



CURSO DE BIOMEDICINA

LUCAS SOUZA CALAIS

**TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: UM
COMPARATIVO DE ESTUDO DE CASO E DADOS DA LITERATURA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MURIAÉ

2022

LUCAS SOUZA CALAIS

**TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: UM COMPARATIVO DE
ESTUDO DE CASO E DADOS DA LITERATURA**

Trabalho apresentado ao curso de
Biomedicina na Faculdade de Minas
(FAMINAS) como requisito parcial à
disciplina Conclusão de Curso

Orientadora: Profa. Dra. Mariana de
Almeida Azevedo

Muriaé

2022

TERMO DE APROVAÇÃO

LUCAS SOUZA CALAIS

Trabalho apresentado ao curso de
Biomedicina na Faculdade de Minas
(FAMINAS) como requisito parcial à
disciplina Conclusão de Curso



Dr^a. Mariana de Almeida Azevedo



Dr. Vitor Diniz Schuabb



Dr^a. Luciana de Andrade Agostinho

Muriaé, 06 de dezembro de 2022

Calais, L. S.

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: UM COMPARATIVO DE ESTUDO DE CASO E DADOS DA LITERATURA. / Lucas Souza Calais. _____ Muriaé: [s.n.], 2022.

Orientadora: Prof. Dr^a Mariana de Almeida Azevedo.

Monografia (Curso de graduação em Biomedicina).

1.THH, 2. Telangiectasias, 3. MAV.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família, em especial minha mãe, Verônica Aparecida de Souza, que sempre me apoiou e ficou do meu lado em momentos difíceis, nunca mediu esforços para me ajudar em tudo aquilo que eu precisasse. E meu pai, Ronaldo de Calais, que trabalhou muito para que esse momento chegasse. Minha avó, Maria Aparecida, primos e tios por reconhecerem todo o meu esforço e dedicação. Obrigado!

À minha professora e orientadora Dra. Mariana de Almeida Azevedo, por toda orientação, ajuda, incentivo e conhecimento que muito colaborou em todas as etapas desse trabalho, com muito carinho, atenção e dedicação. Seu conhecimento é admirável, e sem você esse trabalho não seria possível.

A todos os meus professores, por todos os momentos incríveis que foram proporcionados ao longo do curso, todo o ensinamento que fornecido por vocês, e toda a dedicação e carinho, vocês são inspiradores.

À banca, por serem profissionais admiráveis e competentes, e me ensinarem tanto ao longo dessa jornada.

Meus amigos Gustavo, Leonardo, Pedro, Eliabe e Higor, sou muito grato por ter na minha vida pessoas tão maravilhosas, obrigado por estarem do meu lado por todos esses anos, e pelos muitos outros que ainda virão. Às minhas amigas Gaia e Dhanyelle, que cursaram toda essa jornada ao meu lado, passando pelos mesmos momentos de desespero e felicidade, lutando sempre para conquistar este mesmo objetivo.

Ao Kauan, por ser um alicerce, uma base para que eu conseguisse me manter inteiro durante todo esse processo, agradeço todos os dias por ter você na minha vida. Eu te amo muito!

Agradeço a todas as pessoas incríveis que estiveram presentes na minha vida por todos esses anos, não consigo expressar em palavras o quanto vocês significam para mim, muito obrigado por tudo.

EPÍGRAFE

“O ontem é história, o amanhã é um mistério, mas o hoje é uma dádiva. Por isso se chama presente”

(Mestre Oogway)

RESUMO

A Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), também conhecida como doença de Rendu-Osler-Weber é uma displasia fibrovascular que afeta múltiplos sistemas do corpo. Sua caracterização se dá principalmente pela tríade clássica: telangiectasias, epistaxes recorrentes e história familiar. Portadores da doença podem apresentar complicações como malformações arteriovenosas e aneurismas, devido à dificuldade do corpo em produzir vasos sanguíneos íntegros. Essa deficiência na angiogênese é o que leva às complicações da doença. Este estudo teve como objetivo realizar um relato de caso da síndrome, e compará-lo com alguns estudos sobre a mesma desordem. Para obtenção da bibliografia utilizada no trabalho, foram utilizados artigos científicos e relatos de caso disponibilizados na plataforma PubMed, publicados entre os anos 2000 e 2021. Para formulação do relato de caso, foram utilizados laudos de exames clínicos e procedimentos cirúrgicos que possibilitaram tanto o diagnóstico quanto o tratamento da síndrome na paciente entrevistada. A paciente em questão é uma mulher, com 45 anos, diagnosticada com THH. Os tratamentos realizados incluíram hemotransfusões e administração de ferro intravenoso para controle da anemia por deficiência de ferro, decorrente da má angiogênese. A THH não possui cura, todos os tratamentos realizados são paliativos e buscam apenas controlar os sintomas. Alguns fármacos têm se mostrado promissores no controle dos diversos sintomas da doença, dentre esses, encontram-se substâncias capazes de impedir a formação de vasos sanguíneos fragilizados, como a talidomida e a pomalidomida, ambas possuindo indicações para casos específicos. Procedimentos de terapia hormonal e cirúrgico também mostram bons resultados como terapia de suporte. A doença possui alta taxa de subnotificação, devido ao fato de ser pouco conhecida e documentada, sendo necessário, portanto, que se reúna o máximo de informações possíveis para que se torne mais conhecida e possa ser diagnosticada com menor dificuldade. Tendo em vista que, pacientes que iniciam o tratamento paliativo podem viver uma vida normal, sem muitas complicações decorrentes.

ABSTRACT

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Rendu-Osler-Weber disease, is a fibrovascular dysplasia that affects multiple body systems. Its characterization is mainly given by the classic triad: telangiectasias, recurrent epistaxis and family history. Carriers of the disease may have complications such as arteriovenous malformations and aneurysms, due to the body's difficulty in producing intact blood vessels. This deficiency in angiogenesis is what leads to the complications of the disease. This study aimed to make a case report of the syndrome, and compare it with some studies on the same disorder. To obtain the bibliography used in the work, scientific articles and case reports available on the PubMed platform, published between the years 2000 and 2021, were used. To perform the case analysis, clinical exams, surgical procedures and biochemical data was used to understand the health state of the interviewed patient. The patient in question is a 45-year-old woman diagnosed with HHT. The treatments performed included blood transfusions and intravenous iron administration to control iron deficiency anemia, resulting from poor angiogenesis. HHT has no cure, all treatments performed are palliative and seek only to control the symptoms. Some drugs have shown promise in controlling the various symptoms of the disease, among which are substances capable of preventing the formation of fragile blood vessels, such as thalidomide and pomalidomide, both having indications for specific cases. Hormone therapy and surgical procedures also show good results as supportive therapy. The disease has a high rate of underreporting, due to the fact that it is little known and documented, therefore, it is necessary to gather as much information as possible so that it becomes better known and can be diagnosed with less difficulty. Considering that patients who start palliative treatment can live a normal life, without many complications arising.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação do gene Endoglin (ENG);	8
Figura 2. Organização exon-intron do gene ALK-1.	8
Figura 3 Telangiectasias em dedos e mãos	11
Figura 4 MAV pulmonar antes e depois de embolização	13
Figura 5. Evolução da telangiectasia cutânea	14
Figura 6. Efeitos do bevacizumab em critérios avaliados ao longo do estudo.	19
Figura 7. Valores de ferritina 2019-2021	23
Figura 8. Valores de hemoglobina 2019-2021.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Lista de diferentes tipos de mutações encontradas nos genes Endoglin e ALK-1 até dezembro de 2004.....	8
Tabela 2. Classificação genética da THH	9
Tabela 3. Órgãos mais afetados pela THH	10
Tabela 4. Critérios de Curaçau.....	16
Tabela 5. Características e valores apresentados por pacientes em estudo com Bevacizumab.....	18
Tabela 6. Eventos adversos ocorridos durante tratamento com bevacizumab	20
Tabela 7. Média dos índices hematimétricos entre 2019 e 2022	25
Tabela 8. Prevalência e severidade da anemia.....	26
Tabela 9. Análise dos dados obtidos em literatura sobre a THH.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ACVRL1 / ALK-1 – Receptor da Activina A tipo II - Como I

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CYT0 – Exon 14 do gene ENG

DFM – Displasias Fibromusculares

ENG – Gene Endoglin

FDA – Food and Drug Administration

g-GT – Gama GT

Hb – Hemoglobina

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

MAV – Malformação Arteriovenosa

MO – Meses

NGS – Sequenciamento de Nova Geração

RBC – Hemácias

RDW – *Red Cell Distribution Width*

TC – Tomografia Computadorizada

TGF- β – Fator de Crescimento β

TGI – Trato Gastrointestinal

THH – Telangiectasia Hemorrágica Hereditária

Tx – Tratamento

VCM – Volume Corpuscular Médio

VEGF – Fator De Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	2
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1. Telangiectasia Hemorrágica Hereditária	5
2.2. Histopatologia	6
2.3. Aspectos genéticos da THH.....	7
2.4. Manifestações clínicas	10
2.5. Evolução de telangiectasias cutâneas na THH	14
2.6. Diagnóstico	15
2.7. Tratamento.....	17
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. Geral	21
3.2. Específico	21
4. METODOLOGIA	22
5. RESULTADO E DISCUSSÃO	23
5.1 Apresentação de caso clínico	23
5.2. Comparativo de caso com a literatura.....	25
6. CONCLUSÃO	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
8. APÊNDICE	43
8.1. Apêndice A.....	43
8.2. Apêndice B.....	45

1. INTRODUÇÃO

O termo displasia é utilizado para designar o desenvolvimento de anomalias relacionadas ao desenvolvimento celular de determinado órgão ou tecido, normalmente são causadas por alterações genéticas ou agressão continuada, em suma, são caracterizadas por uma desespecialização do tecido, que se torna mais imaturo e frágil, afastando-se do aspecto normal (KOWALSKI *et al.*, 1984).

Displasias fibromusculares (DFM) são doenças vasculares não-inflamatórias e não-ateroscleróticas, envolvendo artérias de pequeno e médio calibre. A condição afeta principalmente mulheres, com idades de 15 a 50 anos, e pode acometer artérias viscerais, cerebrais, renais carótidas, ilíacas, subclávias, braquiais e poplíteas (PONTES, 2012).

A telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH), também chamada de doença de Rendu-Osler-Weber, é uma displasia fibromuscular rara, que vulnerabiliza a parede vascular, tornando-a mais suscetível a traumas e rupturas, que provocam sangramentos. Está relacionada a malformações arteriovenosas (MAVs) em diversos órgãos, como pulmões, pele e o trato gastrointestinal. É uma displasia rara, afetando 1-2 pessoas a cada 100.000 nascimentos (HAITJEMA *et. al*, 1996; JAMEL, 2018).

A primeira descrição da síndrome foi realizada em 1864, por Sutton, que relatava um distúrbio apresentando epistaxes, telangiectasias mucocutâneas e sangramentos viscerais, um ano depois foi descrito por Babington o caráter hereditário da doença, após relatar os sintomas em 5 gerações de uma família. Após isso, Rendu, Osler e Weber publicaram estudos essenciais para a consolidação da doença, que foi reconhecida oficialmente em 1909 (SUTTON, 1864 apud FUCHIZAKI *et al.*, 2003).

A doença progride conforme a idade do paciente, o que resulta em um quadro clínico de gravidade ao longo dos anos. Os primeiros sintomas manifestam-se normalmente na adolescência, caracterizada por epistaxes recorrentes. Ao longo da vida, manifestações pulmonares, cutâneas, cerebrais, e no trato gastrointestinal podem surgir, e tendem a piorar caso não tratados. Dentre os sintomas, a anemia por deficiência de ferro possui grande potencial incapacitante, por desencadear grande cansaço aos mínimos esforços (MAUDONNET *et al.*, 2000).

A distribuição da THH é igual para homens e mulheres, sendo que a herança de uma única cópia mutante nos genes relacionados à doença é capaz de transmiti-la aos descendentes. Apesar da predominância caucasiana, há relatos da doença em todas as raças, incluindo asiáticos, árabes e africanos (Kjeldsen *et al* 2005).

Diante das diversas manifestações clínicas, o diagnóstico da doença é um grande desafio. O fato de muitos profissionais desconhecerem a síndrome também contribui para uma subnotificação de possíveis casos. O diagnóstico costuma ser feito a partir da correlação entre exames clínicos e histológicos, e avaliação do histórico familiar, mesmo que este, não esteja presente em todos os casos. Alguns testes genéticos, como o sequenciamento e MLPA também são capazes de detectar alterações associadas à THH (KUTER, 2020).

O avanço nos métodos de diagnóstico por imagem faz com que hoje seja possível a embolização de certas artérias, como a maxilar ou esfenoidal, assim como ligaduras de maxilar e palatina em casos de sangramentos recorrentes, na tentativa de amenizar o quadro anêmico, um dos maiores dificultadores da vida de quem possui a doença (GUTTMACHER *et al.*, 1995).

Muitos pacientes portadores da THH apresentam conexões anormais entre uma artéria e uma veia, conhecidas como MAVs. Caso essas conexões ocorram na medula espinhal, podem desencadear convulsões, AVCs ou paralisia, quando ocorrem no fígado, podem causar insuficiência hepática ou cardíaca. Caso ocorra no pulmão, o sangue transportado até o órgão não recebe oxigênio o suficiente, levando a falta de ar e cansaço (CFM, 2013).

O tratamento é paliativo, não existindo um consenso geral quanto à melhor resposta terapêutica. Alguns medicamentos e procedimentos cirúrgicos demonstraram certa efetividade no controle dos sintomas, o tamponamento nasal, cauterização elétrica, cauterização química, septodermoplastia, terapia estrogênica e, mais recentemente, a terapia com laser têm sido utilizados, na tentativa de controlar as epistaxes, sintoma mais comum apresentado por todos os portadores da doença (MAUDONNET *et al.*, 2000).

As manifestações clínicas serão determinantes da abordagem a ser escolhida. Muitas técnicas e procedimentos vêm se mostrando eficientes no controle dos sintomas, em consequência disso, grande parte dos portadores de THH conseguem

ter uma vida normal. O diagnóstico precoce, nesse caso, faz-se importante, devido aos efeitos cumulativos desses sintomas (GUTTMANCHER, 1995).

Compreende-se, portanto, que a THH é uma patologia rara, com sintomas e sinais muito variáveis. Por ser subnotificada, e pouco documentada, o diagnóstico torna-se difícil. Em virtude dessa baixa notificação, e da falta de consenso a respeito dos melhores tratamentos a serem empregados, é importante que todos os casos da doença sejam descritos, para que se obtenha um maior conhecimento da doença (JUARES *et. al*, 2008).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Telangiectasia Hemorrágica Hereditária

A THH foi descrita pela primeira vez em 1864, pelo médico inglês Henry Gawen Sutton, em 1864. Foi publicado um trabalho no qual relatava-se um distúrbio no qual apresentavam-se epistaxes, telangiectasias cutâneas e sangramentos internos. Um ano após o relato de Sutton, foram descritos casos de epistaxes recorrentes em 5 gerações de uma família, apontando para o caráter hereditário da doença (SUTTON, 1864 apud JUARES *et. al*, 2008)

Outros relatos foram publicados entre os anos de 1876 e 1896, descrevendo características comuns entre os acometidos pela THH, mas não foram capazes de realizar a diferenciação da doença para a hemofilia, com a qual apresenta sintomas em comum (LEGG, 1876; CHIARI, 1887; CHAUFFARD, 1896).

Em 1896, Rendu publicou um estudo no qual foi realizada a descrição de um homem de 52 anos, acometido por sangramentos nasais recorrentes e telangiectasias na face e tronco, além de lesões labiais. Rendu também observou sangramentos nasais em parentes de primeiro grau do paciente, e Osler, em 1901, descreveu com maior clareza a hereditariedade da doença, e foi o primeiro a descrever o acometimento visceral que ela pode causar (RENDU, 1896).

Após 6 anos das descobertas de Osler, Frederick Weber descreveu uma série de casos, nos quais foram observadas lesões em dedos e sob as unhas. A doença foi reconhecida em 1909, recebendo o nome Telangiectasia Hemorrágica Hereditária, sendo conhecida também pelo nome de Síndrome de Rendu-Osler-Weber (HANES, 1909).

A THH é causada por alterações genéticas, podendo essas serem hereditárias ou provenientes de certas mutações esporádicas, O diagnóstico clínico é realizado com base em critérios estabelecidos pela Fundação Internacional de THH, sendo eles, a presença de epistaxes recorrentes, telangiectasias e lesões viscerais. O histórico familiar, se disponível, também é um fator determinante no diagnóstico. Ainda assim, é uma doença subnotificada (JUARES *et. al*, 2008).

De acordo com o Centro de Controle e Tratamento de doenças dos EUA, testes genéticos são capazes de detectar a doença, ou a predisposição para seu surgimento, em aproximadamente 75% de todas as famílias testadas. De acordo com a organização, o diagnóstico também pode, e na maior parte das vezes é realizado a partir de critérios clínicos estabelecidos (CDC, 2022).

2.2. Histopatologia

Os primeiros achados histológicos foram descritos por Jahnke, em 1970, e se tratavam de uma dilatação de vasos submucosos com endotélios intactos (BYAHATTI *et. al*, 1997).

Menefee e colaboradores, em 1975, descreveu seus achados num estudo de microscopia eletrônica em pacientes com lesões vasculares. Os vasos afetados são as vênulas de capilares, pós-capilares, e coletores que se encontram dilatadas. Foram observadas grandes agregações eritrocitárias alongadas com canais de fibrina no tecido conectivo, hemácias espalhadas no interstício em volta de vasos afetados, o endotélio apresentava características de descontinuidade e degeneração (MENEFEE *et. al*, 1975).

A partir deste estudo, foram descritos três tipos de células endoteliais: células normais, que compreendiam aproximadamente 90% das células estudadas; células degenerativas, que apresentavam citoplasma denso e menor quantidade de organelas, sendo essas, 7% das células observadas; e células cuboides, encontradas ao acaso, compunham cerca de 3% do total estudado (HAITJEMA *et. al*, 1996).

A lâmina basal das células endoteliais mostrou-se intacta, mesmo nos locais onde as células estavam degeneradas ou onde fendas entre as células estavam presentes; e, além de intacta, em vários locais estava reduplicada (MENEFEE *et. al*, 1975).

Em associação com a lâmina basal reduplicada, o tecido conectivo apresentou-se com microfibrilas frequentes, porém sem outras alterações (MENEFEE, *et. al*, 1975).

Em 1990, Braverman e colaboradores, estudaram as telangiectasias cutâneas e descreveram dilatações entre as vênulas pós-capilares com infiltrado mononuclear à sua volta. Com o aumento do tamanho desses vasos, a conexão das arteríolas com a rede capilar leva ao desaparecimento dos capilares após algum tempo, e, com isso, formem comunicações entre as arteríolas e vênulas, causando malformações arteriovenosas. As paredes dos vasos acabam perdendo suas fibras elásticas, enquanto a camada endotelial, musculatura lisa e membrana basal se mantêm intactas (BRAVERMAN e JACOBSON, 1990).

2.3. Aspectos genéticos da THH

A doença ocorre em indivíduos heterozigotos para as mutações. As mutações tem expressão incompleta em alguns casos, ou seja, indivíduos com o genótipo apropriado para a formação da THH, podem, ainda assim, não expressar fenótipo da síndrome. A forma homozigota das mutações para THH é incompatível com a vida. Cerca de 20% dos casos documentados de THH não possuem histórico familiar, podendo se tratar de mutações espontâneas (HAITJEMA, *et. al*, 1996).

Já foram documentadas mais de 100 mutações relacionadas com o desenvolvimento da THH, tais mutações tendem a ser únicas e específicas para cada família, o que torna a triagem de mutação um processo caro e trabalhoso (SABBÀ, 2005).

A doença possui caráter autossômico dominante, embora aproximadamente 20% dos casos documentados não apresentem histórico familiar, podendo se tratar de mutações espontâneas. Muitos genes já foram identificados como determinantes na patogenia da doença (DAKEISHI *et al.*, 2002).

Diversos genes foram identificados como atuantes no desenvolvimento da doença, sendo os mais importantes, o gene Endoglin (ENG) (Figura 1), no cromossomo 9, e o receptor da Activina A tipo II - Como I (ACVRL-1) (Figura 2), o primeiro desses genes está associado a uma variante com maior manifestação pulmonar, conhecida por THH1 e o segundo, com fenótipo mais brando e de início tardio (DAKEISHI *et. al*, 2002).

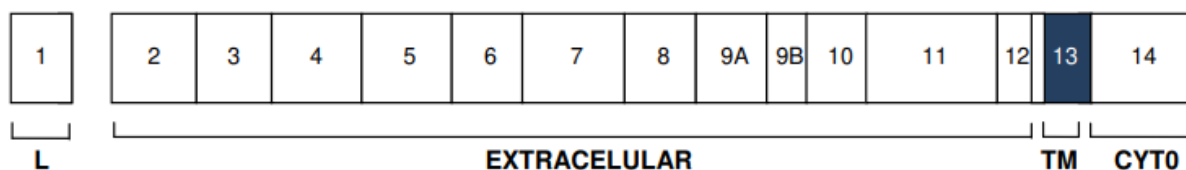


Figura 1. Representação do gene Endoglin (ENG); Os exons são identificados pelas caixas com número correspondente. Os exons 2-12 codificam o domínio extracelular, o exon 13 codifica o domínio transmembrana, e o exon 14 (CYTO), o domínio citoplasmático. Estão representadas apenas regiões que decodificam proteínas, portanto, mutações nessas áreas teriam impacto na expressão fenotípica. (RAAB *et. al*, 1999).

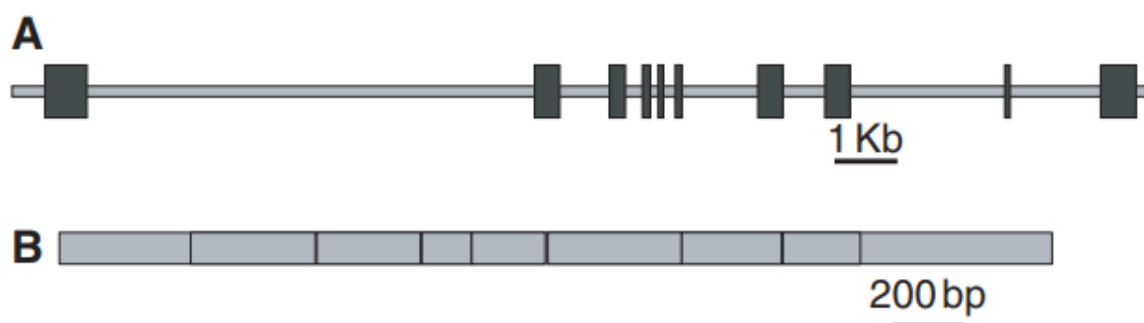


Figura 2. (A) Organização exon-intron do gene ALK-1 no cromossomo 12q. O exon 1 não é codificante, a decodificação se inicia no exon 2. (B) sequência de codificação do ALK-1, iniciando-se no exon 2, com fim no exon 10 (SABBÀ, 2005).

Os dois genes são responsáveis por codificar glicoproteínas transmembrana, expressas especialmente em células do endotélio, e constituem no receptor superficial para o Fator de Crescimento β (TGF- β), responsável pela mediação da remodelação vascular por meio de atuação na formação da matriz extracelular. Tanto o gene ENG, quanto o ACVRL-1 e a função do TGF- β , são essenciais para a formação de vasos sanguíneos (TREMBATH *et. al*, 2001).

Não existe um único tipo de mutação responsável pelo desencadeamento da THH, a doença pode ser expressa quando são observadas inserções, deleções, exclusões, ou outros tipos de alteração. A diversidade genotípica que pode levar ao desenvolvimento da doença está expressa na tabela 1 (SABBÀ, 2005).

Tabela 1. Lista de diferentes tipos de mutações encontradas nos genes Endoglin e ALK-1 até dezembro de 2004. Mutações encontradas em mais de uma família foram contadas somente uma vez. Fonte: SABBÀ, 2005

Gene	Missense	Nonsense	Inserção/Deleção	Splicing	Grande Exclusão	Grande Duplicação	Total de mutações
ENG	29	20	67	22	7	2	147

ALK-1	54	15	32	5	-	-	106
--------------	----	----	----	---	---	---	-----

Além da THH1 e THH2 associadas aos genes ENG e ACVRL1, existem outros 2 tipos, THH3 e THH4 (Tabela 2), sendo a mutação do gene ACVRL1, o tipo mais comum entre eles (JUARES *et. al*, 2008).

Tabela 2. Classificação genética da THH Fonte: ASSIS *et. al*, 2007

Classificação da THH		
Tipo	Região envolvida	Localização do gene
Tipo 1 (THH1)	9q33-34 (ORW1)	Braço curto do cromossomo 9 (9q33-34)
Tipo 2 (THH2)	12q11-q14 (ALK-1 ou ACVRL-1)	Braço curto do cromossomo 12 (12q11-q14)
Tipo 3 (THH3)	5q31.3-q32	Braço curto do cromossomo 5 (5q31.3-q32)
Tipo 4 (THH4)	7p14	Braço longo do cromossomo 7 (7p14)

Shovlin estudou 32 famílias com THH para determinar a causa das mutações, e demonstrou que o fenótipo da doença não estaria diretamente relacionado com uma alteração específica no gene, pois foram encontradas várias mutações diferentes, porém, com sinais clínicos equivalentes. Portanto, sugeriu que o mecanismo molecular a partir do qual as mutações causariam a THH, é haploinsuficiência, fenômeno que ocorre quando a dosagem reduzida do gene normal não é suficiente para produzir um fenótipo normal (SHOVLIN *et. al*, 2000).

A partir da detecção de mutações com potencial para desencadear fenótipo para a THH em um dos pais, pode ser realizado o diagnóstico pré-natal a partir de amniocentese, que consiste na aspiração trans abdominal de pequena quantidade de líquido amniótico, outro método que pode ser utilizado no diagnóstico pré-natal é a biópsia de vilosidades coriônicas. O conhecimento pré-natal da THH é utilizado, na maior parte dos casos, para evitar complicações potencialmente severas durante a gravidez e o parto, e o monitoramento de MAVs viscerais (SABBÀ, 2005).

2.4. Manifestações clínicas

Por ser uma doença multissistêmica, a THH pode se manifestar de diversas formas, em diversos locais (Tabela 3). As manifestações mais comuns são cutâneas e nasais, no entanto, são documentadas alterações nos pulmões, trato gastrointestinal e, menos comumente, no cérebro (ASSIS *et. al*, 2007).

Os primeiros sintomas costumam se apresentar na adolescência, como epistaxes nasais recorrentes, causadas pelo sangramento espontâneo de telangiectasias de mucosa nasal, o que ocorre em cerca de 80% dos portadores da doença. Essas epistaxes variam em grau, podendo ser brandas e momentâneas, mas também podem ser severas, levando à necessidade de transfusões e suplementação de ferro (HAITJEMA *et. al*, 1996).

Tabela 3. Órgãos mais afetados pela THH Fonte: ASSIS, *et. al*, 2007

Órgãos mais afetados na THH	Frequência relativa de ocorrência	Local da ocorrência por ordem de maior frequência
Nariz	68~100%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Septo 2. Corneto inferior 3. Vestíbulo 4. Assoalho da fossa 5. Corneto médio 6. Mucosa nasal posterior
Pele	~75%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Face (63%) 2. Mãos e punhos (37%) 3. Tórax (8%) 4. Pernas (3%) 5. Pés (2,7%) 6. Abdome (2,7%) 7. Costas (2,4%) 8. Pescoço (2,4%)
Cavidade oral	58~79%	<ol style="list-style-type: none"> 1. Língua

		2. Lábios 3. Gengiva 4. Palato 5. Mucosa jugal 6. Orofaringe
TGI	13~44%	
Pulmão	14~30%	
Olhos	16~35%	1. Retina 2. Conjuntiva
Cérebro	5~15%	

Telangiectasias cutâneas são observadas na maior parte dos casos, possuindo cerca de 2 milímetros de diâmetro, podem ocorrer no nariz, face lábios, língua, orelha, tronco, mãos e pés (Figura 3). Costumam se manifestar na terceira década de vida, mais tardiamente do que as epistaxes (MAUDONNET, 2000). As lesões podem sangrar, no entanto o sangramento não é clinicamente relevante (HAITJEMA *et. al*, 1996).



Figura 3 Telangiectasias em dedos e mãos Fonte: JUARES *et. al*, 2008

Alterações pulmonares se resumem em malformações arteriovenosas (MAVs) que afetam a comunicação entre a artéria e veia pulmonares, por meio de um aneurisma. Ocorrem em múltiplas áreas de ambos os pulmões, com maior ocorrência

nos lobos inferiores. É estimado que aproximadamente 60% dos portadores de MAVs pulmonares tenham THH, mas que, entre 15% e 33% das pessoas com a doença expressem malformações arteriovenosas pulmonares. A incidência dessas manifestações depende, entre outros fatores, do gene afetado (TREMBATH *et. al*, 2001).

A possibilidade de um portador da THH desenvolver malformações arteriovenosas ao longo da vida varia entre 20% e 40%, essas complicações podem ser classificadas em simples ou complexas. MAVs simples são caracterizadas por um pequeno saco fistuloso com uma artéria e uma veia. MAVs simples representam 80% de todas as malformações relatadas. As malformações arteriovenosas complexas são caracterizadas pela presença de saco fistuloso mais desenvolvido, com múltiplas septações, em mais de uma artéria e veia (REIDY, 2007).

As MAV pulmonares (Figura 4) produzem um *shunt* direita-esquerda, ou seja, causam uma comunicação anormal entre os vasos sanguíneos. A depender da importância do *shunt*, pacientes podem apresentar dispneia, cianose, fadiga ou policitemia (HAITJEMA *et. al*, 1996).

A identificação das complicações pulmonares pode ser realizada por meio de exames de imagem, ou pela presença de sopro holossistólico durante a inspiração. Em radiografia de tórax, é possível observar uma massa típica com alargamento de artérias e veias, porém, as lesões podem ter seu encontro dificultado pela sua localização póstero-inferior no pulmão. TC de tórax também pode ser utilizada, angiografia pulmonar deve ser reservada para fins terapêuticos de intervenção radiológica ou cirúrgica (HAITJEMA *et. al*, 1996).

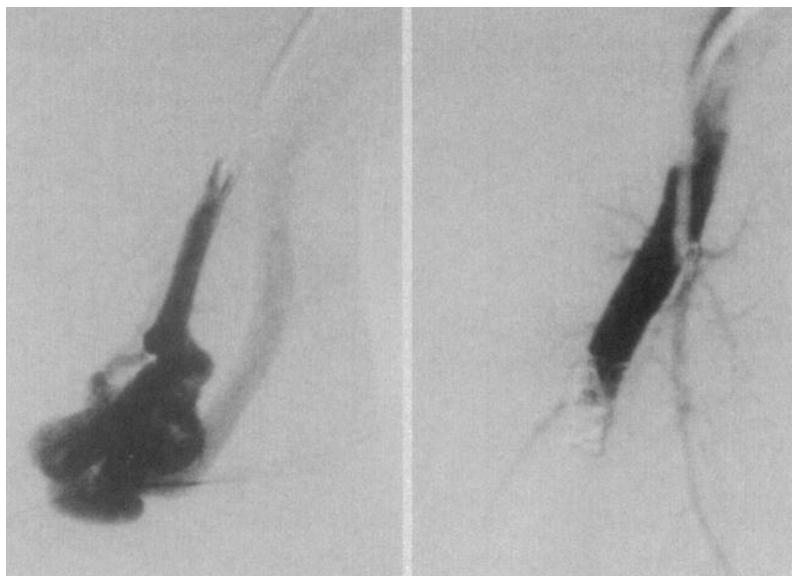


Figura 4 MAV pulmonar antes e depois de embolização Fonte: HAITJEMA et. al, 1996

Outras complicações comuns entre os portadores de THH, são as alterações fisiológicas no trato gastrointestinal. Esses sintomas, costumam estar presentes em 10% dos casos, e se resumem a sangramentos recorrentes que podem ocorrer tanto na porção alta, quanto baixa do TGI (GUTTMANCHER *et al.*, 1995).

Esses sangramentos costumam se manifestar na vida adulta, e sua causa está relacionada às telangiectasias mucosas que se formam nessas áreas. Em aproximadamente 50% dos casos podem ser observados sangramentos no estômago e duodeno. É possível que ocorram telangiectasias maiores, angiodisplasia ou, com menos frequência, malformações arteriovenoras (SABBA *et. al* 2005).

Em alguns casos, pode ser observada hepatomegalia ou ruído sobre o fígado, o que leva à suspeita de comprometimento hepático, causado por uma MAV entre artéria e veia hepática, o que produz um shunt esquerda-direita (MAUDONNET, 2000).

Um *shunt* entre veias portal e hepáticas pode levar a quadros de encefalopatia hepática e sangramentos no TGI. Malformações entre artéria hepática e veia portal podem desencadear hipertensão portal com varizes esofágicas. Achados bioquímicos incluem aumento na fosfatase alcalina, g-GT e colestase (HAITJEMA *et al*, 1996).

2.5. Evolução de telangiectasias cutâneas na THH

As primeiras evidências de anormalidades da estrutura vascular na THH, foram obtidas na década de 70. Porém, somente nos anos 90 Braverman e colaboradores obtiveram maior precisão na descrição do surgimento e evolução dessas lesões, que são responsáveis pelas manifestações clínicas da doença (BYAHATTI *et. al*, 1997).

Ao analisar as essas telangiectasias por microscopia ótica e eletrônica, observou-se que o estágio mais precoce de sua formação se inicia com a dilatação de arteríolas e vênulas pós-capilares na derme, com diâmetro variando entre 1 e 2 milímetros, formando um infiltrado monocitário ao seu redor (Fig 5A), os quais contêm em sua estrutura, poucas camadas de músculo liso e são pobres em fibras elásticas (Fig 5B). Conforme as lesões se desenvolvem, as vênulas se tornam marcadamente dilatadas e preenchidas de sangue, sem nenhuma função contrátil para drená-lo, aumentando a pressão do sangue em direção aos capilares e arteríolas, que também são deficientes em fibra elástica, promovendo uma dilatação (GUTTMANCHER *et al.*, 1995; SHOVLIN,1996; SHOVLIN, 1997).

Assim sendo, os capilares dilatados perdem sua conformação original, transformando-se em fístulas arteriovenosas (Figura 5) (Braverman *et al.*, 1990).

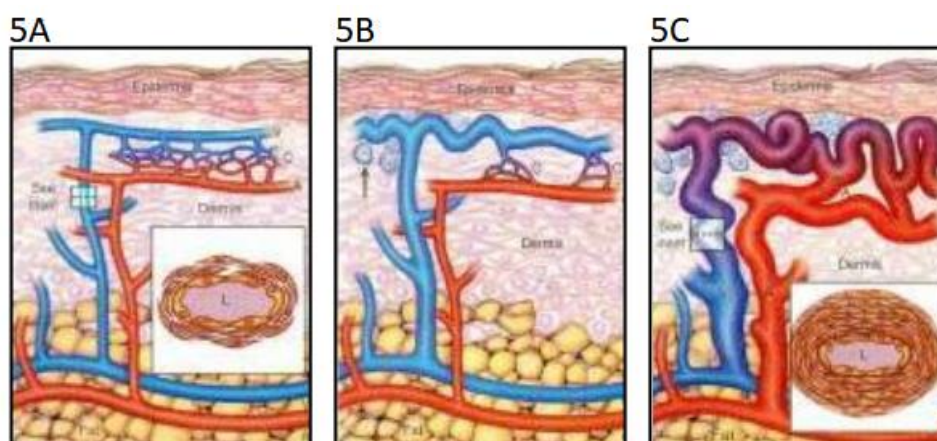


Figura 5. **Evolução da telangiectasia cutânea.** Na pele normal as arteríolas se conectam às vênulas através de vários capilares, os vasos apresentam diâmetro e forma normais, (5A). Em estágio ainda precoce da telangiectasia, uma única vênula torna-se dilatada, estando conectada com uma arteríola através de um ou mais capilares, são observados infiltrados linfocíticos perivascularares aparentes (na seta) (5B). Numa telangiectasia bem desenvolvida ocorre uma dilatação importante das vênulas, capilares e arteríolas presentes na derme, com presença de infiltrado linfocítico perivascular. Arteríolas dilatadas se comunicam diretamente com as vênulas sem intervenção capilar, a parede espessa da vênula (mostrada no corte transversal) contém várias camadas de células de musculatura lisa. Há um

aumento de diâmetro de vênulas e capilares, com perda da forma e função (5C) (Adaptado por Harrison, 1982).

A degeneração endotelial, os defeitos na função endotelial e a fragilidade do tecido conjuntivo perivascular são fatores que contribuem para a formação das telangiectasias (GUTTMANCHER *et al.*, 1995).

O mesmo mecanismo fisiopatológico de formação dessas telangiectasias em mucosa e pele, pode explicar a formação de lesões maiores, como fistulas e MAVs encontradas no pulmão, no TGI, e cérebro de alguns pacientes. O tipo de lesão vascular causada pela doença encontrada no cérebro pode variar de pequenas telangiectasias a grandes malformações, passando pela formação de aneurismas (EDWARDS e MCVANEY, 2005).

O surgimento das telangiectasias depende de uma série de fatores, entre os quais podem-se citar a baixa resistência capilar, deficiência de fibras elásticas, degeneração das fibras musculares das arteríolas, defeitos nas 7 junções intercelulares do endotélio e a fragilidade do tecido perivascular, levando ao agravamento e prolongamento do sangramento (HARRISON, 1982).

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico da THH baseia-se na presença de pelo menos três de quatro das principais características clínicas apresentadas pelos portadores (critérios de Curaçau) além da avaliação clínica do paciente e história familiar, no entanto essas características não ocorrem na totalidade dos casos (PLAUCHU *et al* 1989; GLUCKMAN *et al* 1994; KJELDSEN *et al* 1999).

Exames laboratoriais costumam ser inespecíficos, pois na maioria dos casos, tempo de coagulação, protrombina, tempo de sangramento e plaquetograma, encontram-se dentro da faixa de normalidade. Quando é observada anemia, ela quase sempre é do tipo ferropriva, em decorrência dos sangramentos (SABBA *et. al* 2005).

Os melhores métodos de diagnósticos complementares são a angiografia, TC helicoidal de alta resolução, e a endoscopia digestiva. Os diagnósticos diferenciais irão depender dos órgãos mais acometidos pela doença. As manifestações clínicas

da THH são altamente heterogêneas entre as famílias, bem como dentro da mesma família, acredita-se que fatores genéticos e epigenéticos estão envolvidos na diversidade clínica da THH (SABBA *et. al* 2005).

Para casos onde há dúvidas com relação ao diagnóstico, pode ser útil aplicar os critérios diagnósticos para THH estabelecidos pelo comitê científico da HHT Foundation Institute em 1999, conhecidos como critérios de Curaçau (Tabela 4) (FAUGHNAN, M. E. *et. al*, 2020).

Tabela 4. Critérios de Curaçau Fonte: ASSIS *et. al*, 2007

Critérios de Curaçau (1999)	
1. Epistaxe	Sangramentos nasais recorrentes
2. Telangiectasias	Múltiplas, em regiões características: <ul style="list-style-type: none"> • Lábios • Cavidade oral • Dedos • Nariz
3. Lesões viscerais	Tais como: <ul style="list-style-type: none"> • Telangiectasias gastrointestinais • MAV's pulmonares • MAV's do SNC
4. História familiar	Parente de 1º grau com THH de acordo com estes critérios
O Diagnóstico de THH é:	
Definitivo	Se 3 critérios estão presentes.
Possível/Suspeito	Se 2 critérios estão presentes.
Improvável	Se menos de 2 critérios estão presentes

Outro método utilizado é o sequenciamento dos genes envolvidos para determinação do seu tipo, sendo que, ENG para detecção do tipo 1 e o ACVRL-1 para detecção do tipo 2, a identificação de mutações nesses genes, contribuirá para um diagnóstico precoce da doença, além de analisar se existe uma correlação entre a

gravidade da doença com as possíveis alterações moleculares, e, baseando-se nestas possíveis relações, propor uma terapêutica que possa melhorar o estado clínico do paciente (ASSIS *et. al*, 2007).

O sequenciamento genético, no entanto, não é muito utilizado como método diagnóstico da THH, tendo em vista que é considerado satisfatório um diagnóstico que se enquadre nos critérios de Curaçau (ASSIS *et. al*, 2007).

2.7. Tratamento

O tratamento geralmente se limita apenas em minimizar sintomas, localizando as lesões e interrompendo os processos hemorrágicos, sendo, portanto, apenas uma medida paliativa com o objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível ao paciente, tendo em vista que a THH não possui uma cura conhecida (PINTO *et. al*, 2016).

Em alguns casos a intervenção cirúrgica se faz necessária, a depender do estado clínico do paciente, sendo necessária principalmente em casos mais graves, com malformações arteriovenosas pulmonares, gastrointestinais e do sistema nervoso. Nos sangramentos intensos o procedimento mais utilizado é a cauterização dos vasos rompidos, seja a laser ou química, ambas oferecem bons resultados a curto prazo, já que na THH apresenta lesões nos vasos recorrente (SAMPIERI *et. al*, 2016).

Medicamentos com antifibrinolíticos frequentemente são utilizados, uma vez que os portadores da THH, podem apresentar alterações nos fatores de agregação plaquetária, levando a uma diminuição na coagulação, o que levaria a uma maior dificuldade no controle de sangramentos. Nesse sentido, antifibrinolíticos são usados para inibir o processo de dissolução de coágulos, estimulando sua formação quando há sangramento (MOLINOS-CASTRO S. *et. al*, 2009).

Outros fármacos muito eficazes na prevenção de sangramentos são os de terapia hormonal, principalmente ao conterem estrogênio e progesterona em doses altas, estes compostos atuam na diminuindo a fragilidade do epitélio nasal por meio de uma metaplasia, transformando as células da mucosa nasal em epitélio escamoso queratinizado espesso, dessa forma, prevenindo as lesões nos vasos. Alguns

pacientes tratados com estrogênio demonstraram uma menor necessidade de hemotransfusões, devido à diminuição das lesões e sangramentos decorrentes, principalmente no trato gastrointestinal. Embora tenha muitos benefícios, a terapia hormonal, pode trazer alguns efeitos colaterais, como o aumento do risco de câncer no endométrio (JUARES *et. al*, 2008).

Outras formas de tratamento que podem ser utilizados na THH são: administração da talidomida ou pomalidomida, muito utilizadas em pacientes com quadros de hipertensão pulmonar, outros medicamentos antiangiogênicos com anticorpos contra o fator de crescimento do endotélio vascular, interferon, uso do ácido aminocapróico, entre outros. (PROVIDÊNCIA *et. al*, 2010, ASSIS *et. al*, 2007).

Em casos mais graves, podem ser necessárias transfusões de sangue, e suplementação de ferro para tratamento da anemia que nesses casos é recorrente e muitas vezes, incapacitante (JUARES *et. al*, 2008).

Al-Samkari e colaboradores, 2021, realizaram estudo no qual foi avaliada a administração intravenosa de bevacizumab no controle dos sangramentos provenientes da THH em 238 pacientes diagnosticados a partir dos critérios de curaçau (Figura 6). Informações relevantes ao estudo, como idade e comorbidades inerentes aos participantes do estudo foram dispostas para avaliar quaisquer possíveis efeitos do bevacizumab com relação a esses aspectos (Tabela 5).

Tabela 5. Características e valores apresentados por pacientes em estudo com Bevacizumab Adaptado de Al-Samkari *et. al*, 2021

Característica	Valor
Idade (anos), média (range)	63 (29-91)
% Mulheres	62
% Diagnosticados pelos critérios de Curaçau	97
Mutação genética (Subtipo THH)	ENG (THH-1): 52 (22%) ACVRL1 (THH-2): 92 (39%) SM4D4 (THH-JPS): 4 (2%) Mutação não identificada: 4 (2%) Testes genéticos não realizados: 80 (34%)

Comorbidades anteriores relevantes para o tratamento com bevacizumab	Hipertensão: 67 (29%) Doença renal crônica: 14 (6%) Diabetes mellitus: 20 (9%) Insuficiência cardíaca: 32 (14%) Tromboembolismo venoso: 27 (11%)
Fonte primária de sangramentos	Epistaxes: 99 (42%) Sangramentos TGI: 46 (19%) Ambos: 93 (39%)
Hemoglobina base	Tratados para anemia: média 8,6 g/dL Todos os pacientes: média 9,1 g/dL

Após administração do bevacizumab, por períodos entre 3 e 12 meses, os valores de hemoglobina apresentaram melhora durante todos os períodos, a severidade de epistaxes diminuiu, bem como a necessidade de transfusões sanguíneas, e episódios de suplementação com ferro intravenoso.

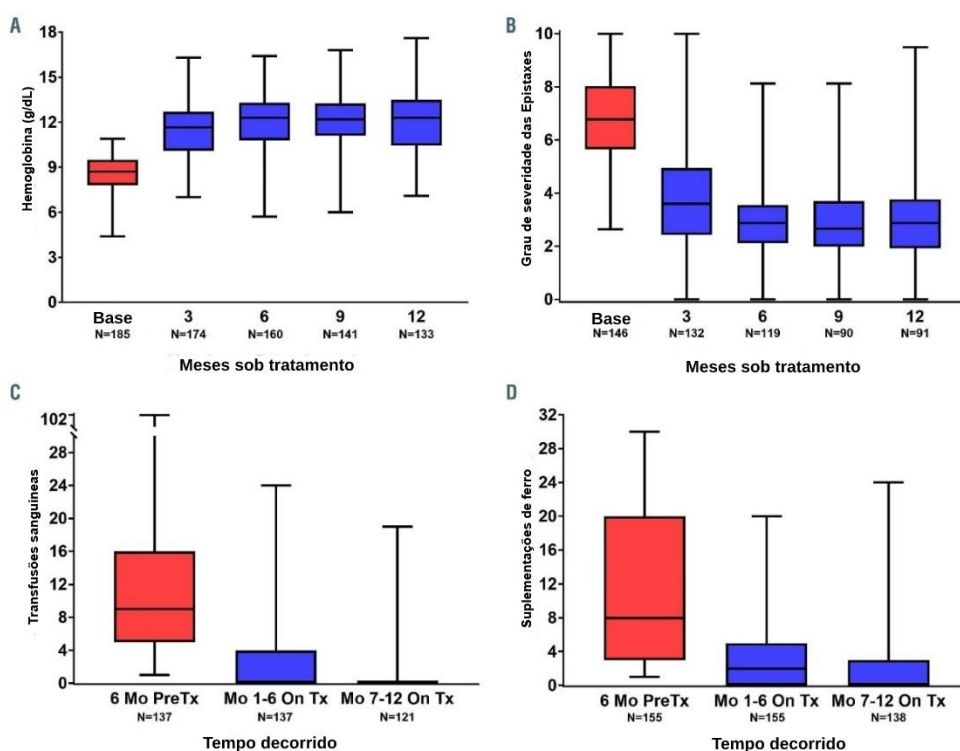


Figura 6. Efeitos do bevacizumab em critérios avaliados ao longo do estudo. As caixas representam a média, e os traços, os valores máximos e mínimos obtidos. (A) Efeito nos níveis de hemoglobina em pacientes anêmicos (95% CI: 3.1-3.7 g/dL; $P < 0.0001$). (B) Efeito na severidade das epistaxes (95% CI: -4.05 to -3.43; $P < 0.0001$) (C) Efeito na transfusão de células sanguíneas, por unidade ($P < 0.0001$). (D) Efeito na necessidade de suplementação de ferro intravenoso. RBC= Hemácias; Mo: Meses; Tx: Tratamento Fonte: Al-Samkari et. al, 2021

Foram avaliados também os efeitos adversos causados pela suplementação intravenosa do bevacizumab, tendo sido reportados efeitos adversos em 56% dos pacientes ao longo do tratamento. (Tabela 6).

Tabela 6. Eventos adversos ocorridos durante tratamento com bevacizumab Adaptado de Al-Samkari *et. al*, 2021

Efeito adverso durante tratamento	Número de pacientes (%)
Hipertensão (Novos casos ou piora de pré-existentes)	41 (18%)
Fadiga	23 (10%)
Proteinúria	21 (9%)
Mialgia	14 (6%)
Dores de cabeça	9 (4%)
Tromboembolismo venoso	5 (2%)
Elevação em transaminase / Fosfatase alcalina	3 (1%)
Outros	21 (10%)

Os resultados obtidos para o uso do bevacizumab no tratamento e controle de sangramentos na THH demonstram caráter promissor para a utilização do medicamento. Foi observada melhora nas epistaxes e sangramentos gastrointestinais em todos os 238 pacientes no qual o medicamento foi administrado. Os autores reafirmam, no entanto, a necessidade de mais estudos randomizados, com um número maior de n amostral para que se confirmem as informações obtidas (AL-SAMKARI *et. al*, 2021).

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Relatar um caso de Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), e compará-lo com estudos e relatos de caso sobre a mesma doença, na literatura.

3.2. Específico

- Realizar uma revisão de literatura sobre a THH em pacientes diagnosticados, cujas informações estejam relatadas nas plataformas Scielo e Pubmed;
- Identificar e caracterizar manifestações clínicas mais comuns em pacientes portadores da THH;
- Citar opções terapêuticas, procedimentos e medicamentos que demonstrem eficácia na melhora do caso clínico dos pacientes, de forma atualizada.

4. METODOLOGIA

Foi realizado um relato de caso clínico de paciente do sexo feminino, residente de Muriaé-MG, portadora da THH. Para isso, foram utilizados achados clínicos e exames laboratoriais coletados entre 2019 e 2022. A Participante da pesquisa assinou o termo de consentimento livre esclarecido (Apêndice A), conforme Res. 466/2012. O trabalho foi registrado na Plataforma Brasil, sob CAAE de nº 58670022.2.0000.5105 (Apêndice B).

A investigação no Scielo e Pubmed foi conduzida utilizando as palavras-chave: THH, Rendu-Osler-Weber, anemia ferropriva e epistaxes, publicados entre os anos de 2000 e 2020, de modo que seja possível compreender, por meio de artigos provenientes dos bancos de dados, o quadro clínico da doença, bem como as apresentações e procedimentos clínicos, cirúrgicos e farmacológicos empregados no tratamento.

A data de publicação dos artigos e periódicos investigados será utilizada como critério de exclusão, não sendo utilizados para a discussão, trabalhos publicados antes ou depois da janela de tempo de 2000 a 2021.

A pesquisa por estudos e relatos de caso na literatura foi conduzida na plataforma PubMed, utilizando as palavras-chave: THH; Anemia; Hemoglobina e Ferro. Foram encontrados 18 resultados entre os anos de 2000 e 2021, dos quais foram selecionados 13. Foram excluídos os estudos com temas já explorados por autores anteriores, como métodos de tratamentos já testados, cuja aplicabilidade tenha sido confirmada ou descartada. Artigos de revisão também não foram utilizados para comparação.

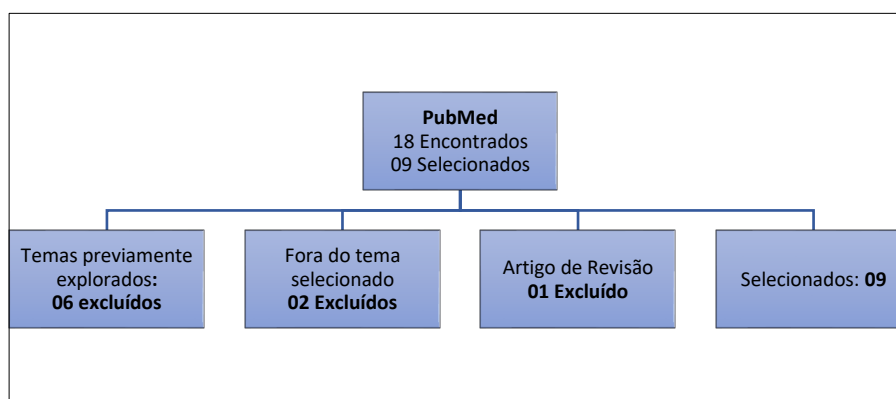


Figura 7. Fluxograma da metodologia aplicada no trabalho

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1 Apresentação de caso clínico

Paciente V.A., sexo feminino, 46 anos, residente de Muriaé-MG, procurou auxílio médico com sintomas de anemia ao final do ano de 2019. Referia a presença de cansaço aos mínimos esforços, sintoma já notado desde 2018, mas nunca havia sido analisado à fundo.

Apresentava alterações nos índices hematimétricos, utilizados na avaliação de alterações nos eritrócitos (VCM, HCM, Hemoglobina, RDW), caracterizando microcitose e hipocromia moderadas e populações eritrocitárias distintas. Foram descritas epistaxes nasais recorrentes.

A paciente não apresenta histórico familiar documentado de THH, embora tenha relatado que um irmão possuía sangramentos nasais na adolescência e vida adulta.

O exame físico evidenciou a presença de telangiectasias em grau leve, na região dos lábios. Ao analisar exames bioquímicos realizados em outubro de 2019, constatou-se que os níveis de ferro sérico se encontravam em 31 $\mu\text{g/dl}$, abaixo dos valores de referência (entre 60 e 160 $\mu\text{g/dl}$). A dosagem de ferritina, no entanto, teve resultado de 71 ng/dl, estando, portanto, dentro da normalidade (V. R: 10,0 – 254,0 ng/dl). Tal condição sendo característica da anemia por doença crônica.

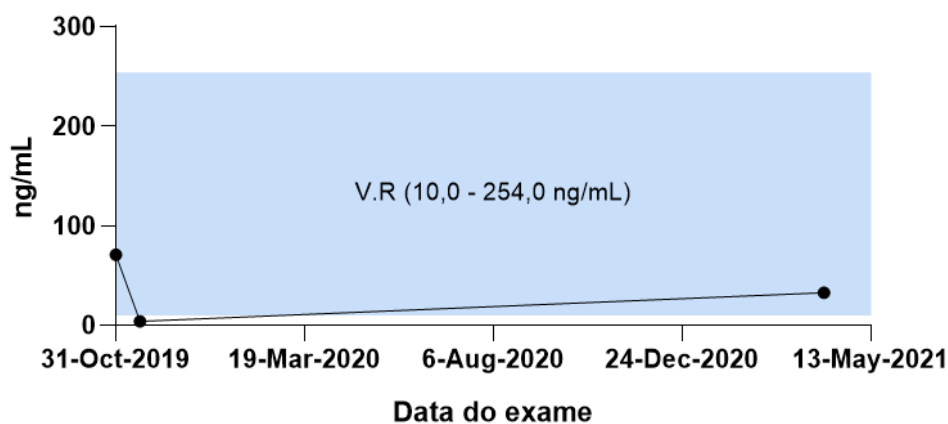


Figura 8. Valores de ferritina da paciente 2019-2021

Fonte: Autoral

Foram realizados novos exames bioquímicos até o ano de 2021, os valores de ferritina se mantiveram dentro da normalidade, enquanto o ferro sérico mantinha-se baixo (Figura 7).

Após esses acontecimentos, foi aconselhado o monitoramento da anemia a partir de consultas e exames periódicos.

Houve encaminhamento para hematologista, que solicitou exame de endoscopia digestiva alta, para avaliar se a perda de ferro estava ocorrendo por comprometimento visceral. A endoscopia revelou ectasias vasculares no duodeno e segunda porção, além de ectasias gástricas.

Posteriormente, foi realizada biópsia da região da parede intestinal, confirmando o diagnóstico. Não foram realizados testes genéticos específicos para a THH. O diagnóstico final foi obtido a partir da correlação dos exames clínicos e manifestações físicas.

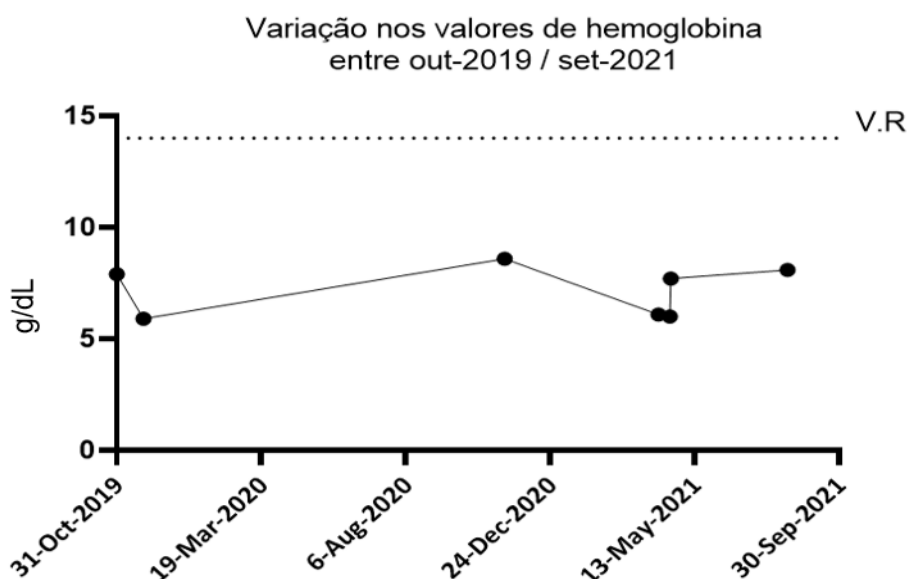


Figura 9. Valores de hemoglobina da paciente 2019-2021 Fonte: Autoral

Como tratamento foram realizadas diversas transfusões sanguíneas entre os anos de 2019 e 2021 na tentativa de controlar a anemia. Apesar disso, os níveis de hemoglobina não se estabilizaram, mantendo-se abaixo dos valores de referência, o que está representado no gráfico acima.

As alterações hematológicas, no entanto, não se resumiram apenas aos valores de hemoglobina, sendo possível também observar mudanças no volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), e RDW (Tabela 7).

Tabela 7. Média dos índices hematimétricos em 2019 e 2021 Fonte: Autoral

Parâmetro	2019 (\bar{x})	2021 (\bar{x})	Valores de Referência
VCM	70,8	60,8	82 – 93 fL
HCM	21,3	17,7	27 – 32 pg
RDW	21,1	19,3	11 – 15,5 %

Foi observada a presença de anisocitose em todos os eritogramas realizados, o que evidenciou ampla distribuição de populações eritrocitárias, incluindo certas poiquilocitoses, como a presença de codócitos, hemácias em formato de alvo que são normalmente observadas em quadros de anemia. O aumento do RDW também foi evidenciado após episódios de transfusão sanguínea, nos quais pode ocorrer choque entre as células sanguíneas, alterando sua conformação, além da adição de hemácias com normocitose e normocromia ao sangue deficiente.

Atualmente, a paciente recebe suplementação de ferro por via intravenosa, na concentração de 100mg/5ml periodicamente, e foi orientada a iniciar o tratamento com talidomida, como antiangiogênico para controle das epistaxes.

5.2. Comparativo de caso com a literatura

A paciente V.A., cujo caso foi relatado no decorrer deste estudo, apresentou sintomas que contribuíram para o diagnóstico final da THH, sintomas estes, presentes também em grande parte dos casos documentados da síndrome.

Mesmo não tendo histórico documentado para a THH, de acordo com Juares e colaboradores, 20% dos casos de da doença não possuem histórico familiar conhecido.

Dentre tais sintomas, o mais aparente se tornou a anemia por deficiência de ferro, responsável pela maior parte das complicações de saúde da paciente, decorrentes da THH.

Garcia e colaboradores evidenciaram a presença de anemia em relato de caso de três pacientes portadores da THH, o controle dessa condição é altamente importante para promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Informações importantes como exames bioquímicos e hemogramas realizados entre os anos de 2019 e 2021 foram essenciais para o monitoramento da anemia, que se mostrou persistente durante todo o período, mesmo após suplementação de ferro e transfusões sanguíneas periódicas.

A anemia é uma das maiores dificuldades enfrentadas pelos portadores da THH, e está relacionada com grande parte das queixas com relação à doença, por ser, muitas vezes, altamente incapacitante.

Em estudo realizado com 680 pacientes portadores de THH, foi observada a prevalência de anemia em grau moderado ou grave, em 50% dos pacientes (KASTHURI, 2007). Pahl classificou a anemia em pacientes com THH por grau de severidade, sendo de grau leve para pacientes com níveis de hemoglobina acima de 10 g/dl, moderado, entre 8 g/dl e 10 g/dl, e severo, abaixo de 8 g/dl.

Santos realizou, em 2007, uma revisão na qual foram selecionados 1641 artigos, destes, apenas 9 relataram a presença de anemia grave causada pela THH, contabilizando um total de 20 pacientes nos quais o quadro foi observado. Destes pacientes, 15% obtiveram o diagnóstico da THH durante um quadro de anemia grave.

Em estudo realizado com 182 pacientes, foi avaliado o grau de anemia, juntamente com sua causa, e a necessidade de suplementação intravenosa ou oral de ferro, bem como a necessidade de transfusão sanguínea (PAHL, 2018):

Tabela 8. Prevalência e severidade da anemia Fonte: PAHL, 2018

Severidade da anemia (n=182)	Fonte da anemia	Suplementação de ferro	Transfusão sanguínea n=(%)

	Epistaxes (n=%)	Sangramentos no TGI (n=%)	Ambos (n=%)	Via oral (n=%)	Intravenoso (n=%)	
Leve (n=107, 59%)	89 (83%)	5 (5%)	13 (12%)	66 (62%)	45 (42%)	45 (42%)
Moderada (n= 57, 31%)	45 (79%)	2 (3%)	10 (18%)	32 (56%)	40 (70%)	31 (54%)
Severa (n= 18, 10%)	12 (66%)	3 (17%)	3 (17%)	13 (72%)	14 (78%)	15 (83%)

O quadro de anemia decorrente da THH pode ser causado por dois fatores: as epistaxes recorrentes que os pacientes costumam apresentar desde a adolescência, e/ou sangramentos no trato gastrointestinal, sendo o primeiro, responsável por 25% dos casos de anemia grave, e o segundo, responsável pela maioria, com 70% dos casos estudados (TAKUWA, *et. al*, 2004).

A paciente V.A. apresentou quadros de anisocitose que variaram de moderada a severa durante o curso do tratamento, além da presença de hemácias em alvo. Patavino e colaboradores afirmam que o aumento do RDW no eritrograma é o sinal mais precoce do desenvolvimento da anemia ferropriva, seguido do aparecimento de populações de hemácias microcíticas e hipocrômica, conforme o caso se agrava. Também costuma ser observada a presença de alterações morfológicas nas hemácias, como ovalócitos, eliptócitos e codócitos (PATAVINO *et. al*, 2006).

A presença de telangiectasias mucocutâneas também foi observada na paciente V.A, tais lesões são ocasionadas pelo rompimento sanguíneo em pele e mucosas. Essa condição é observada em 50% a 80% dos pacientes com a doença, a região dos lábios costuma ser a mais afetada, como observado por Haarman e colaboradores, em 2007.

A manifestação clínica mais comum, afetando 90% dos portadores da THH, é a presença de sangramentos nasais. Esse quadro ocorre devido à localização superficial de telangiectasias na região da mucosa nasal (SADICK *et. al*, 2006).

A avaliação de exames bioquímicos ou hematológicos por si só não apresenta grande valor diagnóstico com relação à THH, por possuírem uma ampla gama de possibilidades.

Lesões viscerais são comuns em pacientes com THH, estando presentes em um total de 5% a 15% do total de casos documentados. Essas, podem acometer o trato gastrointestinal, sistema nervoso central e trato respiratório (TE VELDHUIS *et. al*, 2007).

A paciente cujo caso está sendo relatado, apresentou ectasias viscerais no duodeno e segunda porção, além de ectasias estomacais, diagnosticadas através de endoscopia digestiva alta. O exame foi realizado em dezembro de 2019, desde então, não foram feitos novos exames para avaliar o acometimento visceral.

O acometimento no trato gastrointestinal ocorre em 10% dos casos de THH, e se resume a pequenos sangramentos ao longo do corpo visceral. É responsável pela maior parte dos casos de anemia grave nos portadores (70%), e seu risco aumenta conforme a idade do paciente, sendo mais comum a partir da quarta década de vida (ALVES J W, *et. al*, 2007).

No intuito de minimizar a ocorrência de sangramentos no TGI e normalizar as epistaxes apresentadas pela paciente, foi indicado início do tratamento com talidomida. A talidomida, bem como o bevacizumab e pomalidomida, é um inibidor da angiogênese, atuando na diminuição do número de vasos sanguíneos anômalos decorrentes da THH.

A talidomida é uma droga imunomoduladora primariamente utilizada no controle de mielomas múltiplos em pacientes com câncer. Sua utilização na THH se dá pela capacidade do medicamento de reduzir os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e melhorar a integridade da parede dos vasos sanguíneos (AL-SAMKARI *et. al*, 2021).

Esse medicamento, no entanto, está relacionado a uma série de efeitos adversos que poderiam influenciar em sua utilização a longo prazo. Dentre esses efeitos, destacam-se, pela elevada frequência, hipocalcemia (72%), edema (57%), neuropatia sensitiva (54%), dispneia (42%), fraqueza muscular (40%), sonolência (36%), neutropenia (31%), e tromboembolismo venoso (23%). A utilização deste

fármaco pode aumentar em até 2,6 vezes o risco de tromboembolismo (EL ACCAOUI *et al*, 2007).

Apesar de existirem evidências que apontam para a eficácia da talidomida e bevacizumab no controle de sangramentos gastrointestinais e epistaxes, nenhum dos agentes passou pelos processos necessários para ser aprovado pelo FDA como medicamento para tratamento da THH. No Brasil, o registro da ANVISA para talidomida e bevacizumab não menciona sua utilização para tratamento da doença (AL-SAMKARI *et al*, 2021; ANVISA, 2015).

Assim sendo, a investigação de agentes antiangiogênicos é crítica no desenvolvimento do arsenal terapêutico contra a THH, para que se entendam não apenas os efeitos a curto prazo, como também a eficácia, segurança, e o impacto potencial do uso dessas substâncias a médio e longo prazo, no tratamento de lesões viscerais e demais sangramentos.

A tabela a seguir traz as informações de artigos selecionados para obtenção de dados sobre a THH, obtidos através da plataforma PubMed. Através desta, pode-se compreender os objetivos, resultados e conclusão de cada autor.

Tabela 9. Análise dos dados obtidos em literatura sobre a THH.

Título / Autor / Ano	Objetivo	Resultado	Conclusão
An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. Al-Samkari <i>et. al</i> , 2021	Avaliar o uso de bevacizumab sistêmico para tratar o sangramento e anemia associados à THH em 12 centros de tratamento.	Comparado com o pré-tratamento, a média de hemoglobina aumentou de 3,2 g/dL e diminuiu o escore de gravidade das epistaxes em 3,4 pontos durante o primeiro ano de tratamento. Em comparação com 6 meses antes do tratamento, as unidades de hemácias transfundidas diminuíram 82% e as infusões de ferro diminuíram 70% durante os primeiros 6 meses de tratamento com Bevacizumab.	Bevacizumab sistêmico foi seguro e eficaz para controlar o sangramento crônico e a anemia na THH
Intranasal Efudix reduces epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. De Jel <i>et. al</i> , 2020	Investigar o efeito local do 5-FU aplicado por via nasal e se ele poderia diminuir a carga de epistaxe grave em pacientes com	Seis pacientes com THH participaram. Durante o tratamento e acompanhamento, a mucosa nasal tornou-se mais pálida e esclerótica e o número de telangiectasias diminuiu. O	A aplicação unilateral de 5-FU em tampão nasal diminuiu a gravidade e a frequência das epistaxes em todos os pacientes com THH.

	telangiectasia hemorrágica hereditária (THH).	escore THH da mucosa melhorou, assim como as epistaxes ($p=0,01$). O declínio das epistaxes persistiu até 3 meses após o tratamento com 5-FU. Além disso, os níveis médios de hemoglobina aumentaram de 6,0 pré-5-FU para 6,8 após um mês.	Este efeito manteve-se até três meses após o tratamento. Posteriormente, os níveis de hemoglobina aumentaram. O 5-FU intranasal é uma entidade promissora para novas pesquisas no tratamento da epistaxe em pacientes com THH.
Successful Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia With Octreotide. Houghton KD, Umar B, Schairer J. 2019	Apresentar um relato de caso de um homem de 74 anos diagnosticado com THH tendo uma resposta favorável a um análogo da somatostatina para tratamento.	Nos 6 meses anteriores ao início da octreotida, o paciente teve uma média de 4,3 transfusões de sangue por mês; após o início da octreotida, ele teve uma média de 1,0 transfusão por mês. Nos 6 meses anteriores ao início da octreotida, o paciente foi submetido a 3 procedimentos endoscópicos para ablação de telangiectasias gastrointestinais. Após o início, ele não precisou de nenhuma intervenção endoscópica nos primeiros 6 meses e sua hemoglobina permaneceu acima de 8 g/dL. Aproximadamente 13 meses após o início da octreotida, o paciente necessitou de sua primeira intervenção endoscópica, com um total de 2 intervenções endoscópicas no período de 17 meses.	Embora a literatura apoie o uso de octreotida em 30ematimétricos gastrointestinais, há dados limitados para apoiar o uso específico de octreotida em telangiectasias gastrointestinais, especialmente em distúrbios hereditários como a THH, onde a maior parte das telangiectasias hemorrágicas pode existir fora do intestino delgado.
Hemorrhage-adjusted iron requirements, hematinics and hepcidin define hereditary hemorrhagic telangiectasia as a model of hemorrhagic iron deficiency. Finnamore <i>et. al</i> , 2013	Desenvolver e validar uma métrica que estratifica a ingestão dietética recomendada de ferro para compensar a hemorragia não menstrual específica do paciente. O objetivo secundário foi examinar se a deficiência de ferro pode ser atribuída à epistaxe (hemorragia nasal) na telangiectasia hemorrágica hereditária (THH).	O uso de suplementos de ferro aumentou a proporção de indivíduos que atingiram seus valores ajustados pela hemorragia, e atenuaram as associações entre tais valores e índices hematimétricos. Uma vez ajustado para uso de suplemento, no entanto, as relações recíprocas entre os valores ajustados de ingestão de ferro e hemoglobina/ferro sérico persistiram. De 568 indivíduos usando comprimidos de ferro, a	Os valores de consumo de ferro ajustado pela hemorragia, por fornecerem uma indicação das necessidades de ferro dos indivíduos, podem ser uma ferramenta útil na prevenção, avaliação e tratamento da deficiência de ferro. A deficiência de ferro na THH pode ser explicada pela sub-reposição

		<p>maioria relatou problemas para concluir o curso do tratamento.</p> <p>Para pacientes com telangiectasia hemorrágica hereditária, anemia persistente foi relatada três vezes mais frequentemente se os comprimidos de ferro causaram diarreia ou precisaram ser interrompidos.</p>	<p>de perdas hemorrágicas de ferro por hemorragia nasal.</p>
<p>Integration of clinical parameters, genotype and epistaxis severity score to guide treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia associated bleeding.</p> <p>Beckman <i>et. al</i>, 2020</p>	<p>O objetivo primário deste estudo foi verificar a relação entre os escores de gravidade da epistaxe, valores laboratoriais, genótipo e fenótipo em THH. O objetivo secundário foi avaliar a eficácia da terapia antifibrinolítica sistêmica na redução das epistaxes na THH.</p>	<p>Em comparação com pacientes sem uma variação genética associada à THH detectável, os pacientes com variação genética associada à THH tiveram pontuações de severidade de epistaxes mais altas ($p < 0,05$). Nem os sangramentos nasais, nem o genótipo foram preditivos de MAVs pulmonares ou cerebrais. Vinte e quatro pacientes HHT com escore de severidade de epistaxes > 4 iniciaram terapia antifibrinolítica (ácido tranexâmico ou ácido aminocapróico) e tiveram o escore pós-tratamento registrado. Todos os pacientes tiveram uma diminuição de $> 0,71$ (diferença significativa mínima), mas os pacientes em uso de antifibrinolíticos apresentaram reduções maiores. Nenhum paciente em uso de antifibrinolíticos apresentou episódios tromboembólicos com acompanhamento médio de 13 meses.</p>	<p>Foi demonstrado que o escore de severidade das epistaxes se correlaciona com a idade, hemoglobina e ferritina. Além disso, foi demonstrado que pacientes THH com mutações genéticas têm pontuações de escore mais altas. Os dados demonstraram que os antifibrinolíticos são eficazes na redução da gravidade das epistaxes, e são seguros com uso prolongado em pacientes com THH.</p>
<p>Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in a Sudanese Patient</p> <p>Elawad <i>et. al</i>, 2020</p>	<p>Relatar caso de paciente de 65 anos, demonstrando as etapas que foram seguidas até a obtenção do diagnóstico final da THH.</p>	<p>O paciente preencheu 3\4 critérios de Curação e teve um diagnóstico definitivo. Seus exames laboratoriais revelaram uma contagem de hemoglobina de 5,4 g/dl. O ecocardiograma revelou fração de ejeção sistólica esquerda de 51% com dilatação atrial esquerda e insuficiência mitral grave. A radiografia de tórax mostrava características de</p>	<p>A THH geralmente passa despercebida no Sudão. A raridade da doença, dificuldades em pagar estudos de diagnóstico por imagem e baixa suspeição clínica entre os médicos são fatores importantes que contribuem. A anemia resultante de</p>

		<p>cardiomegalia e edema pulmonar.</p> <p>A ultrassonografia abdominal mostrou fígado aumentado com textura homogênea e veias hepáticas congestionadas sem características de MAVs hepáticas. Ela foi tratada com furosemida intravenosa, suplemento de ferro, ácido tranexâmico, transfusão de sangue e tamponamento nasal.</p>	<p>epistaxes recorrentes pode ter um papel influente na precipitação de insuficiência cardíaca aguda em pacientes com doença valvular reumática crônica.</p>
<p>Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia.</p> <p>Faughnan <i>et. al</i>, 2019</p>	<p>Relatar um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, de escalonamento de dose [50 mg, 100 mg, 200 mg e 400 mg], concebido como um estudo de prova de conceito para demonstrar a eficácia do pazopanibe no sangramento relacionado à THH , e para medir sua segurança.</p>	<p>Seis/sete pacientes mostraram pelo menos 50% de redução na duração das epistaxes em relação à linha de base em algum momento durante o estudo; 3 mostraram uma diminuição de pelo menos 50% na duração durante as semanas 11 e 12. Seis pacientes apresentaram uma diminuição na severidade das epistaxes de > 0,71 em relação à linha de base em algum momento durante o estudo; 3/6 mostraram uma melhoria sustentada. Quatro pacientes apresentaram melhora > 2 gm na Hgb em relação à linha de base em um ou mais pontos durante o estudo.</p>	<p>Em conclusão, foi observada melhora da Hgb e/ou epistaxe em todos os pacientes tratados. Isso ocorreu com uma dose muito menor do que a normalmente usada para indicações oncológicas, sem efeitos adversos graves. São necessários mais estudos sobre a eficácia do pazopanib.</p>
<p>Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia.</p> <p>Parambil JG, Woodard TD, Koc ON, 2018</p>	<p>Descrever um paciente com THH com epistaxe recalcitrante a vários procedimentos endonasais e seis ciclos de bevacizumab endovenoso, que não apresentaram resultados, mantendo o paciente dependente de infusões de ferro e transfusões de concentrado de hemácias. A partir daí, foi iniciado o tratamento com pazopanib.</p>	<p>O tratamento com pazopanib desencadeou melhoras dramáticas nas epistaxes e normalização dos níveis de hemoglobina e ferro, sem necessidade de reposição por 12 meses.</p>	<p>Este é o primeiro relato sobre a eficácia do pazopanib com alta seletividade para anular a sinalização do receptor 2 do VEGF na THH e precisa ser mais explorado.</p>

<p>Combination treatment with an erythropoiesis-stimulating agent and intravenous iron alleviates anaemia in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia</p> <p>Cherif H, Karlsson T. 2014</p>	<p>Realizar um estudo retrospectivo para avaliar a eficácia da adição de um agente estimulante da eritropoiese à suplementação intravenosa de ferro no tratamento de pacientes com THH anêmicos. Os valores sanguíneos e os parâmetros do tratamento foram coletados durante nove meses antes da terapia combinada (somente suplementação de ferro) e 12 meses durante a terapia combinada (suplementação de ferro mais estimulante).</p>	<p>Quatro pacientes receberam ferro intravenoso e um estimulante de eritropoese com doses semanais médias de 126 mg e 17.300 unidades (U), respectivamente. A hemoglobina média melhorou significativamente durante a terapia combinada, de 106 g/L para 119 g/L ($p < 0,001$).</p>	<p>A anemia pode ser aliviada em pacientes com THH que não respondem à suplementação intravenosa de ferro, pela adição de um estimulante de eritropoese. O mecanismo proposto por trás da irresponsividade do ferro é que a anemia é causada por uma combinação de hemorragia recorrente e anemia de doença crônica.</p>
---	---	---	--

6. CONCLUSÃO

A THH é uma doença rara e pouco conhecida, não possui cura, mas os sintomas podem ser tratados. A documentação de todos os casos confirmados é importante para implementar as informações já existentes sobre a síndrome.

O diagnóstico precoce se faz necessário para impedimento do avanço de quadros mais complexos, como a formação de MAVs e sangramentos viscerais severos.

O controle da anemia, quando presente, é altamente benéfico para a qualidade de vida do paciente, impedindo ou amenizando sintomas como fadiga intensa, taquicardia e falta de ar.

Ademais, são necessários novos estudos, especialmente com relação a tratamentos, para que se possa aumentar o arsenal terapêutico contra a THH, buscando sempre o bem-estar do paciente, e minimizando possíveis efeitos adversos.

Apesar da capacidade debilitante da doença, portadores da THH, quando tratados, tendem a apresentar boa recuperação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGNOLLITTO, P. M. et al. Rendu-Osler-Weber syndrome: what radiologists should know. Literature review and three cases report. **Radiologia brasileira**, v. 46, n. 3, p. 168–172, 2013.

ALBUQUERQUE, Gabriella Corrêa; CARVALHO, Célia Regina Silva Corrêa et al. Telangiectasia hemorrágica hereditária: ácido tranexâmico no tratamento de úlcera plantar. **Anais Brasileiros Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 373-375, 2005.

AL-SAMKARI, H. et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. **Haematologica**, v. 106, n. 8, p. 2161–2169, 2021.

AL-SAMKARI, H. et al. Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. **Journal of internal medicine**, v. 285, n. 2, p. 223–231, 2019.

ALVES, J. W. et al. Relato de Caso Telangiectasia hemorrágica hereditária: uma causa rara de anemia grave. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/Hq6WCXwjvs9J9tK4YCPKjPG/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 18 nov. 2022.

ANDRADE OLIVEIRA, A. et al. Complicações Neurológicas da Telangiectasia Hereditária Hemorrágica. **Medicina interna**, v. 28, n. 3, p. 268–272, 2021.

ARAUJO, Camila Galati *et al.* Telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Rendu-Osler-Weber. **Revista Científica**. São Paulo, p. 18-22. fev. 2015.

ASSIS, Ângela Maria de et al. Alterações moleculares nos genes da Activina (Activin receptor-like kinase-1-ALK-1) e Endogлина (ENG) em Telangiectasia Hemorrágica Hereditária Tipo 1 e 2. 2007. 107 f. Tese doutorado (genética e biologia molecular) - **Universidade Federal de Campinas**, Campinas, 2007.

ATA-ALI, F.; ATA-ALI, J.; ATA-ALI, F. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber). **Medicina clinica**, v. 143, n. 8, p. e15, 2014.

BECKMAN, J. D. et al. Integration of clinical parameters, genotype and epistaxis severity score to guide treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia associated bleeding. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 15, n. 1, p. 185, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 50, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2015, Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº. 11, de 22 de março de 2011. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília – DF.

BRAVERMAN, I. M.; KEH, A.; JACOBSON, B. S. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. **The journal of investigative dermatology**, v. 95, n. 4, p. 422–427, 1990.

Chauffard, M. A.: Hemophilic avec stigmates telangiectasiques, Bull, et mem. **Soc nied. d. hop. de Paris** v. 13: p. 352-358, 1896.

CHERIF, H.; KARLSSON, T. Combination treatment with an erythropoiesis-stimulating agent and intravenous iron alleviates anaemia in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. **Upsala journal of medical sciences**, v. 119, n. 4, p. 350–353, 2014.

Chiari, O.: Erfahrungen auf dem Gebiete der Hals und Nasenkrankheiten, **Toeplitz & Deuticke**, Vienna, 1887.

CURTIS, K. K. et al. Transfusion-dependent anemia after initiation of androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. **Urology**, v. 70, n. 4, p. 811.e5–8, 2007.

Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, Nozaki J, Inoue S, Koizume A. Genetic epidemiology of Hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. 2002;19(2):140-8.

DE JEL, D. V. C. et al. Intranasal Efudix reduces epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Angiogenesis**, v. 23, n. 3, p. 271–274, 2020.

DE MIGUEL LANDIRÍBAR, J.; OROKIETA RINCÓN, O.; GUTIÉRREZ MACÍAS, A. Encefalopatía hiperamoniémica en una paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria. **Medicina clinica**, v. 157, n. 8, p. 402–403, 2021.

DE SOUSA FERREIRA ROSETE, M. I. et al. Epistaxis e Hemorragia Digestiva Recorrente: Manifestação da Síndrome Osler-Weber-Rendu. **Gazeta médica**, v. 7, n. 3, p. 294–299, 2020.

EL ACCAOUI, R. N.; SHAMSEDEEN, W. A.; TAHER, A. T. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 97, n. 6, p. 1031–1036, 2007.

ELAWAD, O. A. M. A. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in a Sudanese patient. **Case reports in medicine**, v. 2020, p. 6395629, 2020

ERUDILHO, E. et al. Embolização percutânea de fístulas arteriovenosas pulmonares em paciente com telangiectasia hemorrágica hereditária. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 21, n. 1, p. 85–88, 2013.

FAUGHNAN, M. E. et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Angiogenesis**, v. 22, n. 1, p. 145–155, 2019.

FAUGHNAN, M. E. et al. Second International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Annals of internal medicine**, v. 173, n. 12, p. 989–1001, 2020.

FINNAMORE, H. et al. Hemorrhage-adjusted iron requirements, hepcidin and hematinics define hereditary hemorrhagic telangiectasia as a model of hemorrhagic iron deficiency. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e76516, 2013.

FLEAGLE, J. M. et al. Iron deficiency anemia related to hereditary hemorrhagic telangiectasia: response to treatment with bevacizumab. **The American journal of the medical sciences**, v. 343, n. 3, p. 249–251, 2012.

FREITAS, L. F.; DUARTE, M. L.; MIRANDA, E. C. Brain abscess and hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 80, n. 2, p. 212–213, 2022.

Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease) **Lancet** 2003;362:1490-4.

GARCIA, Roberta I. D. *et al.* Síndrome de Rendu-OslerWeber: tratamento clínico e cirúrgico. **Rev Bras Otorrinolaringol.** São Paulo, p. 577-580. ago. 2003.

GARCÍA-MARTÍN, E. *et al.* Intranasal bevacizumab treatment on epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: a case report. **European journal of hospital pharmacy. Science and practice**, v. 26, n. 4, p. 226–228, 2019.

GONZÁLEZ-CASAS, R.; TRAPERO-MARUGÁN, M.; MORENO-OTERO, R. Enfermedad hepática en la telangiectasia hereditaria hemorrágica (enfermedad de Rendu-Osler-Weber). **Medicina clinica**, v. 129, n. 16, p. 629–631, 2007.

GOULART, A. P. *et al.* Anesthetic management of a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Case report. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 59, n. 1, p. 74–78, 2009.

Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. **N Engl J Med**. 1995;333(14):918-24.

HAARMANN, S. *et al.* Subcutaneous temporal abscess as a clinical manifestation of pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 36, n. 12, p. 1211–1214, 2007.

Haitjema T, Westermann CJJ, Overtoom TTC, Timmer R, Disch F, Mauser H, Lammers JWJ. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler-weber-Rendu Disease). **Arch Intern Med** 1996;56(8):714-9.

Hanes, F. M.: Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia), **Bull. Johns Hopkins Hosp**. V. 20 p. 63, 1909.

- HOUGHTON, K. D.; UMAR, B.; SCHAIRER, J. Successful treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia with octreotide. **ACG case reports journal**, v. 6, n. 6, p. e00088, 2019.
- IYER, V. N. et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. **Mayo Clinic proceedings**, v. 93, n. 2, 2018.
- JUARES, A. J. C. et al. Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso e revisão de literatura. **Revista brasileira de oto-rino-laringologia**, v. 74, n. 3, p. 452–457, 2008.
- Legg W. A case of haemophilia complicated with multiple naevi. **Lancet** 1876; 2:856.
- MAUDONNET, Eloisa N. et al. Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Doença de Rendu-Osler-Weber): um diagnóstico otorrinolaringológico. **Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia**. Campinas, p. 172-180. abr. 2000.
- MCDONALD, J.; STEVENSON, D. A. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 1993.
- Menefee MG, Flessa HC, Gluck SPH. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler Weber Disease) - An electron microscopic study of the vascular lesions before and after therapy with hormones. **Arch Otolaryngol** v. 101 p. 246-251.
- MOLINOS-CASTRO, S.; PESQUEIRA-FONTÁN, P. M.; DÍAZ-PEROMINGO, J. A. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: Tratamiento farmacológico. **Revista medica de Chile**, v. 137, n. 5, p. 695–700, 2009.
- ORIZAGA-Y-QUIROGA, T.L. et al. Osler-Weber-Rendu Syndrome in Relation to Dermatology. **Actas Dermosifiliogr.** Monterrey, p. 527-532. nov. 2018.
- PAHL, K. S. et al. Applicability of the Curaçao criteria for the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the pediatric population. **The journal of pediatrics**, v. 197, p. 207–213, 2018.
- PARAMBIL, J. G. et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. **Angiogenesis**, v. 25, n. 1, p. 87–97, 2022.

- PARAMBIL, J. G.; WOODARD, T. D.; KOC, O. N. Pazopanib effective for bevacizumab-unresponsive epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Pazopanib for Severe Epistaxis in HHT. **The Laryngoscope**, v. 128, n. 10, p. 2234–2236, 2018.
- PATAVINO, G. M. et al. Deformabilidade eritrocitária na anemia ferropriva. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 28, n. 4, p. 253–257, 2006.
- PÉREZ DEL MOLINO, A.; ZARRABEITIA, R.; FERNÁNDEZ, Á. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. **Medicina clinica**, v. 124, n. 15, p. 583–587, 2005.
- PINTO, Enrique; LOURENÇO, Luis; COSTA, Ana (VERRASTRO, 2005). Envolvimento hepático na telangiectasia hemorrágica hereditária. **Revista clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, [S.l.], v. 1, n. 2, p. 47-51, dez. 2013.
- PONTES, T. DE C. et al. Displasia fibromuscular: um diagnóstico diferencial para as vasculites. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 1, p. 70–74, 2012.
- PROVIDÊNCIA, Rui; CACHULO, Maria do Carmo; COSTA, Gisela Veríssimo; SILVA, Joana et al. Telangiectasia Hereditária Hemorrágica: Causa Rara de Hipertensão Pulmonar? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 94-96, mar. 2010.
- PURI, A. S. et al. Clinical and endoscopic features of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease) in India. **Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation**, v. 17, n. 1, p. 35–40, 1996.
- REIDY, J. F. Relief of right ventricular outflow tract obstruction. Em: **Percutaneous Interventions for Congenital Heart Disease**. [s.l.] CRC Press, 2007. p. 439–445.
- RIBEIRO, Eduardo; OLIVEIRA, Eduardo; BASTOS, Isabel; SEABRA, Carlos. Telangiectasia hemorrágica hereditária: melhoria dramática após terapêutica com talidomida. **Galícia Clínica**, Aveiro, v. 74, n. 1, p.36-38, nov. 2012.
- RIERA-MESTRE, A.; RIBAS, J.; CASTELLOTE, J. Tratamiento de la telangiectasia hemorrágica hereditaria en el paciente adulto. **Medicina clinica**, v. 152, n. 7, p. 274–280, 2019.

SABBÀ, C. A rare and misdiagnosed bleeding disorder: hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT as a rare and misdiagnosed bleeding disorder. **Journal of thrombosis and haemostasis: JTH**, v. 3, n. 10, p. 2201–2210, 2005.

SADICK, H. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an update on clinical manifestations and diagnostic measures. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 118, n. 3–4, p. 72–80, 2006.

SALIBE-FILHO, W. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnostic and treatment characteristics. **Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 45, n. 4, p. e20180137, 2019.

SANTOS, José Wellington Alves dos et al. Telangiectasia hemorrágica hereditária: uma causa rara de anemia grave. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 33, n. 1, pp.109-112, 2007.

Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. **Thorax**. 1999;54(8):714-29.

SOARES, V. et al. Liver disease and gastrointestinal bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia - case report. **Jornal português de gastroenterologia**, v. 17, n. 5, p. 213–216, 2010.

TAKUWA, T. et al. Large pulmonary arteriovenous malformation with hyperammonemia. **Nihon Kyobu Geka Gakkai zasshi [The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery]**, v. 52, n. 10, p. 484–487, 2004.

TE VELDHUIS, E. C. et al. Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 105, n. 2, p. e38-41, 2008.

TIMMINS, B. H. et al. Treatment of severe refractory epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia using a two-flap nasal closure method: HHT: two-flap nasal closure for epistaxis. **International forum of allergy & rhinology**, v. 6, n. 5, p. 544–548, 2016.

VÁZQUEZ, C. et al. Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia. **PloS one**, v. 15, n. 2, p. e0228486, 2020

8. APÊNDICE

8.1. Apêndice A



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Convidamos V.Sa. a participar da pesquisa Telangiectasia Hemorrágica Hereditária: Um comparativo de estudo de caso e dados da literatura do curso de Biomedicina, sob responsabilidade da pesquisadora Mariana de Almeida Azevedo e aluno sob orientação Lucas Souza Calais, com objetivo de investigar estudos de casos clínicos atípicos e/ou de doenças raras com pacientes que não apresentem um caso clínico fechado ou sem diagnóstico diferencial. Em cada relato de caso você será investigado assim como seus dados (exames de imagem, exames bioquímicos, exames de urina e fezes, exames genéticos) e isso será discutido com um professor e outros profissionais da saúde. Seus achados clínicos e bioquímicos serão relacionados com base no conhecimento adquirido pelo aluno nas unidades de ensino de caráter clínico do curso de Biomedicina sob supervisão dos professores. Você e seus familiares podem ser interrogados sobre o histórico e evolução do seu caso clínico, sobre o quadro clínico descrito pelo médico, intercorrências, exames por imagem realizados, relatos de rotina, história da família, suspeitas diagnósticas, dentre outros fatores que permitam a discussão do seu caso. Esclarecemos que será mantida em anonimato sua identidade assim como todos os dados obtidos relacionados a você. Ao divulgar os dados obtidos sobre você, será utilizado código ao invés de nomes preservando assim sua identidade. Informamos também que após o término da pesquisa, serão destruídos de todo e qualquer tipo de mídia que possa vir a identificá-lo tais como filmagens, fotos, gravações, não restando nada que venha a comprometer o anonimato de sua participação.

Quanto aos riscos e desconfortos: os riscos da pesquisa são considerados mínimos pelo desconforto gerado ao responder as perguntas da entrevista acerca do quadro clínico do paciente. Caso você venha a sentir algum desconforto ou houver dúvidas, comunique ao pesquisador para que sejam tomadas as devidas providencias. Nos casos de dúvidas e esclarecimentos o (a) senhor (a) deve procurar os pesquisadores Mariana de Almeida Azevedo pelo telefone (21) 991747435, ou Lucas Souza Calais pelo telefone (32) 98801-3436.

Os benefícios da pesquisa serão gerados a partir da discussão do seu quadro, com possibilidade de novas descobertas e informações, que serão retornadas e esclarecidas a(o) senhor (a).

O (a) senhor (a) terá os seguintes direitos: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si ou para seu tratamento (se for o caso). Caso ocorram gastos de transporte ou/e alimentação, os mesmos serão ressarcidos pelo pesquisador responsável.

Em caso de dúvidas éticas favor recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UNIFAMINAS, localizado à Av. Cristiano Varella, 655, Bairro Universitário, CEP 36880-000, ou ainda através do email pesquisa@faminas.edu.br.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____

após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida, exceto dados pessoais que me identifiquem a não ser por uso de códigos, em publicações e eventos de caráter científico. Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do(s) pesquisador (es). Sei que posso desistir da participação desta pesquisa a qualquer momento sem qualquer ônus.

Local: Muriae - MG

Data: 11 / 05 / 21



Assinatura do voluntário

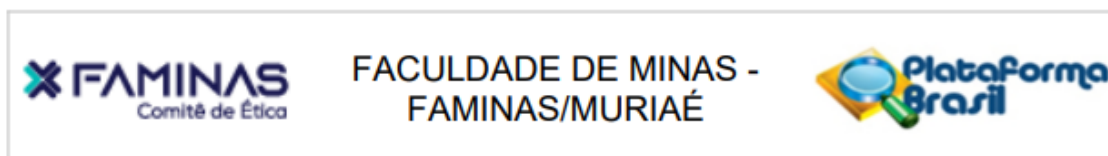


Assinatura do pesquisador



Assinatura do professor orientador

8.2. Apêndice B



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Telangiectasia Hemorrágica Hereditária: relato de caso e comparação com casos da literatura

Pesquisador: MARIANA DE ALMEIDA AZEVEDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58670022.2.0000.5105

Instituição Proponente: LAEL VARELLA EDUCACAO E CULTURA LTDA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.496.639

Apresentação do Projeto:

A Telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), é uma displasia das células do endotélio vascular que fragiliza a parede dos vasos, tornando-os mais vulneráveis a rupturas. Essa condição é progressiva e a intervenção paleativa. Assim o objetivo do presente estudo é aumentar o conhecimento a respeito da THH através de um estudo observacional descritivo do caso clínico e comparação com dados da literatura.

A investigação em banco de dados (SciELO e Pubmed) será realizada usando as palavras-chave: THH e Rendu-Osler-Weber, entre 2000 e 2020, de modo que seja possível compreender, por meio de artigos provenientes, o quadro clínico da doença, bem como as apresentações e procedimentos clínicos, cirúrgicos e farmacológicos empregados no tratamento.

Será descrito o caso clínico de um paciente, do sexo feminino, residente de Muriaé-MG, portadora da THH. Para isso, serão utilizados exames clínicos e exames laboratoriais fornecidos pelo participante. Assim como, será aplicado um questionário presencial a fim de coletar informações sobre evolução, diagnóstico, tratamento e interferência no cotidiano do paciente. A participante da pesquisa irá assinar o termo de consentimento livre esclarecido, conforme Res. 466/2012.

Endereço: Avenida Cristiano Varella, 655		CEP: 36.888-233
Bairro: Bairro Universitário		
UF: MG	Município: MURIAE	
Telefone: (32)3729-7518	Fax: (32)3729-7547	E-mail: comitedeetica.mre@faminas.edu.br



FACULDADE DE MINAS -
FAMINAS/MURIAÉ



Continuação do Parecer: 5.496.639

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar um caso de Telangiectasia hemorrágica hereditária, e compará-lo com estudos e relatos de caso sobre a mesma doença, publicados nos bancos de dados Scielo e Pubmed.

Objetivo Secundário:

Não se aplica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Se enquadra como risco a quebra de confidencialidade mediante divulgação de dados e identificação não autorizada pelo participante, podendo resultar em danos psicológicos e morais ao paciente ou a terceiros.

Porém vale ressaltar que todos os cuidados serão devidamente tomados para que a identidade do paciente não seja revelada e a autorização do uso dos dados e imagens será obtida pelo TCLE.

Benefícios:

.O relato de caso de THH poderá contribuir para um diagnóstico mais rápido e preciso, assim como uma intervenção terapêutica paliativa mais assertiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apesar de apresentar financiamento próprio, não declarou nenhum tipo de orçamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados e assinados.

Recomendações:

Aprovação com sugestão de declarar o orçamento e adequar o formato do projeto - projeto apresentado está no formato de trabalho de conclusão de curso. Revisar a escrita do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Descrever orçamento e adequar o formato do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida Cristiano Varella, 655

Bairro: Bairro Universitário

CEP: 36.888-233

UF: MG

Município: MURIAE

Telefone: (32)3729-7518

Fax: (32)3729-7547

E-mail: comitedeetica.mre@faminas.edu.br



FACULDADE DE MINAS -
FAMINAS/MURIAÉ



Continuação do Parecer: 5.496.639

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1898607.pdf	09/06/2022 15:02:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoLucas.pdf	09/06/2022 15:02:04	MARIANA DE ALMEIDA AZEVEDO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostolucas.pdf	09/06/2022 14:14:30	MARIANA DE ALMEIDA AZEVEDO	Aceito
Outros	compromissoetico.pdf	12/05/2022 15:55:52	MARIANA DE ALMEIDA AZEVEDO	Aceito
Outros	ConfidencialidadeeSigiloMariana.pdf	12/05/2022 15:49:11	MARIANA DE ALMEIDA AZEVEDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	MODELOTCLE.pdf	12/05/2022 15:48:21	MARIANA DE ALMEIDA AZEVEDO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MURIAE, 29 de Junho de 2022

Assinado por:
Alexandre Horacio Couto Bittencourt
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Cristiano Varela, 655
Bairro: Bairro Universitário **CEP:** 36.888-233
UF: MG **Município:** MURIAE
Telefone: (32)3729-7518 **Fax:** (32)3729-7547 **E-mail:** comitedeetica.mre@faminas.edu.br



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE DOCUMENTOS
NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL FAMINAS**

(PREENCHIDO APÓS A DEFESA)

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação, autorizo FAMINAS, localizado na cidade de Muriaé, a disponibilizar através do Repositório FAMINAS, sem pagamento de quaisquer direitos autorais patrimoniais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra abaixo citada, a título de divulgação da produção científica brasileira.

1. Identificação do material bibliográfico:

Monografia (x)

Artigo Científico ()

Plano de Negócios ()

Plano de Marketing ()

Projeto de Pesquisa ()

Outro () Especificar: _____

2. Identificação:

Autor: Lucas Souza Calais

Curso: Biomedicina

Título do material bibliográfico: Telangiectasia Hemorrágica

Hereditária: Um comparativo de estudo de caso e dados da literatura

Orientador (a): Mariana de Almeida Azevedo

Membros da Banca: Luciana de Andrade Agostinho

Vitor Pimentel Schuabb

Mariana de Almeida Azevedo




Data da defesa: 06/12/2022


Palavras-Chave: THH, Telangiectasias, MAV, Anemia Ferropriva

3. Informações de acesso:

3.1. Liberação para publicação: - Total

Em caso de liberação parcial, especificar o(s) arquivo(s) restrito(s):


_____, 14/12/2022
Assinatura do(a) autor(a)


_____, 14/12/2022
Assinatura do(a) professor(a) orientador(a)

