



LABIRINTOPATIAS HORMONAIS: HORMÔNIOS ESTERÓIDES, ESTRÓGENO E PROGESTERONA

Roseli Saraiva Moreira Bittar, Médica Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Doutora em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Trabalho realizado na Disciplina de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Serviço do Prof. Aroldo Miniti.

Endereço para correspondência:

CEDAO: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 sala 6021 6º andar - Cerqueira César - CEP 05403-000 - São Paulo - SP

INTRODUÇÃO

A integridade bioquímica dos líquidos do ouvido interno é essencial para seu bom funcionamento. Por suas múltiplas atuações no organismo, as alterações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual, gestação e menopausa podem resultar em comprometimento da homeostase dos fluidos labirínticos, pois influem diretamente em processos enzimáticos e na atuação de neurotransmissores²⁹. Essas alterações podem ser assintomáticas ou clinicamente referidas como vertigens, instabilidade, zumbidos, plenitude auricular, hipoacusia ou algiaacusia¹⁸.

O CICLO MENSTRUAL

Durante o ciclo menstrual, observamos flutuação do limiar auditivo tonal, notadamente nas frequências agudas^{3,12}. Essas diferenças parecem ser mais acentuadas em mulheres portadoras de tensão pré-menstrual (TPM)². O limiar auditivo feminino pode sofrer diminuição de até 7 dB quando na fase lútea^{11,12}. Durante o ciclo menstrual, além do limiar tonal, ocorre flutuação dos limiares do reflexo estapediano²⁵ (Figura 1).

São descritos casos de mulheres que apresentam severo aumento de limiares auditivos na segunda fase do ciclo menstrual, notadamente nas frequências agudas. Essas mulheres podem responder ou não ao uso de contraceptivos orais. Apenas um caso descrito foi acompanhado durante longo tempo, evoluindo sem melhora com uso de contraceptivos orais, assintomática durante a gestação e aleitamento, e com piora após a volta dos ciclos¹. Tal paciente obteve benefícios com o uso de

bloqueadores diretos de hipófise, com eliminação do ciclo hormonal, porém não pôde continuar o tratamento em razão de seus efeitos adversos.

Quando realizado na fase estrogênica ou lútea, o exame vestibular também mostra variação^{15,26}. Na fase lútea, podemos encontrar maior incidência de nistagmo de posição, ausência de inibição do nistagmo pós calórico com a fixação ocular e preponderância direcional. As alterações descritas são freqüentemente associadas ao edema de SNC¹⁵ (usual nessa fase) secundário à atuação hormonal. Quadros de hidropsia labiríntica muitas vezes são observados nessas pacientes, as quais referem ins-

tabilidade, intolerância ao ruído e sensação de "cabeça oca"². No campo da pesquisa clínica, o estudo do TTS (temporary threshold shift) revela que, durante a fase lútea, a mulher tem recuperação auditiva pós ruído muito mais rápida^{11,27}, quando comparada à fase estrogênica ou ao sexo masculino. Todas essas variações são atribuídas ao alto índice hormonal que ocorre nessa época.

É interessante notar que a afinidade dos receptores periféricos de insulina varia conforme a fase do ciclo hormonal^{4,13}. Durante a segunda fase do ciclo menstrual há "resistência" periférica à insulina, por queda da afinidade aos receptores insulínicos. Essa situação tem como conseqüência a

hiperinsulinemia e o aumento da glicemia que poderiam levar a distúrbios metabólicos no ouvido interno.

Os sintomas decorrentes da TPM são facilmente tratáveis com dieta hipossódica e diurético leve, durante a segunda fase do ciclo. Muitas vezes, podemos retirar a medicação e a dieta após 4 a 6 meses de ausência dos

Durante o ciclo menstrual, observamos flutuação do limiar auditivo tonal, notadamente nas frequências agudas, e do nível do reflexo estapediano.

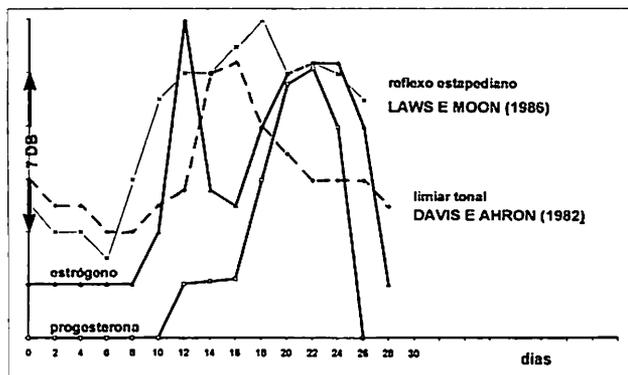


Figura 1. Valores obtidos durante o ciclo ovariano normal.

sintomas. Quando o quadro é de hidropsia, em relação à surdez, a melhora ocorre apenas nos casos onde não há lesão de percepção².

CONTRACEPTIVOS ORAIS

Com o uso de contraceptivos orais, o reflexo estapediano não varia como no ciclo menstrual e apresenta em níveis normais, embora ocorra diminuição do limiar auditivo. Isso caracteriza aumento do campo auditivo, considerado um sinal de comprometimento do tronco cerebral³⁰. Observamos melhores limiares auditivos sob a ação dessas drogas, quando comparados à fase estrogênica e ao sexo masculino. Nessas condições, os anticoncepcionais orais simulam a fase lútea. Em contrapartida, são descritos casos de surdez súbita sob o uso de estrógeno e progesterona, isolados ou associados^{19,21,31}. Sabe-se, ainda, que o uso prolongado dos anticoncepcionais pode levar a comprometimento auditivo em frequências agudas, de caráter neurossensorial²⁷.

Os casos descritos de surdez súbita atribuída ao estrógeno, progesterona ou sua associação apresentaram invariavelmente boa evolução quando retirada a droga e realizado tratamento apropriado da fase aguda. Tanto pode haver surdez isolada, como comprometimento vestibular parcial ou total. Os achados são facilmente explicáveis quando observamos a irrigação do labirinto. A artéria auditiva interna divide-se em dois ramos: vestibular anterior e coclear comum, que por sua vez dá origem aos ramos coclear e vestibulo-coclear. A obstrução vascular acarreta comprometimento do território por ela irrigado, que pode abranger cóclea, véstibulo ou ambos (Figura 2).

Nos últimos anos, os contraceptivos orais têm cada vez menos estrógeno e progesterona, sendo chamados de contraceptivos de baixas doses ("low dose"). A utilização de hormônios em dosagens menores reduziu sensivelmente a ocorrência de surdez súbita. Atualmente, ob-

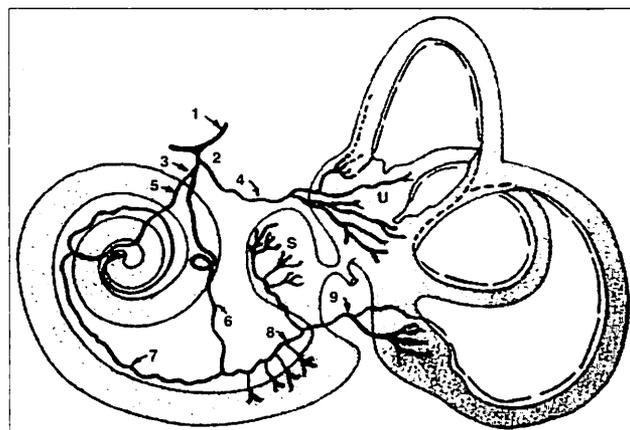


Figura 2. Irrigação do ouvido interno: 1) artéria cerebelar anterior inferior (AICA); 2) artéria auditiva interna (labiríntica); 3) artéria coclear comum; 4) artéria vestibular anterior; 5) artéria coclear; 6) artéria cócleo-vestibular; 7) ramo coclear; 8) artéria sacular; 9) artéria ampular posterior (GONZALES et al, 1968).

servamos quadros de instabilidade e algia acústica com o uso dessas formulações, parecendo que os sintomas estão relacionados à dose de progesterona. É interessante notar que essa droga leva à hiperinsulinemia, ao lado de hiperglicemia; assim como a hipotireoidismo e aumento da viscosidade sanguínea por interferência no metabolismo lipídico, o que comprometeria qualquer órgão dependente de circulação terminal por capilares^{16,22,28}.

Há estudos mostrando que os potenciais evocados auditivos são alterados por essas drogas. O estrógeno parece diminuir o intervalo entre as latências interpicos⁷, enquanto que a progesterona, apresenta atuação no tronco cerebral, comprometendo a condução no complexo olivar superior, alterando a morfologia da onda⁸. As alterações são encontradas quando o exame é sensibilizado através do aumento de "clicks"³⁰. A explicação para tal ocorrência parece ser que as alterações clínicas, tais como zumbidos, precedem a lesão anatômica e exprimem maior "irritabilidade" das vias auditivas centrais^{7,30}.

...o uso prolongado dos anticoncepcionais pode levar a comprometimento auditivo em frequências agudas, de caráter neurossensorial...

FASE GESTACIONAL

Durante o ciclo gravídico, notamos variação significativa da resposta vestibular. No início da gestação, observamos "sensibilização" da audição, com melhora dos limiares tonais e diminuição do limiar de excitabilidade labiríntica à PAPD, semelhante ao que ocorre no uso prolongado de contraceptivos orais. As alterações vestibulares normalizam-se ao longo do período gestacional, o que nos leva a supor que há habituação labiríntica, enquanto os limiares tonais continuam estáveis^{6,10}.

É descrito na gestante o aumento do campo auditivo,

caracterizado pelo melhor limiar auditivo e valor normal do reflexo estapediano⁹. Tal achado caracteriza comprometimento do tronco cerebral, provavelmente secundário ao edema característico desta fase. O efeito parece ser secundário à atuação da progesterona sobre o tronco cerebral que, conforme descrito experimentalmente, compromete a condução auditiva no complexo olivar superior.

A melhora do limiar auditivo parece estar relacionada com a evolução da espécie, que selecionou as fêmeas que tinham capacidade de estar mais atentas ao meio ambiente. Ouvindo melhor durante a gestação e fugiam dos seus predadores antes dos outros animais, compensando, assim, seu aumento de peso¹⁴.

CLIMATÉRIO

É comum observarmos mulheres com instabilidade, zumbidos eventuais e flutuação durante o climatério e menopausa. Tais sintomas parecem estar relacionados à insuficiência estrogênica que ocorre nessa fase. Alguns ginecologistas, ao usarem cinarizina com a finalidade de reduzir a sensação de calor própria do período, promovem a diminuição da sintomatologia. O benefício da reposição estrogênica nessa fase é clinicamente verificado^{17,80}.

Existe em literatura a descrição de um caso de surdez súbita atribuído ao uso de etinilestradiol para reposição hormonal. Como nos demais casos de surdez secundária ao uso de estrógenos, houve boa evolução após tratamento adequado³².

HISTOFISIOPATOLOGIA

Laugel et al descreveram experimentalmente a variação do fluxo sanguíneo da cóclea decorrente da ação dos hormônios ovarianos^{23,24}. Segundo os autores, o estrógeno e progesterona afetam a resposta do organismo a mediadores químicos vasopressores, como a nicotina e fenilefrina. A progesterona parece potencializar o efeito da angiotensina II por ação direta nos receptores dos vasos cocleares, levando à vasoconstrição e diminuindo o fluxo coclear.

Os efeitos centrais dos hormônios ovarianos são facilmente documentados pela eletrônistagmografia e pelos potenciais evocados do tronco cerebral^{15,24}.

Os efeitos periféricos dos hormônios ovarianos são demonstrados experimentalmente com atuação sobre células ciliadas, estria vascular e vasos cocleares^{5,30}. As alterações histológicas são semelhantes às descritas sob o uso de outros ototóxicos, que agredem preferencialmente as células basais da estria vascular, que se apresentam vacuolizadas à microscopia de luz. No estudo eletrofisiológico, a análise dos potenciais auditivos demonstra a atuação hormonal no tronco cerebral, com comprometimento das latências e amplitudes das ondas.

Embora existam evidências clínicas e experimentais da ação dos hormônios ovarianos sobre a função labiríntica, os sintomas não guardam relação imediata

com os valores sorológicos absolutos de estrógeno e progesterona, mesmo que só ocorram quando estes estejam elevados⁵. É nossa opinião, que além de altos níveis individuais, deve existir alguma proporção entre os dois hormônios para que esses sintomas apareçam^{1,5}. Novamente, ressaltamos a possibilidade de a sintomatologia ser devida a alterações metabólicas resultantes da ação dos hormônios. Sabemos que existe influência no metabolismo de triglicérides e variação da afinidade dos receptores da insulina, levando à hiperinsulinemia na presença de estrógeno e progesterona, condições altamente favoráveis ao aparecimento de sintomatologia cócleo-vestibular.

BIBLIOGRAFIA

- ANDREYKO, J. L.; JAFFE, A. B. - Use of a gonadotropin-releasing hormone agonist analogue for treatment of cyclic auditory dysfunction. *Obstet. Gynecol.* 24: 506-9, 1989.
- ANDREWS, J. C.; ATOR, G. A.; HORUBIA, V. - The exacerbation of symptoms in Meniere's Disease during the premenstrual period. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118: 74-8, 1992.
- BAKER, M. A.; WHEELER, E. M. Sex of listener and hormonal correlates of auditory thresholds. *Br. J. Audiol.* 11: 65-8, 1977.
- BERTOLE, A.; DE PIRRO, A.; FUSCO, A.; GRACO, A. V.; MAGNATTA, A.; LAURO, A. - Differences in insulin receptors between men and menstrual women and influence of sex hormones in insulin binding during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50: 246, 1980.
- BITTAR, A. S. M. - *Estudo morfológico da cóclea sob a ação do estrógeno e progesterona em cobaias albinas*. São Paulo, 1994. 51p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- BITTAR, A. S. M.; BOTTINO, M. A.; BITTAR, A. E.; FORMIGONI, L. G.; MINITI, A.; ZUGRIB, M. - Estudo da função do ouvido interno na gestação normal. *J. Bras. Ginec.* 101: 381-3, 1991.
- BITTAR, A. S. M.; CRUZ, O. L. M. - Estudo experimental da ação do estrogênio sobre os potenciais auditivos evocados do tronco cerebral em cobaias. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 26: 80-E, 1990.
- BITTAR, A. S. M.; CRUZ, O. L. M.; BENSADON, A. L. - Progesterone action upon the auditory function of Guinea Pigs. *Acta Cir. Bras.* 11(2): 144, 1996.
- BITTAR, A. S. M.; SANCHEZ, T. G.; ALMEIDA, E. A.; BENSADON, A. L. - Effects on hearing during normal pregnancy. *Archives of Otolaryngology Foundation* 1(2): 38, 1997.
- BITTAR, A. S. M.; SANCHEZ, T. G.; BOTTINO, M. A.; BITTAR, A. E.; FORMIGONI, L. G.; MINITI, A.; ZUGRIB, M. - Estudo da função vestibular durante a gestação normal - análise preliminar de 17 casos. *Rev. Bras. Ginec. Obstet.* 12: 131-1, 1995.
- DAVIS, M. J.; AHROON, W. A. - Fluctuations in susceptibility to noise induced temporary threshold shift as influenced by the menstrual cycle. *J. Auditory Res.* 22: 173-87, 1982.
- DENGERINK, J. E.; DENGELINK, H. A.; SWANSON, S.; THOMPSON, P.; CHERAMAH, G. D. - Gender and oral contraceptive effects on temporary auditory effects of noise. *Audiology* 23: 411-25, 1984.
- DE PIRRO, A.; FORTE, F.; BERTOLI, A.; GRACO, A. V.; LAURO, A. - Changes in insulin receptors during oral contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52: 29-33, 1981.
- DIAMOND, M.; DIAMOND, A. L.; MARST, M. - Visual sensitivity and sexual arousal levels during the menstrual cycle. *J. Nerv. Ment. Dis.* 155: 170-6, 1972.
- EVITAR, A.; GOODHILL, V. - Dizziness as related to menstrual cycles and hormonal contraceptives. *Arch. Otolaryngol. (Chicago)* 90: 301-6, 1969.
- GASPARD, U. J. - Metabolic effects of oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157: 1089-91, 1987.
- GOEBEL, J. A.; BIARGE, S. J.; PRICE, S. C.; HANSON, J. M.; FISHEL, B. S. - Estrogen replacement therapy and postural stability in the elderly. *Am. J. Otol.* 16(4): 470-4, 1995.
- GOMEZ, M. V. S. G.; CROVILLA, H. H.; GRANANÇA, M. M. - Tonturas pré menstruais: avaliação otorinolaringológica. *FEMINA* 21: 437-44, 1993.
- GONZALES, G.; ISTRE, C.; RUBIN, W. - Labyrinthine catastrophe: Is it the pill? *J. La. State Med. Soc.* 120: 487-94, 1968.
- HAMMAR, M. L.; LINDGREN, A.; BERG, G. E.; MÖLLER, C. G.; NILSSON, M. H. - Effects of hormonal replacement therapy on the postural balance among postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 82(6): 955-60, 1996.
- HANNA, G. S. - Sudden deafness and the contraceptive pill. *J. Laryngol. Otol.* 100: 701-6, 1986.
- GODSLAND, I. F.; CROOK, D.; WYNN, V. - Low-dose oral contraceptives and carbohydrate metabolism. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163: 348-53, 1990.
- LAUGEL, G. R.; DENGELINK, H. A.; WRIGHT, J. W. - Ovarian steroid and vasoconstrictor effects on cochlear blood flow. *Hear. Res.* 31: 245-52, 1987.
- LAUGEL, G. R.; WRIGHT, J. W.; DENGELINK, H. A. - Angiotensin II and progesterone effects on laser doppler measure of cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 106: 34-9, 1988.
- LAUJ, D. W.; MOON, C. E. - Effects of the menstrual cycle on the human acoustic reflex threshold. *J. Auditory Res.* 20: 196-206, 1986.
- NABI, E. A.; MOTALJEE, E.; LASHEN, N.; TAHA, A. - A study of vertigo and dizziness in the premenstrual period. *J. Laryngol. Otol.* 98: 273-5, 1984.
- PÉTIOT, J. C.; PRAROT, J. E. - Effects of the ovarian and contraceptive cycles on absolute thresholds, auditory fatigue and recovery from temporary threshold shifts at 4 and 6 kHz. *Audiology* 23: 581-98, 1984.
- RYBAK, L. P. - Metabolic disorders of the vestibular system. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112: 128-32, 1995.
- RUBIN, W.; BROOKHIER, K. H. - *Dizziness: etiologic approach to management*. New York: Thieme Medical Publishers, 1991.
- SAMANI, F.; BOLZONELLO, P.; FIOR, A.; ELIA, A. - Effects on hearing during prolonged oral contraceptive use. *Contraception* 35: 417, 1987.
- SELLARS, S. I. - Acute deafness associated with depoprogesterone. *J. Laryngol. Otol.* 85: 281-2, 1971.
- STRACHAN, D. - Sudden sensorineural deafness and hormone replacement therapy. *J. Laryngol. Otol.* 110(12): 1148-50, 1996.
- TREVIS, M.; RICCI, D.; MARZONI, M. - Ultrastructural observations on the guinea pig epithelium in the vestibular apparatus during steroid hormone treatment. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 373: 1-23, 1980. Supplement.

É comum observarmos mulheres com instabilidade, zumbidos eventuais e flutuação durante o climatério e menopausa