

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

**Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

# **Epistáxis no Síndrome de Osler-Weber-Rendu**

**- Artigo de Revisão –**

Ano Lectivo 2015/2016

*Clínica Universitária de Otorrinolaringologia*

Orientador: Doutor Augusto Cassul

José Alberto da Cunha Marques  
12744

**Resumo**

A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária é uma patologia rara, potencialmente *life-threatening*, de transmissão autossômica dominante, com uma penetrância que varia com a idade. Além da mucosa nasal, esta fibrodisplasia vascular acomete vários órgãos e sistemas tais como o pulmão, o fígado, a mucosa gastrointestinal e o sistema nervoso central determinando assim uma maior morbi-mortalidade.

As repercussões a nível da mucosa nasal são as mais proeminentes sendo a epistáxis o sintoma mais comum desta patologia.

Em termos fisiopatológicos, a Telangiectasia Hemorrágica Hereditária caracteriza-se pela formação de telangiectasias e malformações arteriovenosas bastante frágeis que sangram na presença de um traumatismo mínimo.

Uma vez que o diagnóstico desta patologia passa muitas vezes despercebido até à idade adulta, torna-se importante dar a conhecer à comunidade médica os critérios diagnósticos, quer clínicos quer genéticos, de forma a permitir um diagnóstico mais precoce e a prática de uma abordagem clínica multidisciplinar.

Existem ao dispor múltiplas opções terapêuticas que vão desde o tratamento conservador à terapêutica médica e cirúrgica. Contudo, não existe um consenso em relação à melhor terapêutica a aplicar nesta condição clínica.

***Abstract***

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) is a rare, potentially life-threatening, autosomal dominant disease with a penetrance that varies with age. Besides the nasal mucosa, this vascular fibrodysplasia targets several organs and systems, particularly the lung, liver, gastrointestinal mucosa and central nervous system, which contribute to greater morbi-mortality.

This disease predominantly affects the nasal mucosa, whereby epistaxis is the most common symptom.

In what concerns the pathophysiology of HHT, it's characterized by development of very friable telangiectasias and arteriovenous malformations that have the tendency to bleed at minimal trauma.

Because the diagnosis can often go unnoticed until adult age, it becomes very important to alert the medical community about the diagnostic criteria, both clinical and genetic, to allow an earlier identification of this disease and a multidisciplinary approach.

There are multiple therapeutical options, from a conservative method to medical and surgical approaches, although a consensus isn't yet a reality in what concerns the best treatment for this disease.

### **Introdução**

A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH), também conhecida pelo epónimo de Síndrome de Osler-Weber-Rendu, é uma displasia fibrovascular rara de transmissão autossómica dominante (as mutações *de novo* são raras).

Esta patologia foi inicialmente reconhecida no século XIX como um distúrbio familiar das estruturas vasculares que cursava com epistáxis e hemorragias do trato gastrointestinal.<sup>(1)</sup> Contudo, esta constelação de achados subestima outros aspectos potencialmente *life-threatening* desta patologia. Assim sendo, a partir de 1940 foram acrescentadas novas anomalias vasculares à THH, nomeadamente as malformações arteriovenosas (MAV) das circulações pulmonar, hepática e cerebral.<sup>(2-4)</sup> Devido à sua fina parede e relativa proximidade com a superfície cutânea/membranas mucosas, poderá ocorrer ruptura e sangramento das telangiectasias, por vezes com um traumatismo mínimo, ou mesmo na sua ausência. Tipicamente, as MAV cerebrais já se encontram presentes ao nascimento, enquanto que as MAV hepáticas e pulmonares se desenvolvem ao longo do tempo. Pelo menos metade dos doentes com THH têm envolvimento pulmonar, mais de um terço têm envolvimento hepático e aproximadamente 10% têm envolvimento cerebral.<sup>(5-7,11)</sup>

A THH apresenta uma penetrância que depende da idade, uma vez que as manifestações clínicas vão surgindo progressivamente ao longo da vida dos doentes. Por este motivo, o diagnóstico da THH pode passar despercebido até à adolescência ou mesmo até à idade adulta. A idade média de aparecimento dos sintomas secundários às MAV é bastante dependente do órgão envolvido. Contudo, a epistáxis costuma ser a primeira e a principal manifestação a surgir no contexto da doença, sendo que 50% dos indivíduos diagnosticados apresentam epistáxis aos 10 anos e 80-90% aos 21 anos. Aproximadamente 95% desenvolvem epistáxis recorrentes. Até ao advento das transfusões sanguíneas, a epistáxis era uma causa comum de morte.<sup>(8)</sup>

A percentagem de indivíduos com telangiectasias nas mãos, face e cavidade oral é semelhante à percentagem dos doentes com epistáxis. No entanto, a idade de aparecimento das telangiectasias ocorre geralmente entre 5 a 30 anos após o início da epistáxis.

O diagnóstico é feito com base nos critérios de Curação, podendo estes ser complementados por testes genéticos em situações específicas.<sup>(19)</sup>

Nestes doentes os parâmetros da coagulação e da função plaquetária não se encontram alterados, uma vez que a THH resulta de anomalias ao nível da parede vascular e não de uma diátese hemorrágica. Porém, a abordagem destes doentes pode ser difícil nos raros casos em que além da THH, coexistem condições patológicas como défice de factores de coagulação, doença de von Willebrand, trombocitopenia e/ou mielodisplasia/síndromes mielodisplásicas.

### ***Epidemiologia***

Estudos epidemiológicos sugerem que a taxa de prevalência de THH se encontra entre 1:5000 e 1:8000, com taxas muito mais elevadas em certas populações isoladas geograficamente (por exemplo, 1:1330 nos Afro-Caribenhos residentes em Curaçao e Bonaire).

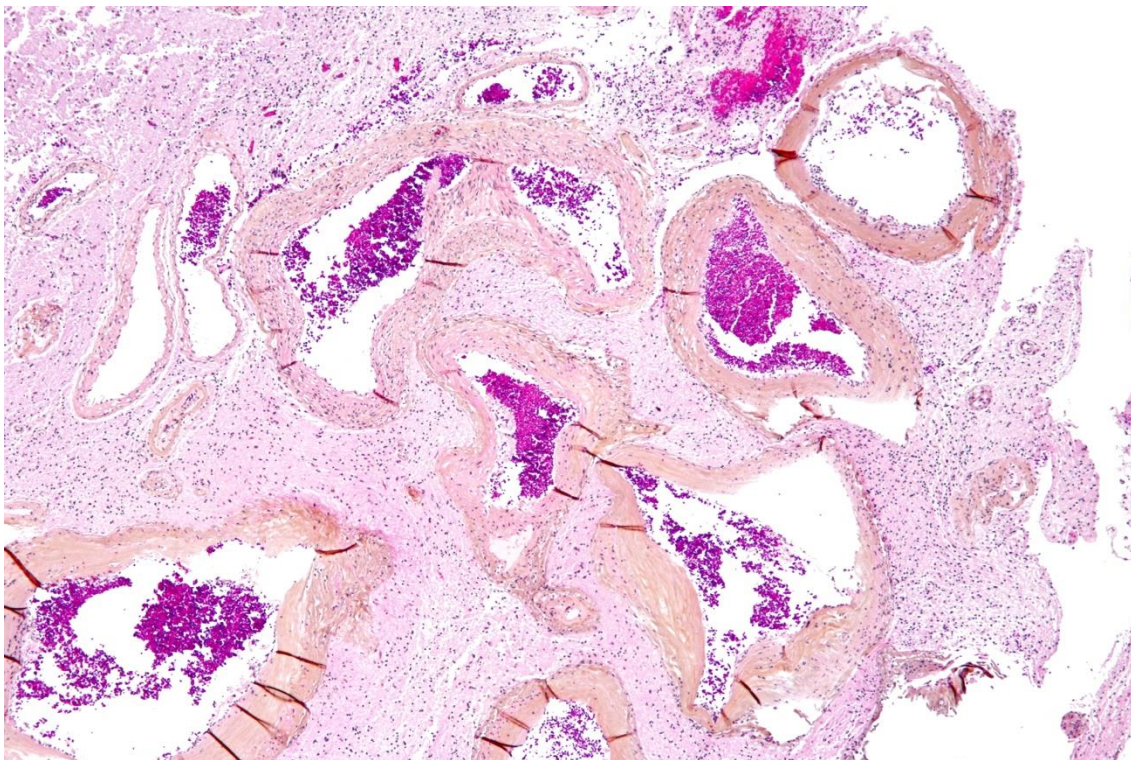
A distribuição da THH é igual em ambos os sexos. Apesar da predominância na raça caucasiana, há relatos da doença em todas as raças, incluindo asiáticos, árabes e africanos.

Em relação à mortalidade por complicações da doença, vários autores apontam para uma taxa inferior a 10%. Dado o risco de complicações, nomeadamente a ruptura de MAV, resultando em morte precoce, concluiu-se que a mortalidade é superior e a esperança média de vida é menor entre os doentes com THH comparativamente a indivíduos saudáveis. Um estudo realizado por Sabbà e Pasculli demonstrou uma redução em 6,8 anos na longevidade destes doentes comparativamente ao controlo. Peery calculou a mortalidade por complicações da THH em 8%, enquanto que Stecker e Lake relataram a morte por epistáxis grave em 2-4% dos casos.<sup>(4-6,9)</sup>

### ***Patologia e Genética***

A primeira caracterização histopatológica da doença foi feita por Hanes, em 1909, que observou proliferação e dilatação dos vasos submucosos, bem como inexistência de capilares ligantes entre arteríolas e vénulas. Jahnke, em 1970, com recurso à microscopia electrónica, evidenciou a ausência de fibras elásticas e musculares lisas e vacuolização do citoplasma endotelial e das fibras musculares das arteríolas acometidas pela THH.

Em 1990, Braverman caracterizou mais pormenorizadamente a evolução histopatológica destas lesões com recurso à microscopia óptica e electrónica, tendo verificado que a dilatação das vénulas e a formação de um infiltrado monocitário em volta das mesmas, constituía o achado mais precoce na formação das telangiectasias. Posteriormente, ocorre dilatação das arteríolas com perda das fibras elásticas que as constituem. À medida que ocorre dilatação vascular, os capilares vão desaparecendo, originando-se assim as telangiectasias mucocutâneas características desta patologia. Investigações mais recentes revelaram também defeitos ao nível das junções intercelulares endoteliais e degeneração da camada de fibras musculares em torno das arteríolas.<sup>(10)</sup>



**Figura 1: Histopatologia da malformação arteriovenosa**

retirado de “*Histopathologic Characteristics of a Chronic Arteriovenous Malformation: preliminar study*”. Massoud T.F., Vinters H.V., Chao K.H., Viñuela F., Jahan R. American Journal of Neuroradiology 2000 21: 1268-1276

A constituição da parede destes vasos é de tal forma frágil que o trauma local (seja pela manipulação ou pelo atrito provocado pelo ar) provoca hemorragia. A inexistência de *compliance* vascular, o défice de fibras elásticas, a degeneração das

fibras musculares das arteríolas, os defeitos nas junções intercelulares do endotélio e a fragilidade do tecido perivascular são características que potenciam a gravidade e prolongam a duração da hemorragia. Numa fase mais tardia, a morfologia dos vasos sofre alterações, apresentando um aspecto contorcido descrito como *spider-shaped*, adquirindo uma coloração rosa-avermelhada, com um diâmetro entre 0.5-1.0 mm. Esta alteração pode surgir em qualquer parte do corpo, sendo no entanto mais comum nos lábios, língua, face, dedos e nas mucosas nasal, jugal e GI. Ao contrário das petéquias, que apresentam uma morfologia semelhante, as telangiectasias desaparecem à vitropressão, reperfundindo imediatamente após a cessação da pressão.

A THH é uma patologia com transmissão autossómica dominante, com um grau de penetrância estimado de 97%. Os indivíduos afectados são heterozigóticos, uma vez que a forma homozigótica é considerada incompatível com a vida.

Foram descritas mais de 600 mutações responsáveis pelo aparecimento de THH, no entanto nenhum destes genes exhibe uma mutação comum.

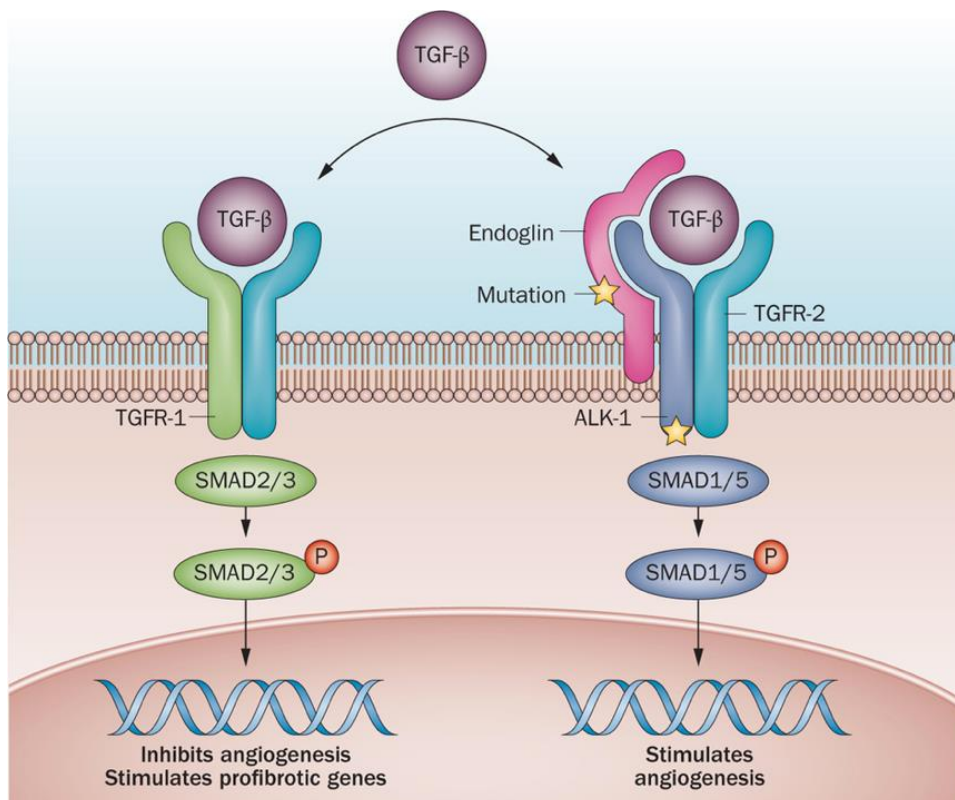
Com base na alteração genética presente, foram descritos 5 tipos de THH:

- **THH tipo 1**, resultante da mutação no gene *endoglin* (ENG), localizado no braço longo do cromossoma 9.
- **THH tipo 2**, resultante da mutação no gene *activin receptor-like kinase 1* (ACVRLK1 ou ALK-1) localizado no braço longo do cromossoma 12.

As mutações nos genes ENG e ACVRLK1 representam cerca de 87% dos casos de THH. Foi ainda reportado que as telangiectasias nasais e da cavidade oral ocorrem mais precocemente e com maior frequência nos doentes com THH tipo 1 comparativamente à THH tipo 2. Assim sendo, os doentes com THH tipo 1 iniciam mais precocemente os episódios de hemorragia nasal, o que sugere que a THH tipo 2 se manifesta progressivamente com a idade. No entanto, os doentes com THH tipo 2 apresentam complicações secundárias às hemorragias nasais muito mais graves durante a vida.<sup>(12,17)</sup> Na THH existe uma correlação entre o genótipo e o fenótipo, pelo que as MAV pulmonares e cerebrais são mais comuns na THH tipo 1, enquanto que as MAV hepáticas e a hipertensão pulmonar são mais comuns na THH tipo 2.

- **Síndrome de overlap: Polipose Juvenil e Telangiectasia Hemorrágica (JPHT)**; caso os testes genéticos se revelem negativos na pesquisa do gene ENG e ACVRLK1, é necessário proceder à sequenciação do gene *Smad4*, localizado no braço longo do cromossoma 18, que identifica mutações em 1-2% dos indivíduos com esta patologia.<sup>(15)</sup>

Estes três genes codificam proteínas envolvidas na via de sinalização do *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β). Contudo, o mecanismo fisiopatológico exacto pelo qual estes defeitos genéticos se processam ainda não se encontra esclarecido, resultando provavelmente de um desequilíbrio entre as vias de sinalização pró-angiogénica e anti-angiogénica a nível vascular. Como resultado destas mutações, os estímulos pró-angiogénicos tornam-se dominantes e levam ao desenvolvimento de MAV com o decorrer da idade.



**Figura 2:** O efeito das mutações ao nível da ENG e ALK-1

retirado de “*Transforming growth factor β at the centre of systemic sclerosis*” Lafyatis R., Nature Reviews Rheumatology, 706-719, 2014

- **THH tipo 3**, associada a mutações no *locus 5q31.3-q32*.
- **THH tipo 4**, resultando de mutações no *locus 7p14*.

Os genes específicos envolvidos por estes dois locus cromossómicos, bem como os mecanismos pelos quais eles originam THH, ainda não foram esclarecidos.

Recentemente, foram descritas mutações no gene do *growth differentiation factor 2* (GDF-2) em 3 doentes. Este gene encontra-se envolvido na angiogénese, pelo

que uma mutação no mesmo pode originar anormalidades vasculares que são fenotipicamente semelhantes à THH (*THH-like*).

Os diferentes padrões da doença em membros de uma mesma família sugerem que existem outras influências genéticas e ambientais que modificam o fenótipo da THH.<sup>(11-17)</sup>

### ***Abordagem e Diagnóstico***

Uma vez que a THH afecta múltiplos sistemas orgânicos, esta doença não se engloba necessariamente numa especialidade específica, devendo assim ser integrada numa abordagem multidisciplinar (Otorrinolaringologia, Hematologia, Gastrenterologia e Hepatologia, Pneumologia, Neurologia, Medicina Interna, Radiologia, Genética Médica, etc.). No entanto, dada a raridade desta condição clínica os clínicos podem ter dificuldades no seu reconhecimento, o que condiciona muitas vezes um diagnóstico tardio.

Como em todas as outras patologias, na THH deve ser realizada uma história clínica detalhada que englobe a frequência, duração e gravidade das hemorragias nasais. Deve ser apurada a frequência de recorrência aos serviços de urgência, bem como a necessidade de transfusões sanguíneas prévias. A documentação do número de transfusões prévias, bem como o período de tempo entre as mesmas, permite uma melhor avaliação da gravidade da hemorragia. Importa, também, esclarecer a presença de MAV pulmonares, intracranianas e gastrointestinais, bem como a identificação da patologia em um ou mais familiares de primeiro grau.

Deve ser realizado um exame físico completo do trato aero-digestivo superior na primeira consulta.

A maioria dos doentes apresentará crostas hemorrágicas ao nível do septo nasal anterior e cornetos inferiores, pelo que a observação deverá ser cuidadosa, devido ao alto risco de hemorragia activa durante o desbridamento das crostas e realização da rinoscopia.<sup>(17,18,27)</sup>

A rinoscopia anterior permite a visualização das telangiectasias na porção anterior do septo nasal, vestíbulo nasal e cornetos inferiores. A aplicação de um descongestionante tópico (oximetazolina) e de um anestésico local (lidocaína) pode facilitar a observação da cavidade nasal. A rinoscopia nasal com espéculo é geralmente realizada com recurso a um endoscópio nasal rígido de 30 graus e 2.9 mm.

É recomendada a avaliação dos níveis de hemoglobina e hematócrito, pois os doentes que se apresentem com anemia grave devem realizar transfusão sanguínea com a maior brevidade. Um estudo sugere que os níveis de hemoglobina devem encontrar-se entre 10-11 g/dL. Os níveis séricos de ferro devem também ser avaliados, pois muitos destes doentes requerem infusões de ferro regulares.<sup>(18)</sup>

O estabelecimento do diagnóstico de THH é imperativo para os pacientes e seus familiares, de forma a que estes sejam rastreados e recebam um tratamento preventivo adequado.

O diagnóstico clínico é baseado nos critérios de Curação publicados em 2000.

### ***Critérios de Curação***

<b><i>Epistáxis</i></b>	Hemorragias nasais espontâneas e recorrentes
<b><i>Telangiectasias</i></b>	Múltiplas, em regiões características: lábios, cavidade oral, dedos e nariz
<b><i>Lesões viscerais</i></b>	Telangiectasias GI ou MAV pulmonares, hepáticas, cerebrais ou espinhais
<b><i>História familiar</i></b>	Familiar de 1º grau com diagnóstico de THH

#### **Tabela 1: Critérios de Curação**

retirado de “*Curação diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia*”

Shovlin C.L. et al, Am J MedGenet. 91: 66-67, 2000

O diagnóstico de THH é:

- *Definitivo*, se três ou mais critérios estiverem presentes;
- *Possível*, se dois critérios estão presentes;
- *Pouco provável*, se menos de dois critérios estão presentes.

O diagnóstico clínico com base nos critérios Curação, apresenta um valor preditivo positivo para um diagnóstico definitivo de 100% e um valor preditivo negativo para um diagnóstico pouco provável de 97.7%.

No entanto, é necessário ter atenção na utilização dos Critérios de Curação, uma vez que as manifestações clínicas da THH se desenvolvem com o decorrer da idade, pelo que estes critérios apresentam baixa sensibilidade em crianças e adultos jovens com história familiar positiva, mas sem outras manifestações clínicas. Os testes genéticos para o rastreio de mutações em genes específicos são especialmente úteis nestas situações e nos casos em que o diagnóstico de THH é tido como “possível”.<sup>(19,20)</sup>

### ***Manifestações Clínicas THH***

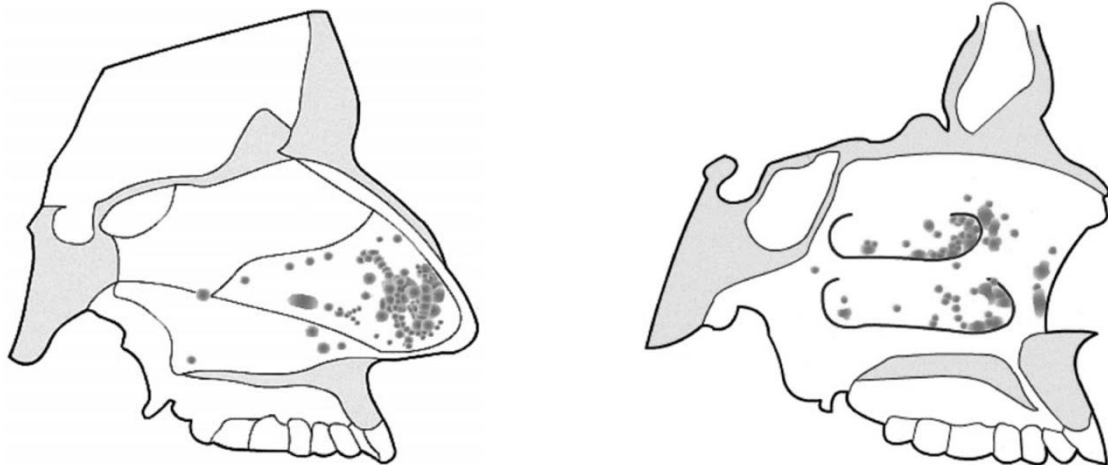
Como referido anteriormente, a THH apresenta uma penetrância relacionada com a idade, pelo que as manifestações clínicas são escassas ao nascimento, desenvolvendo-se e agravando à medida que o indivíduo envelhece.<sup>(8)</sup>

Aproximadamente 75% dos doentes apresentam telangiectasias no estômago e intestino delgado visíveis na endoscopia ou cápsula endoscópica, apesar de ocorrer hemorragia gastrointestinal recorrente em apenas 1/3 dos doentes com THH. A hemorragia é geralmente indolente e crónica e, por esta razão, pode ser assintomática. Os sintomas podem não estar presentes até que a anemia se desenvolva.<sup>(8)</sup> Além das telangiectasias cutâneas e da mucosa gastrointestinal, ocorrem também MAV pulmonares, hepáticas e do sistema nervoso central que condicionam uma maior morbimortalidade.<sup>(8,12)</sup>

### ***- A Magnitude da Epistáxis na Telangiectasia Hemorrágica Hereditária -***

O estudo realizado por Plauchu, em 1998, demonstrou que a mucosa nasal é a região mais acometida pelo aparecimento das angiodisplasias típicas desta patologia (68-100%) que atingem, por ordem decrescente de frequência, o septo nasal, corneto inferior, vestíbulo nasal, corneto médio e mucosa nasal posterior.<sup>(21,23)</sup> Folz descreveu a morfologia e a distribuição das telangiectasias na THH, sendo que geralmente a densidade das mesmas é maior na porção anterior do septo nasal. As telangiectasias encontram-se na periferia dos vasos tributários nasais, junto ao ramo principal que lhes deu origem. Na parede externa das fossas nasais, as telangiectasias desenvolvem-se ao nível dos ramos terminais da artéria etmoidal anterior e da artéria eseno-palatina. Ao nível da parede interna (septo nasal), a densidade das telangiectasias é superior na área de Little (plexo de Kiesselbach). Os doentes com o septo nasal íntegro, apresentam a

maioria das telangiectasias na cavidade nasal anterior, mas também nos cornetos médios, pavimento das fossas nasais e no interior da área da válvula nasal. Nos casos em que existe perfuração do septo nasal, a maioria das telangiectasias concentra-se em redor da perfuração, ao nível do pavimento das fossas nasais e cornetos. <sup>(21)</sup>



**Figura 3: Distribuição das telangiectasias nasais**

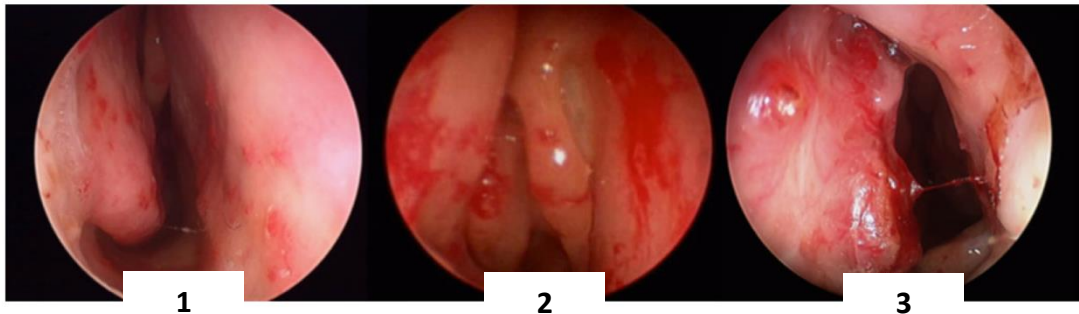
À esquerda ao nível da parede externa e à direita ao nível da parede interna das fossas nasais. retirado de “*Morphology and distribution of nasal telangiectasias in HHT - patients with epistaxis*”

Folz B.J., Wollstein A.C., Lippert B.M., Werner J.A., American Journal of Rhinology, 2005

As epistáxis espontâneas e recorrentes constituem o sintoma mais comum desta patologia. Num estudo que envolveu 324 doentes com THH, estas foram reportadas por 96% dos doentes, nos quais em mais de metade com início antes dos 20 anos; num outro estudo com 73 doentes, 93% relataram a ocorrência de epistáxis, sendo que mais de 50% dos doentes teve um episódio de epistáxis antes dos 10 anos de idade e 90% antes dos 20 anos de idade. Existem ainda casos, embora mais raros, de início de epistáxis após os 60 anos. Não foi encontrada uma diferença significativa entre sexos no que diz respeito à gravidade da epistáxis, bem como em relação à necessidade de transfusões sanguíneas. <sup>(22)</sup>

Não se demonstrou influência do sexo na morfologia das telangiectasias, enquanto que a idade avançada se correlacionou com uma maior densidade de telangiectasias, particularmente em doentes com mais de 40 anos. <sup>(21)</sup>

Mahoney descreveu 3 padrões vasculares das telangiectasias nasais, com recurso à rinoscopia anterior: (1) telangiectasias punctiformes isoladas, (2) telangiectasias difusas e intercomunicantes, (3) telangiectasias isoladas e de grandes dimensões.



**Figura 4: Padrões morfológicos das telangiectasias**

retirado de “*A new endoscopic staging system for hereditary hemorrhagic telangiectasia*”

Reh D.D., Yin L.X., Laaeq K., Merlo C.A., International Forum of Allergy&Rhinology, vol. 4, no. 8, 2014

No seguimento da descrição feita por Mahoney, foram avaliados um conjunto de achados nas telangiectasias nasais durante a realização da rinoscopia anterior, tais como o número de locais atingidos pelas telangiectasias, a localização, a densidade, a morfologia/padrão vascular, a percentagem relativa de MAV, o grau de *crusting* e a presença de perfurações do septo, os quais constituem critérios do HES (HHT Endoscopy Score).

Colocou-se a hipótese de que a presença de telangiectasias na porção nasal posterior (corneto médio e porção posterior do septo) representaria uma doença mais grave, comparativamente às telangiectasias na porção nasal anterior (porção anterior do septo e corneto inferior), pelo que se atribuiu uma pontuação superior às primeiras.<sup>(22,23)</sup>

**HHT Endoscopy Score (HES)**

<b>Pontos</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Número de locais atingidos por telangiectasias</b>	-	< 4 locais	≥ 4 locais	-
<b>Morfologia/Padrão Vascular</b>	Padrão Punctiforme	Padrão Intercomunicante	MAV proeminentes	-
<b>Crusting</b>	Não	Ligeiro	Moderado/Grave (Obstrução nasal)	-
<b>Localização</b>	Porção anterior do septo nasal	Corneto nasal inferior	Corneto nasal médio	Porção posterior do septo nasal
<b>Perfuração do Septo</b>	Não	Sim	-	-
<b>Densidade</b>	>10 mm	5 – 10 mm	2 – 4 mm	<1 mm
<b>% relativa de MAV</b>	Não	<25%	25-50%	>50%

**Tabela 2: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Endoscopy Score**

retirado de “A new endoscopic staging system for hereditary hemorrhagic telangiectasia”  
 Reh D.D., Yin L.X., Laaeq K., Merlo C.A., International Forum of Allergy&Rhinology,  
 vol. 4, no. 8, 2014

O sistema de classificação HES demonstrou ser um forte preditor da gravidade das hemorragias nasais.

Hoag desenvolveu um outro score de gravidade das hemorragias nasais, o Epistaxis Severity Score (ESS). Este score estatisticamente validado pode ser utilizado quer para a avaliação clínica, quer para o follow-up dos doentes com esta patologia, e tem em conta a frequência das hemorragias, a sua duração, intensidade, presença de anemia e transfusões prévias realizadas. Um ESS<4 indica epistáxis ligeira; ESS≥4 e <7 epistáxis moderada e ESS≥7 epistáxis grave

Um estudo evidenciou a existência de uma forte correlação entre o ESS e o HES.<sup>(23)</sup>

Concluiu-se que os doentes com um padrão morfológico de telangiectasias isoladas e de grandes dimensões ou com padrão intercomunicante apresentavam epistáxis mais graves do que aqueles com o padrão punctiforme. No entanto, inúmeros achados na rinoscopia que se julgava estarem associados a maior gravidade da epistáxis, como a percentagem relativa de MAV, a densidade das telangiectasias e o número de locais envolvidos pelas mesmas, não demonstraram correlação com o ESS. Esta classificação endoscópica pode também ser usada para avaliar a resposta às intervenções médicas e cirúrgicas através da avaliação das características das telangiectasias durante a realização da rinoscopia anterior.<sup>(22,23)</sup>

A gravidade das hemorragias nasais é muito variável. Alguns doentes apresentam este sintoma diariamente (até mais do que uma vez por dia), enquanto que em outros este ocorre apenas ocasionalmente, pelo que é muito difícil avaliar a gravidade das epistáxis, devido à própria dificuldade em quantificar a intensidade das hemorragias. De forma a tentar contornar este obstáculo, foi realizado um estudo onde se incluíram 148 doentes tratados para a THH, decorrido entre Janeiro de 1996 e Fevereiro de 2008, onde foi pedido aos doentes para preencher um questionário de forma a avaliar gravidade das suas hemorragias nasais. O questionário tinha em conta a frequência, intensidade e duração das epistáxis bem como a necessidade prévia de realização de transfusões sanguíneas por instabilidade hemodinâmica.<sup>(22)</sup>

	<i>Epistáxis</i>			<i>Transfusões Sanguíneas</i>	
	Frequência	Intensidade	Duração	Número de transfusões sanguíneas prévias	Necessidade recente de transfusões sanguíneas
<b>Grau 1</b>	< 1 episódio/semana	Pequenas manchas de sangue no lenço	<10 min	Sem necessidade	Sem necessidade
<b>Grau 2</b>	Pelo menos 1 episódio/semana	Lenço ensopado em sangue	Entre 10-30 min	<10 unidades	Entre 1-5 unidades durante os últimos 3 meses
<b>Grau 3</b>	>1 episódio/dia	Necessário utilizar uma tigela ou utensílio semelhante	>30 min	>10 unidades	> 5 unidades durante os últimos três meses

**Tabela 3: Questionário de avaliação da gravidade das epistáxis**

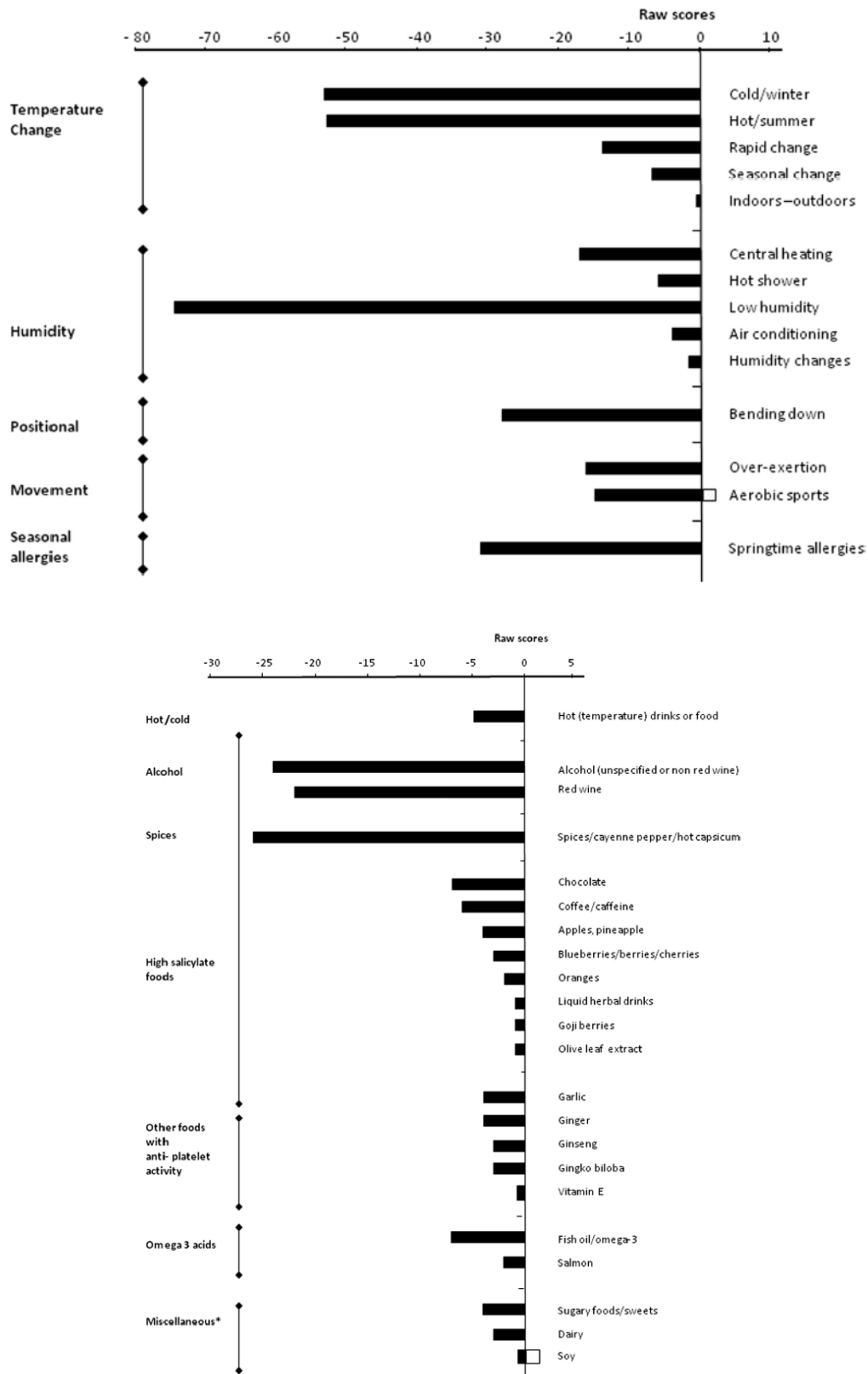
retirado de “*Correlation of severity of epistaxis with nasal telangiectasias in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) patients*” Pagella F., Colombo A., Matti E., Giourgos G., Tinelli C., Olivieri C., Danesino C., Am J Rhinol Allergy 23, 52-58, 2009

Colocou-se a hipótese do fluxo aéreo nasal ter um papel determinante no aparecimento e na localização das telangiectasias nasais. Segundo Mlynski, a cavidade nasal anterior é a zona com maior dinâmica do fluxo aéreo, actuando como um difusor onde o fluxo aéreo laminar é convertido num fluxo turbulento. O mesmo processo ocorre ao nível das perfurações do septo nasal, onde se verifica a existência de uma maior turbulência. O fluxo turbulento provoca *secura* e *crusting* nas margens da perfuração septal, levando a um processo de inflamação subaguda com neoformação de vasos sanguíneos. As telangiectasias da mucosa nasal posterior são encontradas em apenas 10% dos casos.<sup>(21)</sup>

As epistáxis mais graves podem levar ao desenvolvimento de anemia crónica por défice de ferro com necessidade de transfusões sanguíneas. Num ensaio com 50 doentes com THH, verificou-se que a epistáxis era a causa mais comum de défice de ferro. A perda sanguínea aproximada causada pelas epistáxis encontrava-se na ordem dos 277 mL/mês, sendo que as necessidades de ferro nestes doentes podiam ser suplantadas apenas com base em fontes alimentares. A hemorragia gastrointestinal contribui provavelmente em menor escala para o défice de ferro em relação à epistáxis, visto que em muitos doentes a melhoria ao nível das hemorragias nasais permitia uma redução significativa da necessidade de ferro e transfusões sanguíneas. Os valores do ferro sérico são mais úteis que os níveis de ferritina para o diagnóstico de défice de ferro, uma vez que esta última pode encontrar-se inapropriadamente elevada em múltiplas patologias. Assim sendo, as guidelines recomendam a realização de um hemograma completo anual, bem como a determinação do ferro sérico. <sup>(18)</sup>

Alguns factores são identificados como agravantes ou desencadeantes das epistáxis nos pacientes com THH. Os dois grupos de agentes mais comumente associados a exacerbações das epistáxis são o álcool (sobretudo vinho tinto) e as especiarias. Estas últimas apresentam uma concentração elevada de salicilatos, particularmente a curcumina (contida no açafrão da Índia), possuindo uma acção antiplaquetária importante. Além deste efeito nas plaquetas, a curcumina inibe a activação das células musculares lisas vasculares em caso de lesão vascular favorecendo assim a ocorrência da hemorragia nasal. O mecanismo pelo qual o vinho tinto favorece a ocorrência de epistáxis relaciona-se com o seu potencial vasodilatador e anti-agregante plaquetário. O chocolate, sobretudo o negro, também parece facilitar a ocorrência da hemorragia nasal na THH devido à presença de flavonoides na sua constituição, os quais apresentam uma actividade antiplaquetária. Num estudo verificou-se que o ácido ómega-3 (contido no óleo de peixe e salmão) reduziu a incidência de trombose microvascular em porcos. No entanto, existem resultados divergentes entre estudos, uma vez que enquanto alguns afirmam que a acção do ómega-3 não se traduz claramente num risco hemorrágico significativo, enquanto que outros apontam para o potencial efeito deletério do ómega-3. Outros alimentos que favorecem as hemorragias são o café, frutos silvestres, citrinos, alho, gengibre, ginseng e o Ginkgo biloba. <sup>(24)</sup>

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina  
 - Epistáxis no Síndrome de Osler-Weber-Rendu -



**Gráfico 1: Efeito dos estilos de vida e da dieta na epistáxis em doentes com THH**

retirado de “*Lifestyle and Dietary Influences on Nosebleed Severity in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia*” Silva B.M., Hosman A.E., Devlin H.L., Shovlin C.L. *The Laryngoscope*, 123: 1092-1099, 2013

Outros factores exógenos/estilos de vida que modulam a intensidade das hemorragias nasais são as alterações climatéricas, a humidade atmosférica, determinados movimentos/posições, alergias, a gravidez e o climatério.

As alterações ao nível do olfacto e do paladar dos doentes com THH são responsáveis pela redução na qualidade de vida destes doentes. <sup>(8,25)</sup> Com base em estudos realizados, concluiu-se que a doença hepática, renal e pulmonar (manifestações extra-nasais) parecem ter influência na função olfactiva destes doentes. Assim, doentes com THH com manifestações extra-nasais podem exibir uma função olfactiva inferior comparativamente aos que não apresentam estas manifestações. Não existe, no entanto, uma correlação significativa entre a função olfactiva/gustativa e a duração da doença ou frequência das hemorragias nasais. <sup>(25,26)</sup>

### ***Terapêutica das Epistáxis na THH***

A terapêutica médica das hemorragias nasais no contexto da THH tem vindo a evoluir, uma vez que actualmente se dispõe de agentes potencialmente promissores no tratamento desta patologia, tais como o bevacizumab (Avastin). Existem outras terapêuticas disponíveis como os estrogénios e a escleroterapia. <sup>(27)</sup>

A terapêutica com estrogénio, modificadores do estrogénio e antagonistas do estrogénio pode ser usada na epistáxis no contexto de THH. O raloxifeno, modulador selectivo do receptor do estrogénio, demonstrou aumentar a expressão de endoglin e activin receptor-like kinase 1 (ALK1) a nível endotelial. Num estudo randomizado, prospectivo, o tratamento da epistáxis com raloxifeno associou-se a uma diminuição da gravidade e frequência das hemorragias. Além disso, verificou-se um aumento de 20% dos níveis de hemoglobina nos doentes que realizaram esta terapêutica. A pomada de estriol 0,1% aplicada duas vezes ao dia na mucosa nasal produziu uma reversão da metaplasia escamosa em 12 doentes com THH, pelo que o seu uso pode reduzir a fragilidade da mucosa nasal e diminuir a incidência de epistáxis. <sup>(8,27)</sup>

Recentemente, surgiu bastante interesse no uso de inibidores da angiogénese como o bevacizumab (Avastin), um anticorpo monoclonal humanizado inibidor do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF). O motivo pelo qual este fármaco foi incluído no tratamento da THH deve-se ao facto dos valores plasmáticos de VEGF se encontrarem elevados nos doentes com esta patologia. Verificou-se uma melhoria na anemia após a administração de bevacizumab intravenoso. O tratamento tópico

intranasal durante 8 semanas com este fármaco resultou num excelente controlo da epistáxis. A injeção deste agente farmacológico ao nível do septo nasal deve ser evitada dado o risco de perfuração do septo nasal. A administração de bevacizumab 5mg/kg, administradas a cada 14 dias, num total de 6 injeções, reduziu a duração da epistáxis de 221 minutos/mês para 134 minutos/mês após 6 meses, resultando numa significativa melhoria da qualidade de vida destes doentes.<sup>(8,27-32)</sup>

Num estudo randomizado, os anti-fibrinolíticos (ácido tranexâmico e o ácido aminocaproico) demonstraram reduzir as hemorragias nasais em aproximadamente 50%. Contudo, não se verificou uma melhoria da concentração da hemoglobina com o uso destes agentes, os quais apresentam diversos efeitos adversos, nomeadamente náuseas, diarreia, hipotensão, tonturas, rash cutâneo, miopatia, fadiga, rabdomiólise, disfunção renal e trombose.<sup>(8,32)</sup>

A abordagem cirúrgica das hemorragias nasais secundárias à THH vai desde o tamponamento nasal, que é útil como medida terapêutica temporária, até procedimentos endonasais mais complexos como a ablação de telangiectasias, septectomia, septodermoplastia e encerramento nasal (técnica de Young). A técnica cirúrgica deve ser adaptada ao indivíduo e à gravidade das hemorragias.

Uma das complicações mais comuns a longo prazo da terapêutica cirúrgica é a perfuração do septo. O recurso à electrocauterização monopolar e ao nitrato de prata está associado ao aumento da incidência de perfuração do septo.

Foram descritas diversas modalidades de fotocoagulação a laser na terapêutica das hemorragias nasais. Estas incluem o laser tipo árgon (com comprimento de onda variável), laser KTP – *potassium titanyl phosphate* (585 nm) e o laser Nd:YAG – *neodymium-doped yttrium aluminum garnet* (1064 nm). Estas terapêuticas apresentam a vantagem de serem bastante localizadas, pelo que apresentam um risco mínimo de lesão da mucosa adjacente saudável.<sup>(27,33)</sup>

A septodermoplastia é uma técnica que envolve a remoção da mucosa da metade anterior do septo nasal, com preservação do pericôndrio subjacente, seguida da colocação de um enxerto de pele ou da mucosa bucal com uma espessura ligeiramente superior. Alguns autores aplicaram esta técnica no tratamento das hemorragias nasais por THH, verificando uma redução superior a 50% em relação à necessidade de realizar tratamento por laser durante um período de 5 anos. Este tratamento promoveu uma melhoria significativa da qualidade de vida destes doentes, bem como uma redução significativa no número de transfusões que estes necessitavam. Uma das complicações

desta terapêutica é o *crusting* crónico devido à perda da função mucociliar da cavidade nasal anterior. É importante elucidar os doentes que a septodermoplastia não é uma terapêutica definitiva uma vez que as telangiectasias nasais reaparecem dentro de 2 anos.<sup>(8,27,34)</sup>

Existem relatos de tratamentos endovasculares para a epistáxis na THH. No entanto, nos últimos 20 anos apenas foi publicado um reduzido número de pequenos estudos retrospectivos. Layton descreveu uma série de 12 doentes com epistáxis associada à THH tratados com embolização endovascular. Em comparação com os doentes com hemorragias nasais idiopáticas, os doentes com THH necessitavam de re-embolização mais frequentemente. Além disso, 69% dos doentes com THH tinham contribuições mucosas significativas dos ramos etmoidais da artéria oftálmica em comparação com 9% dos doentes com hemorragia idiopática. Isto deve-se provavelmente ao facto de a maioria dos doentes com epistáxis não secundárias à THH apresentarem como fonte hemorrágica os ramos da artéria eseno-palatina, enquanto que os doentes com THH geralmente apresentam-se com epistáxis anteriores, provenientes da região do plexo de Kiesselbach. Outro estudo feito por Braak, descreveu 12 doentes com epistáxis associada à THH nos quais foi realizado tratamento com embolização percutânea, verificando uma melhoria da duração entre episódios de epistáxis até 1 ano após a embolização. Um obstáculo significativo à terapêutica de embolização endovascular é a sua incapacidade de tratar ramos das artérias etmoidais anterior e posterior devido ao elevado risco de acidente vascular cerebral e cegueira. Estes riscos sobrepõem-se frequentemente às potenciais vantagens que a terapia endovascular apresenta sobre as abordagens cirúrgicas, tais como a dispensabilidade de anestesia geral e a instrumentação nasal. Por este motivo, a terapia de embolização para a epistáxis associada à THH raramente tem indicação terapêutica.<sup>(27)</sup>

A técnica de Young (encerramento das narinas) foi primariamente descrito para o tratamento do *crusting* crónico secundário à rinite atrófica. No entanto, este procedimento foi adoptado para o tratamento das epistáxis secundárias às telangiectasias nasais. Lund e Howard descreveram, com base num estudo feito em 12 doentes submetidos à técnica de Young, uma cessação completa da hemorragia em 11 doentes. O fundamento desta técnica prende-se com a eliminação do fluxo aéreo na cavidade nasal, o qual constitui um factor predisponente para o traumatismo das telangiectasias nasais. Com base na literatura, o encerramento das narinas é um tratamento efectivo para as epistáxis graves *life-threatening* e dependentes de

transfusões em doentes nos quais outras terapêuticas, como a septodermoplastia, são inadequadas ou mal sucedidas. Contudo, esta técnica resulta numa obstrução nasal completa levando à respiração bucal obrigatória, com perda da função olfactiva.<sup>(27,35)</sup>

### ***Conclusão***

A THH é uma condição médica de transmissão hereditária com padrão autossómico dominante. O seu espectro clínico é amplo e multisistémico, podendo os doentes na fase inicial da vida apresentar-se assintomáticos, surgindo sintomatologia com o avançar da idade. Tipicamente a epistáxis é o primeiro sintoma, surgindo geralmente na infância.

Dada a raridade desta patologia, o diagnóstico é por vezes feito numa fase tardia. A abordagem da THH deve ser multidisciplinar, pelo que é importante dar a conhecer aos clínicos os critérios de diagnóstico de Curação, que apesar de apresentarem um valor preditivo positivo de 100% para o diagnóstico da patologia, não são suficientes para a identificação de doentes mais jovens. Por este motivo, torna-se importante aliar o diagnóstico genético ao diagnóstico clínico e, além disso, investir na pesquisa de eventuais biomarcadores que permitam identificar a patologia.

Os estudos realizados no âmbito da terapêutica têm revelado resultados promissores, nomeadamente com o uso de inibidores da angiogénese como o bevacizumab. Contudo, uma vez que não existe ainda consenso acerca da melhor terapêutica a aplicar nestes doentes, seria importante a realização de protocolos e algoritmos de actuação clínica para a abordagem dos mesmos.

### ***Agradecimentos***

O autor agradece de forma especial a orientação e disponibilidade do Doutor Augusto Cassul. Agradece também, pelo apoio prestado na realização deste trabalho, ao Professor Doutor Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão.

**Referências Bibliográficas**

1. Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Medical Mirror* 1864; 1:769
2. Rundless RW. Hemorrhagic telangiectasia with pulmonary artery aneurism: case report. *Am J Med Sci* 1945; 2010: 76-81
3. Smith JL, Lineback MI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia; nine cases in one Negro family, with special reference to hepatic lesions. *Am J Med* 1954; 17:41
4. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002;19(2):140–148
5. Bideau A, Planchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul* 1989; 44:3
6. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002, 19:140
7. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 1995; 333:918
8. Garra N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Journal of Blood Medicine* 2014;5 191-206
9. C. Sabbà, G. Pasculli, P. Suppressa, F. D'Ovidio, G. Mariano Lenato, F. Resta, G. Assennato, G. Guanti. Life expectancy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *QJM* 2006 327-334
10. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of telangectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol*, 95:422-427, 1990
11. Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol.* 1997;26(1):111–118
12. McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ. Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet.* 2000;93(4):320–327

13. Olivieri C, Mira E, Delù G, et al. Identification of 13 new mutations in the ACVRL1 gene in a group of 52 unselected Italian patients affected by hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2002;39(7):E39
14. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004;363(9412): 852–859
15. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005;42(7):577–582
16. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O’Fallon B, et al. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2013; 93(3):530–537
17. Hunter BN, Timmins BH, McDonald J, Whitehead KJ. An Evaluation of the severity and progression of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 versus hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *The Laryngoscope.* 2015
18. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73–87
19. Shovlin CL et al. Curaçao’s diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet.* 2000; 91:66-67
20. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Whitehead A. Curaçao criteria highly predictive of a mutation in ACVRL1 or ENG. *Proceedings of the 11th International HHT Scientific Conference.* 2015, p. 33
21. Folz BJ, Wollstein AC, Lippert BM, Werner JA. Morphology and distribution of Nasal Telangiectasias in HHT-Patients with epistaxis. *American Journal of Rhinology.* 2005
22. Pagella F, Colombo A, Matti E, Giourgos G, Tinelli C, Olivieri C, Danzino C. Correlation of severity of epistaxis with nasal telangiectasia in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *Am J Rhinol Allergy* 23, 52-58, 2009
23. Reh DD, Yin LX, Laaeq K, Merlo CA. A new endoscopic staging system for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *International Forum of Allergy&Rhinology.* Vol. 4. No.8, 2014
24. Silva BM, Hosman AE, Devlin HL, Shovlin CL. Lifestyle and Dietary Influences on Nosebleed Severity in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.

- The Laryngoscope, 123:1092-1099, 2013
25. Merlo CA, Yin LX, Hoag JB, Mitchell SE, Reh DD. The effects of epistaxis on health-related quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *International Forum of Allergy&Rhinology*. Vol. 4 No. 11, 2014
  26. Steinbach S, Fasunla AJ, Schäfers SP, Lahme CME, Geithoff UW, Hundt W, Wolf P, Mandic R, Werner JA, Einazi B. Does hereditary hemorrhagic telangiectasia affect olfactory or gustatory function? *American Journal of Rhinology&Allergy*. 2012.
  27. Sautter NB, Smith TL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis: innovations in understanding and management. *International Forum of Allergy&Rhinology*, Vol.2, No.5, 2012
  28. Simonds J, Miller F, Mandel J, Davidson TM. The effect of Bevacizumab (Avastin) treatment on epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *The Laryngoscope*. 2009
  29. Karnezis TT, Davidson TM. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia with submucosal and topical bevacizumab therapy. *The Laryngoscope*. 2011
  30. Kochhanowski J, Sobieszczńska M, Tubek S, Zurek M, Pawelczak J. Successful therapy with bevacizumab in a case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Human Vaccines&Immunotherapeutics*. Vol 11, Issue 3, 2015
  31. Riss D, Burian M, Wolf A, Kranebitter V, Kaider A, Arnoldner C. Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head&Neck*, 2015
  32. Ardelean DS, Letarte M. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Frontiers in Genetics*. 2015
  33. Pagella F, Matti E, Chu F, Pusateri A, Tinelli C, Olivieri C, Canzonieri C, Boeri L, Ornati F, Danzino C. Argon plasma coagulation is an effective treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients with severe nosebleed. *Acta Oto-Laryngologica*, 2013; 133: 174-180
  34. Burckhardt W, Guerra CP. Synthetic dural graft septoplasty in epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Colombia Médica*, 2013, Vol 44 N°3
  35. Richer SL, Geishoff UW, Livada Nancy, Ward PD, Johnson L, Mainka A, Henderson KJ, Ross DA. The Young's procedure for severe epistaxis from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *American Journal of Rhinology&Allergy* 26, 401-404, 2012