

# HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO

## TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO

**Autor:** Vicente de Paula Urbano da Silva Junior

**Coautor:** Matheus Cercal Lazzaris

**Orientador:** Professor Doutor David Cavalcanti Ferreira

### Resumo

A Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, é uma doença autossômica dominante rara na qual ocorre displasia fibrovascular tornando a parede vascular vulnerável a traumatismos e rupturas, provocando sangramentos em pele e mucosas. A síndrome é caracterizada por epistaxes de repetição, telangiectasias mucocutâneas, malformações arteriovenosas viscerais e história familiar positiva.

A epistaxe costuma ser a primeira e a principal manifestação. Esta doença está associada a malformações arteriovenosas em vários órgãos podendo ocasionar complicações hematológicas, neurológicas, pulmonares, dermatológicas e de trato gastrointestinal. O tratamento é paliativo e apresenta foco na prevenção de complicações.

O diagnóstico da THH é feito através de parâmetros clínicos baseados nos Critérios de Curação da Fundação Internacional de Telangiectasia Hemorrágica Hereditária e/ou alterações em um ou mais dos genes ENG, ACVRL1, e MADH4, ocasionando alterações na angiogênese e no remodelamento vascular, no controle angiogênico, e na polipose juvenil, respectivamente.

As principais manifestações associadas a doença são epistaxes profusas de repetição (principalmente na infância), telangiectasias esofágicas, sangramentos gastrointestinais, anemia ferropriva, insuficiência cardíaca de alto débito e hipertensão arterial pulmonar.

A THH pode apresentar manifestações clínicas desafiadoras em diversas especialidades médicas e mesmo com adequado tratamento acarreta importante prejuízo na qualidade de vida do paciente. No presente relato de caso, mencionamos a história clínica de um paciente de 63 anos, o qual desde os 10 anos apresentava histórico de epistaxes recorrentes e fraqueza. Este paciente foi encaminhado para acompanhamento no Hospital Universitário (UFSC) e tem realizado seu tratamento no Serviço de Hemoterapia.

O objetivo deste relato é descrever um caso de THH cuja manifestação de sangramento crônico do trato gastrointestinal leva a importante queda dos índices hematimétricos de Hemoglobina e Hematócrito, havendo necessidade de sucessivas reposições de ferro endovenoso, bem como eventuais transfusões sanguíneas para manejo do quadro clínico.

**Palavras-chave:** Telangiectasia hemorrágica hereditária, malformações arteriovenosas, epistaxes, síndrome de Rendu-Osler-Weber, Anemia Ferropriva, Telangiectasias, Hemorragia gastrointestinal.

### **Abstract**

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known by the eponymous Rendu-Osler-Weber syndrome, which is an autosomal dominant disorder, affecting individuals of all ages, causing an abnormal blood vessel formation (AMV) in many structures. The diagnosis of HHT is made through clinical parameters that are based on the Curaçao Criteria of the scientific division of the International Foundation of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and/or alterations in one or more of the ENG, ACVRL1, and MADH4 genes. Causing changes in angiogenesis and vascular remodeling, angiogenic control, and juvenile polyposis, respectively. The main manifestations associated with the disease are repeated profuse epistaxis (especially in childhood), esophageal telangiectasias, gastrointestinal bleeding, iron deficiency, high-output heart failure, and pulmonary arterial hypertension. Currently, even with the new treatment and multiprofessional follow-up, there is still important impairment in the quality of life in these patients. In the present case, we mentioned a 63-year-old patient, who had a history of recurrent epistaxis and weakness since he was 10 years old. This patient was referred to follow-up at the up at the University Hospital (UFSC) and has been treated at the hemotherapy service. The aim of this report is to expose a case of THH whose manifestation of chronic bleeding from the gastrointestinal tract leads to falls in hematimetric indices requiring successive intravenous iron replacements, as well as possible blood transfusions for the management of the case.

**Keywords:** Hereditary hemorrhagic telangiectasia, epistaxis, Osler Rendu disease, arteriovenous malformations, HHT, iron deficiency anemia, telangiectasias, gastrointestinal bleeding



## INTRODUÇÃO

Em 1865 a revista *The Lancet Medical Journal* publicou o primeiro relato de caso usando o termo “Epistaxe Hereditária”. No entanto, somente no final do mesmo século e início do século XX que a patologia ficou reconhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber<sup>1</sup>. A diferenciação entre hemofilia e THH deu-se graças aos estudos dos médicos Frederick Parkes Weber (1863-1962), Henri Jules Louis Marie Rendu (1844-1902), William Osler (1849-1919)<sup>1,2</sup>.

A Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber é uma doença rara, autossômica dominante, com prevalência de 1/5.000 habitantes, acometendo todas as faixas etárias. Composta por malformações arteriovenosa (MAVs) que predispõe a sangramentos<sup>2</sup>.

O diagnóstico da THH é feito através de parâmetros clínicos que se baseiam nos Critérios de Curação da Fundação Internacional de Telangiectasia Hemorrágica Hereditária<sup>3</sup>. Este critério é estabelecido pela presença de: epistaxes recorrentes espontâneas, telangiectasias, lesões viscerais e história familiar positiva para THH. A presença de apenas 1 critério torna o diagnóstico improvável; 2 critérios torna o diagnóstico possível; 3 ou mais critérios confirmam o diagnóstico<sup>2,3</sup> (Tabela 1).

Outra forma diagnóstica é através de mutação genética de um ou mais genes (ENG, ACVRL1 e MADH4), sendo solicitado quando os critérios clínicos de Curação são inconclusivos<sup>4,5</sup>. Indivíduos com THH Tipo I, normalmente, apresentam malformações arteriovenosas com importante acometimento pulmonar, secundárias a mutações no gene ENG<sup>2,3</sup>. Já malformações no fígado são secundárias as alterações do gene ACVRL1, enquanto a polipose juvenil gastrointestinal é derivada a mutação do gene MADH-4<sup>3</sup>. Maiores detalhes dos genes e sintomas clássicos relacionados a cada mutação podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 1: Critérios de Curação

Critérios de Curação	
Critério	Definição
<b>1. Epistaxe</b>	Sangramentos nasais espontâneos e recorrentes
<b>2. Telangiectasias</b>	Múltiplas em sítios característicos (lábios, língua, cavidade oral, nariz, dedos)
<b>3. MAV</b>	Qualquer um do seguintes: a. MAV cerebral b. MAV espinal c. MAV pulmonar d. MAV hepática e. Telangiectasia gastrointestinal (com ou sem sangramento)
<b>4. Histórico familiar</b>	Parente de primeiro grau com diagnóstico firmado de THH

THH definitiva = 3 ou mais critérios presentes

THH possível = 2 critérios presentes

THH improvável = Apenas 1 critério presente

*Curehht.org*

Tabela 2: Genes associados a THH e seus sintomas clássicos.

Genes associados a THH		
Gene	Cromossomo	Sintomas clássicos
<b>ENG</b>	9q33-34	Epistaxes, Telangiectasias, MAVs (+Pulmonares e Cerebrais)
<b>ACVRL1</b>	12q13	Epistaxes, Telangiectasias, MAVs (+Fígado)
<b>SMAD4</b>	18q21	Epistaxes, Telangiectasias, MAVs - Polipose Juvenil

MAVs = Malformações Arterio-venosas

*Curehht.org*

Na THH é comum ter um acometimento de vários tecidos que cursando com as malformações arteriovenosa. Em vista disso, sintomas como, epistaxes de repetição, telangiectasias esofágicas, sangramentos gastrointestinais, anemia ferropriva, insuficiência cardíaca de alto débito e hipertensão arterial pulmonar são sintomas comuns nesta patologia<sup>4</sup>.

As MAVs são danosas devido a presença de comunicações diretas entre artérias e veias, pois não passam pela capilaridade de vasos menores e conseqüentemente desregulam a pressão

exercida no lúmen<sup>5,6</sup> (Figura 1). Com isso, o local de conexão entre os dois vasos torna-se frágil e acaba rompendo quando submetido a pressões mais elevadas levando a hipoxemia tecidual<sup>8,9</sup>.

Figura 1: Capilar arteriovenoso



À esquerda: exemplo de uma formação capilar arteriovenosa normal.

À direita: malformação arteriovenosa presente na THH.

*Curehht.org*

É importante ressaltar a importância de descartar diagnósticos diferenciais para tornar o tratamento e seguimento da patologia mais precisos<sup>6</sup>. Várias patologias cursam com sintomatologia semelhante ao da THH, seguindo com tratamentos distintos<sup>6</sup>. Diagnósticos como: síndrome de Crest, fenômeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia, telangiectasias, angioqueratomas, telangiectasia benigna hereditária e ataxia-telangiectasia devem ser excluídos durante o raciocínio clínico<sup>6</sup>.

No presente estudo, descreveremos a experiência de um caso clínico desafiador de Teleangiectasia Hemorrágica Hereditária.

## **OBJETIVO**

Relatar o caso de um paciente portador de Telangiectasia Hemorrágica Hereditária em acompanhamento semanal no centro de hemoterapia do hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

## **MÉTODO**

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura.

## **RELATO DE CASO**

### **Anamnese**

JM, 63 anos, natural de Campo Belo, procedente de Florianópolis. Em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Hemoterapia do HU (UFSC) desde o ano de 2014.

O paciente relata que a partir dos 10 anos de idade começou a apresentar epistaxes profusas e recorrentes. Dos 10 anos até cerca de 50 anos de idade relata que esses episódios ocorriam cerca de uma a duas vezes por ano e intensificaram a partir da quinta década de vida, tendo sido diagnosticado com Anemia Ferropriva sem melhora com reposição de ferro oral.

A partir da quinta década de vida o paciente relata que além das epistaxes recorrentes, também começou a apresentar fezes enegrecidas, pastosas e malcheirosas. No início de 2014 o paciente começou a realizar infusões de ferro semanais no HU-UFSC, após o diagnóstico de THH com sintomas. A partir do segundo semestre de 2014, infusões de ferro semanais já não eram suficientes para manter níveis razoáveis de hemoglobina e o paciente começou a realizar transfusões sanguíneas com a frequência de uma vez ao mês. Também se optou em aumentar a infusão de ferro endovenoso para duas vezes na semana com bom controle do quadro clínico naquele momento.

Entretanto, o acesso periférico do paciente foi se tornando cada vez mais difícil com o passar do tempo e no ano de 2019 foi optado pela colocação de um portocath em veia subclávia direita para facilitar as frequentes reposições de ferro endovenoso. Paciente com histórico familiar positivo para sangramentos nasais e gastrointestinais em que a irmã também confirmou diagnóstico de THH.

Apresenta uma história pregressa de hiperplasia de próstata em tratamento com tansulosina 0,4mg, 1 comprimido ao dia. Diagnóstico prévio de epilepsia relatado em prontuário e cessado fenitoína por conta própria há 6 meses, mantendo-se sem crises. Não etilista, não tabagista. Nega uso de drogas ilícitas.

Durante todo esse período de evolução, houve necessidade de realização de endoscopia digestiva alta, na qual identificou-se a presença de telangectasias difusas em esôfago e estômago. A partir de 2018, foram realizados uma série de exames para uma tentativa de endoscopia terapêutica com aplicação de argônio pela equipe de gastroenterologia do HU-UFSC. Esta terapia contribuiu para a diminuição da perda sanguínea crônica das má-formações arteriovenosas e associada a frequente reposição de ferro endovenoso - 2 vezes por semana – ajudou a manter melhores níveis de hemoglobina e hematócrito.

### Exame Físico

Bom estado geral, com pressão arterial de 110 x 70 mmHg, acianótico, anictérico, hipocorado+/4, saturação de oxigênio em 96%. Paciente com púrpuras e máculas difusas em região de tórax distribuídas por todo campo axial. Frequência cardíaca de 95 batimentos por minuto, frequência respiratória em 12 incurrções por minuto. Abdome plano, depressível, sem sinais inflamatórios. Ausculta cardíaca com bulhas normofonéticas, em ritmo regular, sem sopro. Ausculta respiratória com murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios.

### Exames Laboratoriais

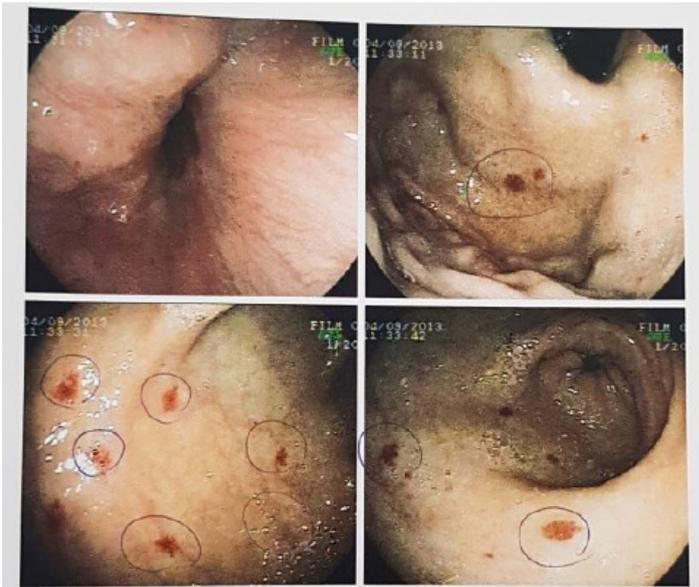
Exames laboratoriais			
Parâmetros	25/08/2014	21/07/2021	Valor de referência
Hb (g/dL)	4,9	6,1	12,8 - 16
Ht (%)	19	21,1	38 - 50
VCM (fl)	69,9	96,4	80 - 100
RDW (%)	23,8	18,8	11,5 - 15
Reticulócitos (%)	#	25	01 - 02
Esfregaço	Anisocitose Poiqilocitose	Anisocitose Policromasia	#
Plaquetas (/mm <sup>3</sup> )	205.000	252.000	150.000 - 400.000
Ferro sérico (ug/dL)	105	27	50 - 150
UIBC/CLFL (µg/dL)	250	229	120 - 470
TIBC/CLFT (µg/dL)	355	256	250 - 370
IST (%)	30	11	20-50
Transferrina	324	216	215 - 365
Ferritina (ng/dL)	30	#	25 - 400

### **Análise dos exames**

A hemoglobina e o hematócrito persistem em níveis baixos – evidenciando a anemia causada por perda sanguínea crônica gastrointestinal. O VCM anteriormente demonstrava microcitose, no entanto, com a reposição de ferro EV e com a medula óssea em funcionamento efetivo, houve uma reposta medular adequada, com produção de novas hemácias fisiologicamente normais, elevando VCM para níveis apropriados. O RDW aumentado ao longo desses exames evidência ao menos 2 populações distintas: Reticulócitos em grande quantidade (por natureza, células com grande volume) e hemácias normais ou mesmo microcíticas (principalmente no primeiro hemograma), no entanto, a queda de RDW de 23,8 para 18,8 também pode ser vista como uma forma de melhora do quadro clínico-laboratorial, uma vez que seriam menores a quantidade de populações de hemácias/reticulócitos com tamanhos distintos. A reticulocitose é esperada devido a perda crônica de sangue e evidencia uma resposta satisfatória medular na produção de novas células, indicando também que a reposição de ferro estão sendo efetivas. No laboratório do ferro, evidenciam-se ferritina, ferro sérico, índice de saturação de transferrina baixos, com evidente piora dos dois últimos, mas em conformação ao esperado para o quadro de anemia ferropriva.

### **Exame de Imagem**

27/04/2021 – Endoscopia Digestiva Alta (Figura 1): Esôfago com calibre preservado. Mucosa de aspecto normal até transição epitelial esofagogástrica que se situa no mesmo nível do pinçamento diafragmático. Estômago com lago gástrico límpido. Em mucosa de fundo, corpo e antro presença de múltiplas telangiectasias. Realizada terapia abrasiva com plasma de argônio. Píloro concêntrico e simétrico. Duodeno apresentando mucosa de bulbo de aspecto normal. Em mucosa de segunda porção observam-se esparsas e diminutas telangiectasias. Conclusões: Telangiectasias gástricas e duodenais – realizada terapia abrasiva com plasma de argônio em lesões gástricas.



**Figura 1.** 21/07/2021 Telangectasias esofágicas em imagem de EDA



**Figura 2.** 21/07/2021 Púrpuras em hemitórax esquerdo



**Figura 3.** 21/07/2021 mácula na região lateral esquerda da língua e lesões puntiformes em lábio inferior

## DISCUSSÃO

A telangiectasia hemorrágica hereditária, é uma patologia rara e que comumente aflora os primeiros sintomas na infância<sup>14,15</sup>. A presença de telangiectasias mucocutâneas é observada entre 50 e 80% dos pacientes com essa patologia de origem genética<sup>13,15</sup>. A epistaxe nasal é observada em 90% dos pacientes principalmente na transição entre o período do final da infância e início da adolescência, e neste relato de caso este sinal se faz presente desde os 10 anos de idade do paciente em questão<sup>15</sup>.

É importante ressaltar que em um primeiro contato com pacientes que vem apresentando pequenas lesões vasculares difusas, principalmente em língua, lábios, leito ungueal e lóbulo da orelha, o diagnóstico pode ser subestimado, sendo necessário um olhar clínico atencioso para que não haja erros na interpretação dos sintomas e início correto do tratamento<sup>5</sup>.

A anemia é uma síndrome que acomete cerca de 40 a 50% dos pacientes com THH sendo que metade destes evoluem para quadros clínicos moderados a graves<sup>5</sup>. Então, para termos de gerenciamento, é importante sempre pensar em aconselhamento genético, triagem para MAVs e profilaxia antibiótica para pacientes que irão passar por procedimentos cirúrgicos que apresentaram previamente algum histórico de sangramento que não foram devidamente investigados<sup>5</sup>. Outro fator importante é a deficiência de ferro, podendo ser acompanhada por baixos níveis de hemoglobina ou não, e com isso, pacientes com ferropenia sem a concomitância de anemia muitas das vezes não recebem a atenção necessária<sup>5</sup>. No caso do paciente relatado este apresentava anemia ferropriva severa, inclusive com sintomas de fraqueza, tontura, dispnéia aos esforços que piora sua qualidade de vida.

Em pacientes com THH, a deficiência de ferro pode cursar com artralgias, mialgias, síndrome das pernas inquietas e queda de cabelo<sup>5</sup>. Porém, nem sempre o ferro sérico abaixo dos limites inferiores apresenta sintomas, e é de extrema importância sempre que identificado ferropenia, corrigir os níveis séricos para um melhor desfecho da doença em curso<sup>5</sup>.

O difícil controle dos níveis de ferro é uma dificuldade no momento, e novas medidas terapêuticas precisam ser aventadas para um efeito terapêutico melhor e proporcionar maior qualidade de vida ao paciente<sup>7,9</sup>. Atualmente, existem diversas formas de reposição de ferro: dieta, suplementação, reposição endovenosa e transfusão de hemácias<sup>2,9,11</sup>. O paciente no caso acima apresenta grave quadro clínico de THH, uma vez que mesmo com a frequente reposição de ferro endovenoso e eventuais transfusões de concentrado de hemácias, segue com níveis de Hemoglobina <10g/dl.

Estudos recentes com medicamentos anti-angiogênicos como o bevacizumabe endovenoso, que age inibindo a via VEGF com o objetivo de controlar epistaxes recorrentes,

sangramentos gastrointestinais, e com isso, melhorar o controle das anemias e baixos índices de ferro sérico<sup>9,11</sup>.

Atualmente o esquema de 4 a 6 injeções de 5mg/kg de bevacizumabe a cada 2 semanas vêm apresentando melhora das telangectasias, epistaxes, controle da anemia, diminuição de sangramentos gastrointestinais e manutenção da hemostasia<sup>10</sup>. Sendo seguida da manutenção contínua de aplicações mensais para controle dos sangramentos<sup>10</sup>. Ainda não está preconizado qual é o melhor esquema terapêutico com o bevacizumabe, mas, estes esquemas vêm sendo utilizados de forma *off-label* em grandes centros devido ao seu excelente efeito resolutivo dos sintomas, sendo evidenciado a diminuição abrupta da necessidade de transfusões de concentrados de hemácias e reposição de ferro.

No artigo de revisão em questão, 195 pacientes foram acompanhados durante a utilização de 5mg/kg de bevacizumabe endovenoso<sup>9</sup>. Apenas 1 paciente com relação causal direta aos efeitos colaterais atribuídos ao tratamento e 4 pacientes foram a óbito durante o tratamento, não sendo relacionado diretamente ao tratamento. Enquanto outros 189 tiveram benefício significativo, sendo medidos como principal parâmetro diminuição dos sangramentos e a melhoria da qualidade de vida devido a diminuição das transfusões semanais<sup>9</sup>. Vale ressaltar que o bevacizumabe é um medicamento que já vem sendo utilizado para pacientes com câncer, devido ao seu efeito anti-angiogênico, e com isso pode apresentar alguns efeitos adversos como: proteinúria, fadiga, cefaleia, tromboembolismo venoso e principalmente hipertensão. Com isso, é sempre importante avaliar o risco benefício deste tratamento para as especificidades individuais de cada paciente.

Em pacientes em tratamento com bevacizumabe sem melhora clínica significativa, o pazopanibe está sendo um fármaco estudado recentemente, agindo como receptor multi-alvo inibidor da tirosina-quinase com propriedades antiangiogênicas que atualmente é utilizado para tratar carcinoma avançado de células renais que ainda está em fase inicial de testes para o tratamento de sangramento moderado em pacientes com THH<sup>12</sup>. A dosagem inicial de 50mg/dia durante 3 meses apresentou resolução significativa dos sangramentos, quedas das taxas de reposição de concentrado de hemácias e reposição de ferro<sup>11</sup>. Este tratamento vem apresentando resultados promissores, porém, ainda está em fase inicial de estudos utilizando poucos pacientes refratários a outros tratamentos já preconizados em guidelines<sup>11</sup>.

Por fim, em um estudo de revisão sistemática, a talidomida, também antiangiogênica, em baixas doses demonstrou eficácia na redução transitória de epistaxes<sup>7</sup>. O tratamento contínuo com doses mais reduzidas podem ser eficazes no desfecho hemorrágico<sup>7</sup>. Sem dúvida, a talidomida não pode ser oferecida para pacientes do sexo feminino que planejam iniciar uma

família, devido aos efeitos teratogênicos do medicamento, mas para outros, as reações adversas relatadas são reversíveis<sup>7</sup>. Essa e as outras opções citadas acima poderiam melhorar a qualidade de vida naqueles pacientes com THH dependentes de transfusão e afetados por epistaxes debilitantes<sup>7</sup>.

A maioria dos pacientes com THH que têm acesso adequado aos cuidados de saúde terão um bom prognóstico. Há uma distribuição bimodal da mortalidade, com picos aos 50 anos e depois de 60 a 79 anos<sup>12</sup>. A maior parte da mortalidade de THH é resultado de complicações das má-formações arteriovenosas, particularmente no cérebro, pulmões e no sistema gastrointestinal<sup>12</sup>. Atualmente, com os tratamentos de transfusão e reposições de ferro, a expectativa de vida pode ser semelhante a da população geral<sup>12,14</sup>.

No caso clínico apresentado acima, o quadro de grave síndrome anêmica por perda sanguínea crônica de telangiectasias do trato gastrointestinal torna-se bastante desafiador ao serviço de hemoterapia de HU, fazendo-se necessário a reposição de ferro de duas a três vezes por semana via portocath, além de eventuais transfusões sanguíneas e necessidade da realização frequente de endoscopia com aplicação de argônio em lesões de sangrantes da mucosa do trato gastrointestinal.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O caso relatado e publicações levantadas trazem à luz a discussão da terapêutica de uma situação complexa que é a doença telangiectasia hemorrágica hereditária. Aventando novas possibilidades de tratamento e melhoria no rastreamento da doença capaz de obter resultados satisfatórios e duradouros no que diz respeito ao alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida.

## Bibliografia

1. Albiñana, Virginia, et al. “Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding”. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, nº 6, junho de 2020, p. 1766.
2. Al-Samkari, Hanny. “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Systemic Therapies, Guidelines, and an Evolving Standard of Care”. *Blood*, vol. 137, nº 7, fevereiro de 2021, p. 888–95.
3. Auerbach, Michael, e John W. Adamson. “How We Diagnose and Treat Iron Deficiency Anemia: Diagnose and Treat Iron Deficiency Anemia”. *American Journal of Hematology*, vol. 91, nº 1, janeiro de 2016, p. 31–38.
4. Droege, Freya, et al. “Impaired Release of Neutrophil Extracellular Traps and Anemia-Associated T Cell Deficiency in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia”. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, nº 3, março de 2020, p. 767.
5. Faughnan, Marie E., et al. “Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia”. *Annals of Internal Medicine*, vol. 173, nº 12, dezembro de 2020, p. 989–1001.
6. Fritzler, M. J., Ariette, J. P., Behm, A. R., & Kinsella, T. D. (1984). Hereditary hemorrhagic telangiectasia versus CREST syndrome: Can serology aid diagnosis? In *Journal of the American Academy of Dermatology* (Vol. 10, Issue 2, pp. 192–196). Elsevier BV.
7. Harrison, L., Kundra, A., & Jervis, P. (2018). The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: systematic review. In *The Journal of Laryngology & Otology* (Vol. 132, Issue 10, pp. 866–871). Cambridge University Press (CUP).
8. Stokes, P., & Rimmer, J. (2018). Intranasal bevacizumab in the treatment of HHT - related epistaxis: a systematic review. *Rhinology*, 56(1), 3–10.
9. Kritharis, Athena, et al. “Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Diagnosis and Management from the Hematologist’s Perspective”. *Haematologica*, vol. 103, nº 9, setembro de 2018, p. 1433–43.
10. Parambil, J. G., Gossage, J. R., McCrae, K. R., Woodard, T. D., Menon, K. V. N., Timmerman, K. L., Pederson, D. P., Sprecher, D. L., & Al-Samkari, H. (2021). Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. In *Angiogenesis*. Springer Science and Business Media LLC.

11. Raimondi, Alejandro, et al. “Hipertension arterial pulmonar en un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria”. *Archivos de Bronconeumología*, vol. 49, nº 3, março de 2013, p. 119–21.
12. Rosenberg, T., Fiolla, A. D., Kjeldsen, J., & Kjeldsen, A. D. (2019). Does severe bleeding in HHT patients respond to intravenous bevacizumab? Review of the literature and case series. In *Rhinology journal* (Vol. 0, Issue 0, pp. 0–0). Stichting Nase.
13. Ruiz, Santiago, et al. “Correcting Smad1/5/8, MTOR, and VEGFR2 Treats Pathology in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Models”. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, nº 2, janeiro de 2020, p. 942–57.
14. Steineger, J., Geirdal, A. Ø., Osnes, T., Heimdal, K. R., & Dheyauldeen, S. (2019). Intranasal bevacizumab injections improve quality of life in HHT patients. In *The Laryngoscope* (Vol. 130, Issue 5). Wiley.
15. The Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group, et al. “Predictors of Mortality in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia”. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 16, nº 1, dezembro de 2021, p. 12.
16. Wu, Jian, et al. “Pulmonary arterial hyper-tension in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and family gene analysis: A case report”. *World Journal of Clinical Cases*, vol. 9, nº 13, maio de 2021, p. 3079–89.