach, J. and Godet, J.: A third locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet*, 5:945-949, 1995.
78. Zohar, Y., Sadov, R., Shvili, Y., Talmi, Y. and Laurian, N.: Surgical management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 113(7):754-757, 1987.