

Uso do estrogênio tópico no tratamento da epistaxe da telangiectasia hemorrágica hereditária (Síndrome de Osler-Rendu-Weber)

Autores: Sarmiento Junior, KMA; Passos, VC; Ciminelli, PB; Tomita, S

Introdução

A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou Síndrome de Osler-Rendu-Weber é uma doença de caráter autossômico dominante que cursa com múltiplas angiодisplasias. Ela foi originalmente descrita por Sutton em 1864¹, mas foram os três autores homenageados no epônimo que a caracterizaram em sua tríade clínica clássica: telangiectasias cutâneo-mucosas, hemorragias recorrentes e ocorrência familiar^{2,3,4}.

A THH ocorre em ambos os sexos, todas as raças e em todos os continentes. As displasias vasculares surgem a partir da 2ª década e podem afetar diversas partes do corpo. Os sintomas são em geral secundários ao sangramento destas lesões.

A manifestação clínica mais comum é a epistaxe recorrente⁸, motivo pelo qual o otorrinolaringologista é freqüentemente o primeiro médico a ser procurado. Daí a importância de estarmos familiarizados com a síndrome e suas opções terapêuticas.

Diversos são os tratamentos propostos para o controle dos sangramentos nasais na THH, incluindo os medicamentosos e cirúrgicos. Nenhum deles, contudo, mostrou-se curativo. Deste modo, a tendência atual na terapêutica dos sangramentos nasais na THH é a de uma ampla discussão das opções e individualização da conduta de acordo com o impacto dos sintomas na vida do paciente.

No Brasil, a baixa disponibilidade do laser cria a necessidade de investir em outras opções mais baratas e acessíveis. O uso do estrogênio tópico vem de encontro a estas necessidades. Este trabalho apresenta o resultado obtido com o estrogênio tópico no controle da epistaxe destes pacientes.

Materiais e Método

Cinco pacientes com diagnóstico clínico de certeza para THH acompanhados no ambulatório de ORL do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho foram submetidos ao tratamento com estrogênio tópico nasal. Após obter um consentimento esclarecido, os pacientes foram submetidos a um questionário de qualidade de vida e as dosagens basais de hemoglobina e hematócrito foram colhidas. Os pacientes do sexo masculino também foram monitorados quanto aos níveis de estrogênio sérico. Todos foram encaminhados para uma consulta com um endocrinologista para afastar doenças concomitantes. Todos foram submetidos a exame radiológico de tórax para afastar malformação arteriovenosa pulmonar.

Nas mulheres (n=3), foram administradas 4 mg de creme de estriol (Ovestrion[®]) em cada fossa nasal, com auxílio de aplicador, uma vez ao dia, à noite, por 2 semanas. Após este período, a dose foi diminuída para duas aplicações por semana. Para os homens (n=2) não foi utilizada dose de ataque, iniciando-se o tratamento diretamente com duas aplicações semanais. Os pacientes eram revistos mensalmente e avaliados quanto à melhora das epistaxes, qualidade de vida e efeitos colaterais. A cada 2 meses foi feita a dosagem de hematócrito e hemoglobina, bem como os níveis séricos de estrogênio nos pacientes do sexo masculino. Pelo menos uma nova consulta com o endocrinologista foi realizada para acompanhamento. O período mínimo de seguimento foi de 6 meses.

Resultados

Três pacientes do sexo feminino e dois pacientes do sexo masculino foram submetidos ao tratamento. A distribuição por idade e as características da epistaxe estão apresentadas na tabela 1. Todos apresentavam pelo menos 1 sangramento nasal por semana antes do início do tratamento, que causavam incômodo social e atrapalhavam suas atividades rotineiras. Dois pacientes referiam cauterizações químicas esporádicas realizadas ao longo dos anos.

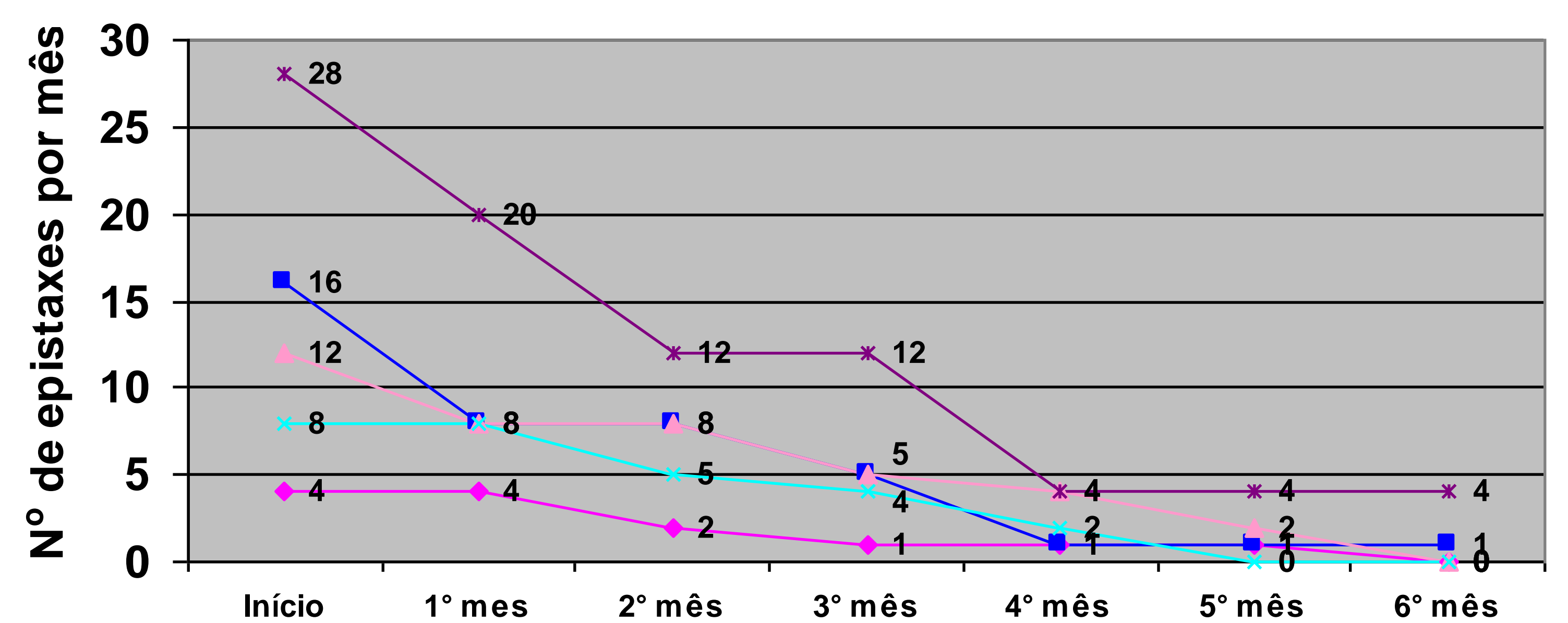


Tabela 2 – Avaliação do tratamento pelos pacientes durante as consultas de retorno

Satisfação com o tratamento								
Paciente	Sexo	Início	1o mês	2o mês	3o mês	4o mês	5o mês	6o mês
1	F	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2	M	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3	F	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4	M	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5	F	-	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Grau de incômodo com os sangramentos nasais (0-10)*								
Paciente	Sexo	Início	1o mês	2o mês	3o mês	4o mês	5o mês	6o mês
1	F	8	6	6	4	4	2	0
2	M	7	5	5	3	2	2	1
3	F	8	4	3	3	3	0	0
4	M	6	4	5	2	2	2	0
5	F	9	3	2	2	2	2	2

* Baseado em um questionário com 10 perguntas sobre o quanto o sangramento nasal atrapalha ou incomoda em várias situações / atividades diárias.

Tabela 3 – Níveis de hematócrito e hemoglobina

Paciente	Sexo	Início		1o mês		2o mês		3o mês		4o mês		5o mês		6o mês	
		Ht (%)	Hb (mg/dL)	Ht (%)	Hb (mg/dL)	Ht (%)	Hb (mg/dL)	Ht (%)	Hb (mg/dL)	Ht (%)	Hb (mg/dL)	Ht (%)	Hb (mg/dL)	Ht (%)	Hb (mg/dL)
1	F	38	11,8	37	12,0	38	11,8	39	11,6	41	12,0	38	11,0	41	12,2
2	M	34	10,8	34	10,8	34	10,8	38	11,2	40	11,6	44	12,4	42	12,2
3	F	32	10,2	32	10,3	35	11,0	37	11,4	37	11,3	36	12,6	38	13,0
4	M	40	14,2	40	14,0	39	13,8	41	14,2	40	14,2	40	14,4	40	14,4
5	F	35	10,6	34	10,4	37	11,4	39	12,0	38	12,0	40	12,4	40	12,6

Tabela 4 – Dosagens de estrogênio total nos pacientes masculinos (Normal: Até 50 pg/mL)

Paciente	Sexo	Início	1o mês	2o mês	3o mês	4o mês	5o mês	6o mês
2	M	12 pg/mL	18 pg/mL	25 pg/mL	28 pg/mL	32 pg/mL	32 pg/mL	38 pg/mL
4	M	28 pg/mL	36 pg/mL	43 pg/mL	47 pg/mL	47 pg/mL	52 pg/mL	55 pg/mL

Discussão

O uso do estrogênio no tratamento da epistaxe em pacientes com THH foi proposto pela primeira vez por Koch ainda em 1952, com base na propriedade do hormônio em induzir uma metaplasia do epitélio nasal de colunar ciliado para 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.

A estrogênioterapia oral foi abordada em várias pesquisas, de resultados conflitantes. Se sua eficácia é controversa, os efeitos adversos são bem estabelecidos e incluem ganho de peso, metrorragias, perda do libido, ginecomastia e doenças tromboembólicas. Dessa forma a aderência ao tratamento não costuma ser muito boa, em especial nos pacientes do sexo masculino.

Até a presente data (abril 2002) não encontramos trabalhos publicados em revistas indexadas sobre a utilização de estrogênio tópico no controle das epistaxes em pacientes com THH. Alguns autores citaram sua utilização, observando que possivelmente a absorção sistêmica seria alta (em analogia ao que ocorre na mucosa vaginal) e não justificaria o incômodo do uso.

Nosso trabalho, todavia, revelou excelente resposta ao uso do creme de estriol, com diminuição tanto na freqüência quanto na intensidade dos sangramentos nasais e melhora da qualidade de vida medida por questionário e nível de satisfação. Não foram observados efeitos colaterais de hiperestrogenismo em nossa casuística. É possível que a amostra reduzida possa ter influenciado no resultado.

Sugerimos que o creme pode ser utilizado nas doses aqui estabelecidas por pelo menos 6 meses seguidos. O tempo máximo de tratamento com estrogênio tópico sem que surjam efeitos colaterais significativos, bem como uma possível ação duradoura do tratamento mesmo após a suspensão do uso da medicação permanece desconhecidos e necessitando de novos estudos com maiores casuísticas.

Em todos os pacientes observou-se uma melhora progressiva na frequência e intensidade das epistaxes, como demonstra o gráfico 1. Em 3 pacientes não houve nenhum episódio de sangramento no último mês de acompanhamento. 100% dos pacientes se declararam satisfeitos com o tratamento desde a primeira consulta ao final de 1 mês. Todos referiram melhora na qualidade de vida (tabela 2). Em 3 pacientes foi constatado um aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito, como demonstra a tabela 3.

Nos pacientes do sexo masculino, não foram observados quaisquer sinais ou sintomas de feminilização. Nos pacientes do sexo feminino também não houve casos de alterações menstruais, dismenorréia ou mastalgia. Todos os pacientes negaram alterações gastrointestinais e fadiga. Um paciente queixou-se de cefaléias frequentes que atribuiu ao tratamento.

Apesar de se observar uma tendência ao aumento lento e progressivo nos níveis séricos de estrogênio, apenas um paciente atingiu valores discretamente acima do normal para o sexo ao final de 6 meses. Não foi detectada qualquer manifestação clínica sugestiva de hiperestrogenismo em nenhum dos pacientes.

O paciente com cefaléia foi avaliado pela clínica médica e fez tomografia para afastar malformações vasculares cerebrais, que foi normal. Mesmo atribuindo o efeito colateral ao tratamento, o mesmo encontrava-se satisfeito com o resultado.

O principal incômodo mencionado pelos pacientes (n=3) foi a dificuldade e sensação desagradável da aplicação do produto.

O incômodo da aplicação do medicamento pode ser minimizado com a confecção de um aplicador mais adequado para as fossas nasais, uma vez que o creme de estriol utilizado (Ovestrion®) foi feito para uso vaginal.

Conclusão

O uso tópico de estrogênio mostrou-se eficaz no controle dos sangramentos nasais da THH e constitui uma opção terapêutica barata e largamente disponível. No presente estudo não houve efeitos colaterais que pudessem ser relacionados ao hiperestrogenismo indicando possivelmente uma menor absorção sistêmica da droga do que a observada por via vaginal. Novos trabalhos com casuísticas maiores são necessários para que se estabeleça a segurança e o efeito a longo prazo deste tipo de tratamento.

Bibliografia:

- Sutton, H.G.: Epistaxis as an indication of impaired nutrition and degeneration of the vascular system. *Medical Mirror*, 1:769-772, 1864.
- Osler, W.: On a family form of recurring epistaxes associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 12:333-337, 1901.
- Weber, F.P.: Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*, 2:160-162, 1907.
- Rendu, M.: Epistaxis repetes chez un sujet poteur de petits angiomes cutanes et muqueaux. *Bulletin Societe Medicine Hopital Paris*, 13:731-733, 1896.
- Hanes, F.M.: Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 12:333-337, 1909.
- Porteous, M.E.M., Burns, J. and Proctor S.J.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *Journal of Medical Genetics*, 29:527-530, 1992.
- Guttmacher, A.E., Marchuk, D.A. and White, R.I.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 333:918-924, 1995.
- 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.
- 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 (1le865-to-thr). *Am J Hum Genet*, 48:757-763, 1991.
- McDonald, M.T., Papenberg, K.A., Ghosh, S., Glatfelter, A.A., Biesecker, B.B., Helmholt, E.A., Markel, D.S., Zolotor, A., McKinnon, 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.
- 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.
- Harrison, D.F.N.: Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*, 92:314-319, 1982.
- 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.
- 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.

Tabela 1 - Pacientes e as características clínicas da epistaxe

Paciente	Sexo	Idade	Idade de início das epistaxes	Frequência das epistaxes	Duração média das epistaxes	Necessidade de internação no último ano	Grau de incômodo com os sangramentos nasais (0-10)*
1	F	52	12	1 vez por semana	10 minutos	-	8
2	M	18	8	4 vezes por semana	15 minutos	-	7
3	F	20	9	3 vezes por semana	5~10 minutos	Uma vez por sangramento digestivo	8
4	M	24	16	2 vezes por semana	15 minutos	-	6
5	F	28	6	Diariamente	20 minutos	-	9

* Baseado em um questionário com 10 perguntas sobre o quanto o sangramento nasal atrapalha ou incomoda em várias situações / atividades diárias.