



Atualização sobre malformações arteriovenosas pulmonares

William Salibe-Filho¹, Francini Rossetto de Oliveira¹, Mario Terra-Filho¹

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 8 novembro 2022.

Aprovado: 26 janeiro 2023.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Esta revisão teve como objetivo fornecer uma visão geral das malformações arteriovenosas pulmonares, incluindo as principais apresentações clínicas e radiológicas, investigação e algoritmo de tratamento da condição. A principal etiologia das malformações arteriovenosas pulmonares é a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, com mutações no gene *ENG* no cromossomo 9 (THH tipo 1) ou no complexo *ACVRL1/ALK1* (THH tipo 2). A epistaxe sempre deve ser avaliada quando repetida, quando associada à anemia e em alguns casos de hipoxemia. Na investigação, a ecocardiografia e TC de tórax com contraste são essenciais para avaliar essa condição. A embolização é a melhor escolha terapêutica, especialmente para correção em casos de hipoxemia ou para evitar infecções sistêmicas. Por fim, o manejo da doença foi abordado em condições especiais, como a gravidez. O acompanhamento por TC deve ser feito a cada 3-5 anos, dependendo do tamanho dos vasos aferentes e eferentes, e a antibióticoprofilaxia deve sempre ser orientada. Em última análise, o conhecimento da doença pelos profissionais de saúde é um ponto crucial para o diagnóstico precoce desses pacientes na prática clínica, o que pode potencialmente modificar o curso natural da doença.

Descritores: Telangiectasia hemorrágica hereditária; Malformações arteriovenosas; Pulmão.

INTRODUÇÃO

As malformações arteriovenosas pulmonares (MAVP) são comunicações anormais entre a artéria pulmonar e veias pulmonares.⁽¹⁾ Essas alterações podem estar relacionadas a doenças hereditárias, como a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH, também conhecida como síndrome de Rendu-Osler-Weber),^(2,3) ou ser classificadas como idiopáticas na ausência de etiologia definida.⁽¹⁾ Existem diferentes apresentações clínicas, como hipoxemia, hemorragias e complicações da embolização à distância, incluindo acidente vascular cerebral e abscessos cerebrais.⁽⁴⁾

A MAVP foi descrita pela primeira vez em 1864 pelo patologista britânico Henry Gawen Sutton.⁽⁵⁾ Posteriormente, Benjamin Guy Babington publicou uma série de casos de epistaxe que ocorreram em cinco gerações da mesma família.⁽⁶⁾ Em 1896, a epistaxe foi diferenciada da hemofilia pelo médico francês Henri Jules Louis Marie Rendu,⁽⁷⁾ que relatou a presença de lesões cutâneas na mãe e no irmão de um paciente. Cinco anos depois, William Osler estabeleceu que se tratava de uma doença hereditária, descrevendo três casos de indivíduos com epistaxe e lesões cutâneas e deixando claro que não havia relação com a hemofilia.⁽⁸⁾ Em 1907, Frederick Parkes Weber descreveu uma série de casos após notar lesões nos dedos e sob as unhas semelhantes às descritas por Osler e o convidou para ver seus pacientes.⁽⁹⁾ Em 1909, Hanes cunhou o termo

THH; no entanto, o epônimo Rendu-Osler-Weber ainda é amplamente conhecido e aceito.^(6,10)

A prevalência de MAVP na população geral permanece incerta. Em um estudo que utilizou TC de tórax para rastreamento de câncer de pulmão, a taxa de detecção de MAVP pela TC foi estimada em 0,038%, com prevalência de 38 por 100.000 habitantes, ou seja, 1 caso em 2.600 indivíduos.⁽¹¹⁾ Geralmente, as fístulas pulmonares são caracterizadas de acordo com a sua anatomia; aproximadamente 85% são simples, conectando diretamente uma artéria à veia pulmonar.⁽¹²⁾ Alguns pacientes podem ter fístula complexa com múltiplos vasos arteriais alimentadores que se conectam com mais de um segmento pulmonar. Em uma pequena proporção de casos, as fístulas pulmonares podem ser múltiplas, com envolvimento generalizado dos segmentos pulmonares. Em casos mais raros, geralmente há suspeita de lesões microscópicas em pacientes com hipoxemia, como demonstrado por ecocardiograma com bolhas sugestivas de *shunt* intrapulmonar e pela ausência de achados tomográficos de MAVP.⁽¹³⁾ O tratamento torna-se mais difícil em pacientes com fístulas complexas múltiplas, especialmente com lesões microscópicas.

A ruptura de MAVP é uma complicação rara, exceto na gravidez, que pode ser responsável por até 1% dos casos entre as mulheres com MAVP.⁽⁴⁾ O tratamento das MAVP foi proposto há mais de 60 anos; mesmo em pacientes sem muitos sintomas, a intervenção deve ser

Endereço para correspondência:

William Salibe Filho. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP - 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: w.salibe@hc.fm.usp.br

Apoio financeiro: Nenhum.

considerada para evitar os riscos de complicações graves e potencialmente fatais.⁽¹⁴⁾ Além disso, a evolução do tratamento utilizando técnicas percutâneas diminuiu os riscos de complicações pós-operatórias inerentes à lobectomia, o tempo de internação hospitalar tornou-se menor, e mais pacientes podem ser tratados, mesmo em algumas situações durante a gravidez.⁽¹⁵⁾

Esta revisão teve como objetivo fornecer uma visão geral dessa doença rara, mas potencialmente fatal. Os achados da apresentação clínica podem ajudar a identificar esses pacientes, e podem ser utilizadas as ferramentas diagnósticas disponíveis. Este estudo teve como foco familiarizar mais profissionais de saúde, principalmente os pneumologistas, com a identificação precoce de casos de MAVP a fim de reduzir o risco de complicações graves ou mesmo fatais nesses pacientes.

ETIOLOGIAS

A THH é uma doença autossômica dominante com alta penetrância e grande variabilidade de apresentação clínica. A sua patogênese resulta de uma sequência anômala no gene *ENG* no cromossomo 9, que produz uma proteína endoglina, ou uma mutação no gene *ACVRL1/ALK1* no cromossomo 12.⁽¹⁶⁾ A mutação no gene *ENG* determina a THH tipo 1, enquanto a mutação no gene *ACVRL1/ALK1* predispõe à THH tipo 2. Essas mutações resultam na desregulação da via do TGF- β , responsável pela angiogênese. No contexto da inflamação tecidual, essa desregulação pode alterar o endotélio vascular e predispor os pacientes à formação de sacos fistulosos. Uma terceira mutação causadora da doença foi descrita no gene *SMAD4*.⁽¹⁷⁾

Essas alterações genotípicas implicam alterações fenotípicas. Pacientes com THH tipo 1 têm maior probabilidade de apresentar malformações arteriovenosas pulmonares e cerebrais, enquanto pacientes com THH tipo 2 apresentam maior prevalência de malformações hepáticas e de hipertensão arterial pulmonar (HAP).⁽¹⁸⁾ No entanto, uma mutação no *SMAD4*, além da apresentação característica de THH, pode simultaneamente causar sintomas como a síndrome da polipose familiar.⁽¹⁷⁾ O diagnóstico molecular pode identificar qual alelo é responsável pela THH, embora isso não esteja disponível na prática clínica. No futuro, pode ser uma ferramenta importante para a caracterização clínica, a análise prognóstica e o tratamento desses pacientes.⁽¹⁹⁾

Um parente de primeiro grau de pacientes com MAVP e THH apresenta um risco de 1 em 4 de desenvolver MAVP. O risco aumenta para 1 em 2 se o parente já tiver sido diagnosticado com THH. Atualmente, três testes principais (para *ENG*, *ACVRL1* e *SMAD4*) são realizados para a investigação genética de THH. No entanto, outros genes ainda precisam ser identificados. Dentre esses três genes, o *ENG* e o *SMAD4* são os mais prevalentes em pacientes com MAVP, e uma proporção menor de casos apresenta comprometimento do complexo gênico *ACVRL1/ALK1*.⁽²⁰⁾

Por outro lado, pacientes sem THH geralmente apresentam uma MAVP única de etiologia variada, particularmente cirurgia torácica, trauma, actinomicose, esquistossomose e cirrose hepática com síndrome hepatopulmonar ou carcinoma hepatocelular.^(13,20) Outra etiologia relevante da MAVP não THH é a correção de cardiopatia congênita cianótica com anastomose cavopulmonar.⁽²¹⁾ A principal explicação para essa ocorrência é a ausência de fluxo hepático no território pulmonar, o que induz uma redução dos fatores hepáticos responsáveis por inibir o desenvolvimento de fístulas pulmonares.⁽²¹⁾

DIAGNÓSTICO

Manifestações clínicas

Pacientes com THH têm como principal manifestação clínica a epistaxe, que tem início geralmente por volta dos 10 anos de idade e se agrava com o envelhecimento, ocorrendo de forma espontânea ou recorrente.⁽²²⁾ Telangiectasias cutâneas são comuns e geralmente múltiplas, comumente envolvendo os lábios, língua, palato, dedos, face e conjuntiva.⁽²²⁾ Sintomas neurológicos como enxaqueca com aura, abscesso cerebral, convulsão, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório já foram descritos nesses pacientes e podem ocorrer em virtude da presença de anormalidades cerebrovasculares; no entanto, a maioria desses achados são consequências das MAVP que permitem a passagem de êmbolos não filtrados pela rede capilar pulmonar para a circulação cerebral.⁽²⁾

As manifestações clínicas no trato gastrointestinal (GI) geralmente são sangramento do trato digestivo alto ou baixo, que ocorre em virtude da presença de malformações arteriovenosas, telangiectasias ou angiodisplasias que podem ocorrer no estômago, duodeno, intestino delgado ou cólon. Anemia por perda crônica de sangue já foi descrita, embora incomum, e pode exigir suplementação de ferro ou múltiplas transfusões de sangue.⁽²³⁾ Esses pacientes podem apresentar dor abdominal em virtude da isquemia mesentérica causada pelo roubo do fluxo sanguíneo da artéria hepática para as veias hepáticas ou portais.⁽²⁴⁾ As fístulas arteriovenosas GI promovem a comunicação entre a artéria hepática e a veia porta, aumentando o fluxo sanguíneo e causando hipertensão portal e encefalopatia hepática. O envolvimento hepático ocorre em 40-75% dos pacientes, mas a maioria dessas malformações hepáticas é pouco relevante e sem repercussões clínicas.⁽²⁾ Dentre os comprometimentos hepáticos, os mais comuns são as malformações arteriovenosas hepáticas, que se manifestam como insuficiência cardíaca de alto débito através do *shunt* esquerda-direita.⁽²²⁾

Na investigação inicial de malformação arteriovenosa cerebral, deve-se realizar RM. As malformações hepáticas podem ser investigadas no momento do diagnóstico utilizando ultrassonografia Doppler, TC multifásica com contraste ou RM de abdome com contraste.⁽²⁵⁾

Cianose e hipocratismo digital podem estar presentes em pacientes hipoxêmicos com MAVP; a cianose muitas vezes é mascarada pela anemia, e a gravidade do hipocratismo digital não parece ser previsível, a menos que o *shunt* direita-esquerda seja grave.⁽²⁾ Pacientes com MAVP ocasionalmente apresentam ortodeoxia em virtude da predominância basal de malformações arteriovenosas, mas geralmente é assintomática. A platipneia (dispneia quando se está na posição ereta) é incomum.⁽²⁶⁾

A MAVP é a principal manifestação pulmonar da THH⁽¹³⁾ e está presente em 50% desses pacientes.⁽²⁷⁾ As MAVP são caracterizadas por uma artéria ligada diretamente a uma veia por uma comunicação anormal, com conexões saculares ou fistulosas. Na maioria dos casos, a artéria aferente é um ramo da artéria pulmonar e a veia eferente é um ramo da veia pulmonar, sendo raros os casos envolvendo ramos da circulação sistêmica responsável pela nutrição ou drenagem da fístula arteriovenosa.⁽¹³⁾ Essas alterações geralmente são congênitas e não mudam de tamanho na idade adulta, exceto na presença de alterações hemodinâmicas pulmonares, como puberdade ou gravidez.⁽¹³⁾ Há predominância em mulheres, e a localização mais prevalente das MAVP são os lobos inferiores em pacientes com e sem THH.⁽²⁸⁾

A maioria das MAVP é assintomática, mas sua presença pode resultar em complicações graves, principalmente se o diâmetro da artéria for > 3 mm.^(12,29) O *shunt* direita-esquerda permite a ocorrência de eventos embólicos paradoxais que podem levar a acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e abscessos cerebrais ou periféricos.^(12,30) Esses eventos ocorrem em virtude da perda da função filtrante da rede capilar e dependem da área e do número de fístulas pulmonares.⁽¹²⁾

Outras manifestações respiratórias em indivíduos com THH incluem hemoptise ou hemotórax, tromboembolismo pulmonar e hipertensão pulmonar (HP). Hemoptise e hemotórax podem ocorrer em casos de necrose da parede e ruptura da fístula.⁽²⁾ Na presença de hemoptise sem MAVP, deve-se suspeitar de telangiectasias brônquicas.⁽¹²⁾ Apesar do alto risco de sangramento, esses pacientes apresentam aumento da prevalência de tromboembolismo pulmonar, principalmente na presença de baixos níveis de ferro e altos níveis de fator VIII.⁽²⁴⁾

Critérios diagnósticos para THH

A síndrome de Rendu-Osler-Weber, ou THH, pode ser diagnosticada por meio de um escore de probabilidade definido e apresentado em 2000 pelo Conselho Consultivo Científico da Fundação Internacional de THH, denominado critérios de Curação.⁽³¹⁾ Esses critérios facilitam o reconhecimento de achados clínicos menos comuns que a epistaxe, que é a principal manifestação da doença nos indivíduos afetados,⁽²³⁾ e permitem o reconhecimento precoce em indivíduos com manifestações menos clássicas, mas potencialmente graves, como as MAVP.

Com base nesses critérios,⁽³¹⁾ o diagnóstico pode ser definitivo (quando estão presentes três critérios); possível, (se estiverem presentes dois critérios); ou suspeito (se estiverem presentes menos de dois critérios). Os critérios são: 1) presença de epistaxe (espontânea e em mais de uma ocasião); 2) presença de lesões viscerais (telangiectasia GI ou malformação vascular pulmonar, hepática, cerebral ou espinhal); 3) presença de telangiectasia mucocutânea em localização típica; e 4) histórico familiar de primeiro grau (ou presença da mutação genética). Em famílias com indivíduos com THH, o diagnóstico pode ser feito a partir de achados de dois locais com lesões viscerais.⁽³¹⁾ Esses critérios têm um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 97% em comparação com o teste genético.⁽³²⁾

Apesar do conhecimento genético a respeito das vias moleculares danificadas para gerar a doença, há uma grande heterogeneidade no locus desses genes, o que dificulta o diagnóstico por critérios moleculares na população geral, embora eles possam ser úteis em indivíduos com diagnóstico possível/suspeito.⁽³¹⁾

EXAMES COMPLEMENTARES

Ecocardiografia transtorácica com contraste

A ecocardiografia transtorácica com contraste (ETC) é uma importante modalidade diagnóstica. É considerada positiva se forem detectadas bolhas no átrio esquerdo após a infusão de solução salina com microbolhas na veia periférica.⁽³³⁾ A passagem de bolhas após o terceiro batimento sugere MAVP, diferentemente dos *shunts* intracardiácos. Nesse caso, o teste é considerado positivo quando a passagem ocorre até o terceiro batimento. Pessoas saudáveis também podem apresentar algum grau de *shunt*.⁽²⁵⁾

A ETC pode prever o tamanho das MAVP e a necessidade de intervenção terapêutica para essas malformações.⁽¹²⁾ Além disso, o risco de eventos cerebrovasculares pode ser avaliado com base no cálculo do *shunt* pulmonar estimado, em que o achado de 30 microbolhas na ETC não está relacionado a aumento da prevalência de eventos do sistema nervoso central, enquanto o achado de mais de 100 microbolhas é um forte preditor independente de abscesso cerebral e de eventos cerebrovasculares.^(12,13,34) Por fim, a ETC realizada com solução salina infundida com microbolhas é capaz de diagnosticar lesões microscópicas quando há um achado positivo de *shunt* no teste, mas ausência de fístulas arteriovenosas na TC de tórax e abdome.⁽¹²⁾

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é um exame simples, fácil e com baixa exposição à radiação. No entanto, há baixa sensibilidade para identificar MAVP pequenas.⁽³⁵⁾ O achado mais comum na radiografia de tórax é o nódulo pulmonar.⁽³⁶⁾ Porém, quando o saco fistuloso é grande, pode ser confundido com uma massa pulmonar

(Figura 1). A radiografia de tórax pode ser útil para acompanhamento.

TC de tórax

A presença de achados radiológicos na TC de tórax compatíveis com MAVP é o padrão ouro para o diagnóstico dessas malformações.⁽²⁰⁾ A apresentação radiológica mais comum é a de nódulos periféricos bem delimitados. O uso de contraste intravenoso não é obrigatório, mas pode permitir melhor definição da angioarquitetura das MAVP para o planejamento da terapia endovascular.⁽¹²⁾ Os diagnósticos diferenciais das MAVP (Quadro 1) baseados em achados radiológicos são aneurismas verdadeiros da artéria pulmonar ou aneurismas verdadeiros secundários a sífilis, doenças do tecido conjuntivo, doença de Behçet, arterite de Takayasu, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, HP idiopática ou síndrome hepatopulmonar; pseudoaneurismas secundários a tuberculose ou êmbolos sépticos; e até mesmo alterações não vasculares como broncocele ou tumores.⁽³⁶⁾

A classificação morfológica é baseada em achados radiológicos de TC de tórax ou angiografia e é relevante

no planejamento de intervenções endovasculares.^(12,20) As MAVP simples são aquelas em que apenas uma artéria nutridora está conectada a uma ou mais veias de drenagem. As MAVP complexas são lesões nas quais duas ou mais artérias nutridoras estão conectadas a múltiplas veias de drenagem por um saco aneurismático septado. Estas últimas são mais raras, correspondendo a 20% dos casos. As MAVP complexas apresentam-se radiologicamente como áreas em vidro fosco conectadas por vasos de alimentação e drenagem.⁽¹³⁾ As fístulas difusas são caracterizadas pelo envolvimento de todo um segmento pulmonar, podendo até mesmo afetar todo o pulmão.⁽³⁷⁾

Outros exames

A angiorressonância magnética de tórax é um método preciso para a detecção de MAVP e a análise da permeabilidade das fístulas, ambas importantes no planejamento da terapia de embolização.⁽³⁸⁾

Apesar de não ser utilizada rotineiramente para o diagnóstico de fístulas arteriovenosas pulmonares (sensibilidade = 60%), a angiografia por cateter pode ser utilizada para programação terapêutica por avaliar

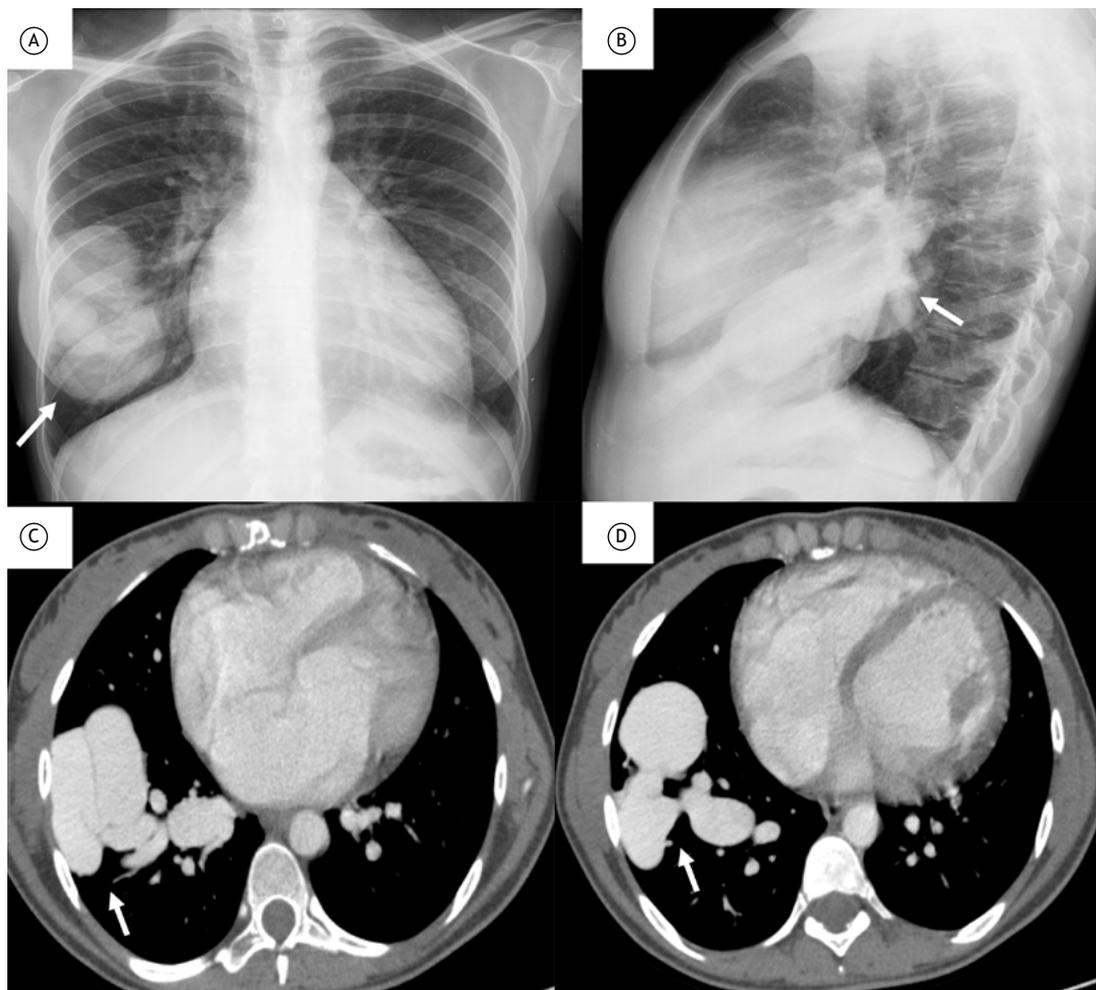


Figura 1. Em A e B, radiografias de tórax mostrando grande malformação arteriovenosa pulmonar/saco fistuloso (setas brancas). Em C e D, imagens de TC demonstrando grande malformação arteriovenosa (seta branca).

Quadro 1. Diagnósticos diferenciais.

Vasculares		
Doença aneurismática pulmonar	Aneurismas verdadeiros	Idiopáticos Secundários a sífilis; doenças do tecido conjuntivo; doença de Behçet; arterite de Takayasu; HPTEC; HPI; síndrome hepatopulmonar
	Pseudoaneurismas	Secundários a tuberculose; pneumonia; êmbolos sépticos; doenças do tecido conjuntivo
Varizes pulmonares	Congênitas	
	Adquiridas	Associadas a doença da válvula mitral Secundárias à tuberculose crônica ou sarcoidose
Colaterais da artéria pulmonar	Associados a HPI e HPTEC	
Não vasculares		
Broncocele	Congênita	Atresia brônquica congênita
	Adquirida	Corpo estranho; tumor endobrônquico; bronquiectasias de qualquer causa
Tumores	Carcinoides primários Metástases	

Adaptado de Boussel et al.⁽³⁸⁾ HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; e HPI: hipertensão pulmonar idiopática.

com precisão a distribuição dos vasos de alimentação e drenagem da MAVP.⁽¹³⁾ A angiografia também é relevante para a orientação da embolização.

O rastreamento de MAVP deve ser realizado em todos os indivíduos com mais de 16 anos de idade com diagnóstico suspeito ou estabelecido de THH. A radiografia de tórax não é capaz de excluir a presença de MAVP, mesmo em pacientes assintomáticos com SpO₂ normal, pois tem baixa sensibilidade para detectar MAVP pequenas.⁽²⁰⁾ No entanto, a radiografia de tórax às vezes é capaz de revelar alterações.

O uso da ETC para rastreamento não é um consenso na literatura.^(13,20) É um teste seguro e não invasivo, com baixa taxa de falsos negativos e alta sensibilidade⁽¹³⁾; no entanto, depende do operador e não está disponível em todos os centros.⁽²⁰⁾ Em serviços especializados, recomenda-se que a ETC faça parte do algoritmo de rastreamento (Figura 2). A TC de tórax é capaz de excluir fistulas pulmonares na ausência de achados radiológicos compatíveis. A repetição da TC de tórax não é indicada rotineiramente em virtude da alta exposição à radiação, e o rastreamento com ETC é recomendado a cada 5-10 anos, ou após a gravidez, que pode aumentar o risco de ruptura de MAVP.⁽¹²⁾ Uma opção de algoritmo de investigação pode ser por meio da SpO₂ em paciente com suspeita ou confirmação de THH. Quando SpO₂ > 95%, devemos iniciar com ETC; se positiva, realizar TC de tórax. Quando SpO₂ ≤ 95%, a opção inicial é a TC de tórax, que pode ou não confirmar a presença de MAVP (Figura 2).

MANEJO DO TRATAMENTO

Epistaxe e sangramento GI

A epistaxe é o principal sintoma apresentado pelos pacientes com THH, tendo também muito impacto nas atividades diárias desses pacientes. Isso resulta em isolamento social e dificuldades no trabalho e em

viagens.⁽³⁹⁾ O tratamento inicial recomenda o uso de medicamentos que promovam a umidificação da mucosa nasal.⁽³³⁾ Outra alternativa é o tratamento cirúrgico.⁽³³⁾ No entanto, as Segundas Diretrizes Internacionais para o Diagnóstico e Manejo da THH⁽²⁵⁾ propõem o uso de medicamentos sistêmicos para a redução do sangramento. Em 2014, dois ensaios clínicos randomizados^(40,41) demonstraram os benefícios do ácido tranexâmico, um antifibrinolítico oral que comprovadamente reduz os sangramentos nasais, embora não aumente os níveis de hemoglobina. Assim, o ácido tranexâmico tornou-se a primeira escolha quando o uso de outros medicamentos não consegue controlar o sangramento.⁽⁴²⁾

Recentemente, modelos animais demonstraram que o VEGF leva a telangiectasias e malformações arteriovenosas, e a normalização de seus níveis inibe a formação de estruturas vasculares anormais.⁽⁴³⁾ Esses achados estimularam o desenvolvimento de agentes antiangiogênicos sistêmicos que inibem direta ou indiretamente o VEGF para tratar epistaxe e sangramento GI na THH. Dois medicamentos com uso potencial em pacientes são o bevacizumabe (Avastin; Genentech, San Francisco, CA, EUA) e a talidomida (Thalomid; Celgene, Summit, NJ, EUA).⁽⁴⁴⁾ Esta última tem efeitos imunomoduladores e potencialmente inibe o VEGF; alguns efeitos adversos, como neuropatia, limitam seu uso prolongado.⁽⁴⁵⁾ O bevacizumabe possui ação antiangiogênica, apresentando o maior potencial para o tratamento da THH. Com resultados promissores e baixas taxas de eventos adversos, o bevacizumabe tem potencial para tratar tanto a epistaxe quanto o sangramento GI. A coagulação com plasma de argônio também pode ser uma opção terapêutica em emergências para esse tipo de sangramento.⁽⁴²⁾

Deficiência de ferro e anemia

A terapia de reposição de ferro é recomendada quando há deficiência, bem como em situações em

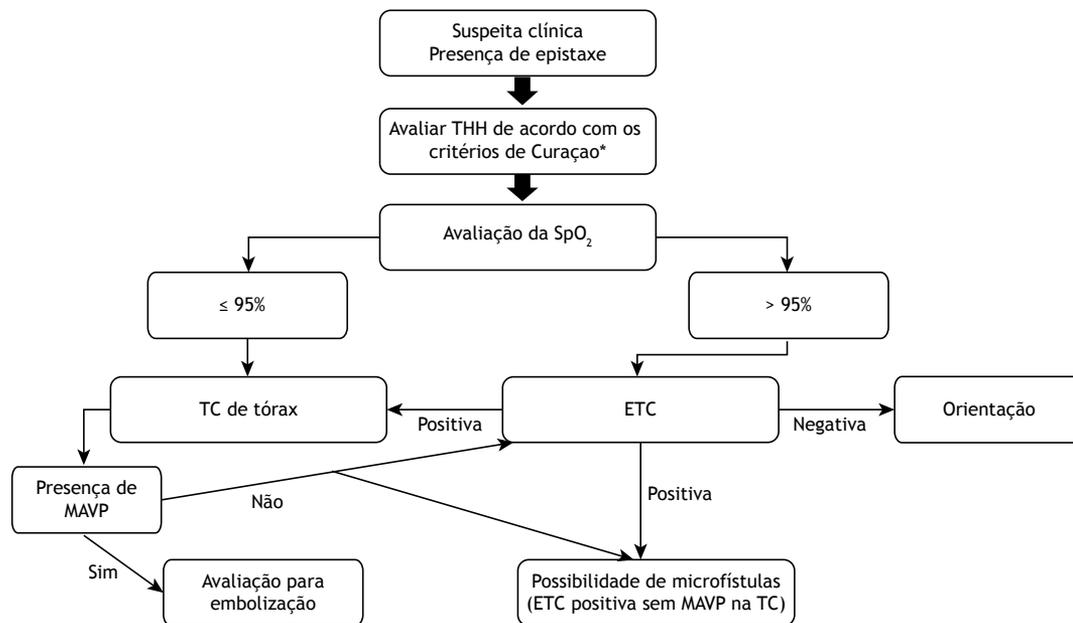


Figura 2. Algoritmo de investigação. THH: telangiectasia hemorrágica hereditária; MAVP: malformações arteriovenosas pulmonares; e ETC: ecocardiografia transtorácica com contraste. Adaptada de Saboo et al.⁽¹³⁾ *Shovlin et al.⁽³¹⁾

que há comprometimento da absorção de ferro, como na doença inflamatória intestinal. Os níveis de ferro devem ser monitorados após o início da terapia oral. Após a normalização, essa terapia deve ser suspensa.⁽²⁰⁾

Embolização de MAVP

A embolização é o tratamento-padrão para MAVP,^(12,46) com melhora substancial da oxigenação e redução do risco de eventos embólicos.^(3,47) Quando todas as artérias são obliteradas, o saco regride em até 6 meses após o procedimento. No entanto, se todas as artérias nutridoras não forem embolizadas, o saco fistuloso pode não regredir, indicando a possibilidade de recanalização.^(48,49)

A persistência do fluxo sanguíneo após a embolização está presente em até 25% dos casos, podendo ocorrer por recanalização ou reperfusão.⁽¹²⁾ Na primeira, o fluxo ocorre através de uma fístula já embolizada. Embora haja controvérsias, acredita-se que o risco de complicações seja menor nessa situação, que está presente em 88-91% dos casos.^(50,51) Na segunda, há ruptura de uma artéria acessória. Em ambas as situações, o tratamento preferencial é uma nova embolização. Os resultados foram melhores para recanalização do que para reperfusão.⁽⁵⁰⁾

Idealmente, a embolização deve ser realizada antes de qualquer complicação causada pela presença de fístulas.⁽³⁷⁾ Vários dispositivos estão disponíveis, como molas de aço fibradas (Figura 3), molas de platina fibradas (molas de embolização Nester), micromolas fibradas, molas hidrofílicas e plugues autoexpansíveis de nitinol (plugues vasculares Amplatzer). A técnica de ancoragem é utilizada para molas e consiste em travar a mola dentro de um pequeno ramo colateral da principal artéria nutridora imediatamente a

montante da malformação arteriovenosa, permitindo a oclusão ideal da seção transversal e evitando maior mobilização acidental do dispositivo e migração distal para a circulação esquerda.⁽³⁵⁾ No entanto, as molas não podem ser realocadas no caso de implantação insatisfatória em um vaso. Por outro lado, os plugues Amplatzer são ancorados no vaso candidato sem a necessidade de ocluir os vasos normais adjacentes (Figura 4).⁽⁵²⁾ Às vezes, tanto as molas quanto os plugues Amplatzer podem ser utilizados (Figura 5). Um estudo comparando o uso de molas versus plugues Amplatzer mostrou que as molas tiveram maior taxa de recanalização.⁽⁵²⁾

Cirurgia

A realização de lobectomia ou segmentectomia é restrita aos casos de MAVP complexas ou múltiplas quando a embolização por cateter não é possível.⁽²⁶⁾ O transplante pulmonar também é realizado em casos selecionados, pois a sobrevida desses pacientes, apesar da hipoxemia e dos riscos infecciosos relacionados à doença, é maior em muitos casos do que nos indivíduos transplantados.⁽⁵³⁾

Anticoagulação e terapia antiplaquetária

Embora a THH seja uma coagulopatia, não há proteção contra eventos tromboembólicos.⁽⁴²⁾ Na verdade, esses pacientes podem apresentar risco aumentado de eventos embólicos em virtude da deficiência de ferro e do consequente aumento dos níveis de fator VIII.^(54,55) De acordo com as diretrizes atuais, o uso de medicamentos anticoagulantes ou agentes antiplaquetários (profiláticos ou terapêuticos) é raro e recomendado quando ocorrem eventos embólicos arteriais ou venosos. No entanto, o risco de sangramento

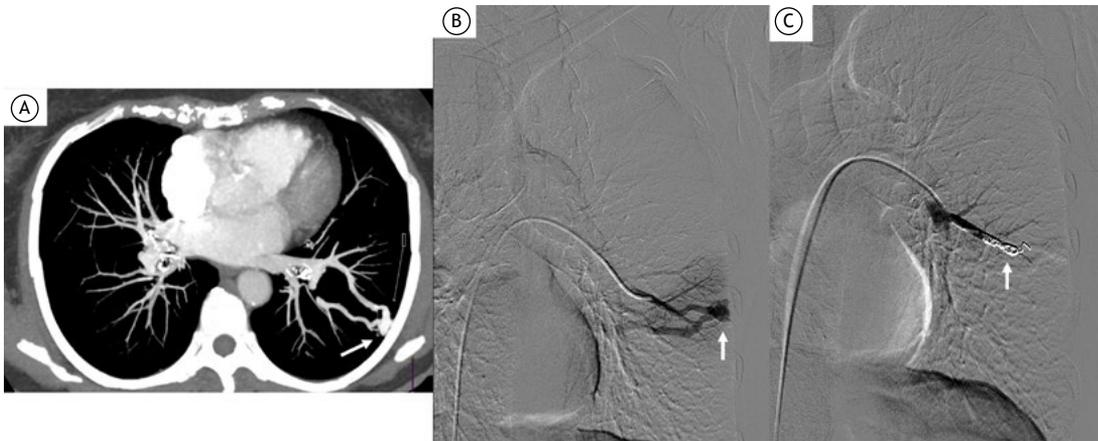


Figura 3. Em A, imagem de TC demonstrando malformações arteriovenosas pulmonares periféricas (seta branca). Em B, localização da malformação por angiografia pulmonar (seta branca). Em C, embolização com molas (seta branca).

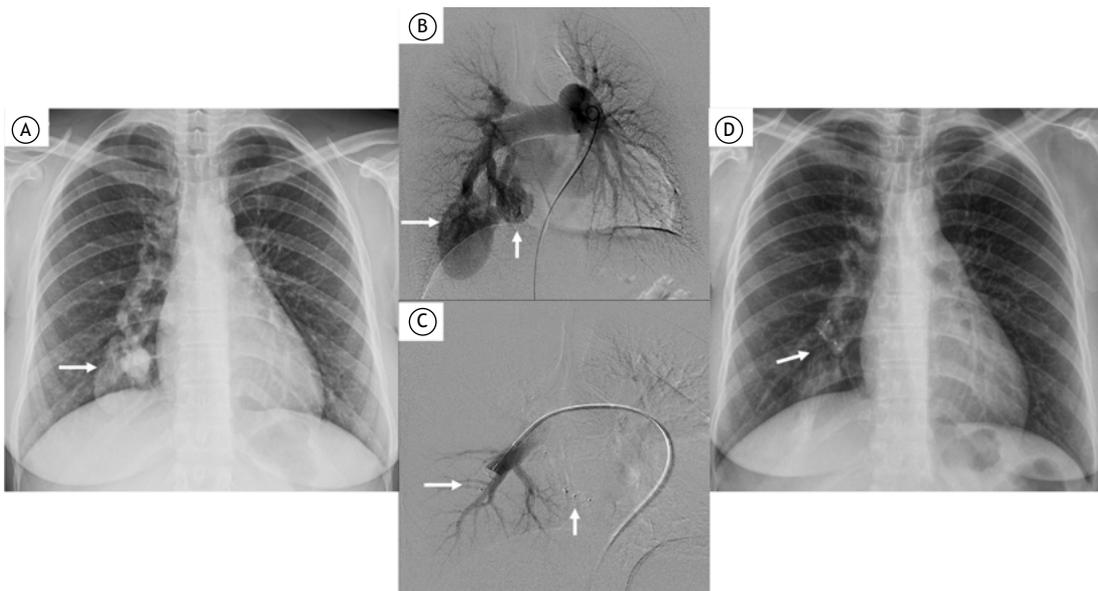


Figura 4. Em A, radiografia de tórax mostrando malformações arteriovenosas pulmonares (seta branca) antes da embolização. Em B, localização das malformações por angiografia pulmonar (setas brancas). Em C, embolização com plugues vasculares Amplatzer (setas brancas). Em D, radiografia de tórax após a embolização (seta branca).

deve ser considerado. Esses medicamentos são tolerados pela maioria dos pacientes, e não deve haver nenhuma contraindicação absoluta ao seu uso. Além disso, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente.⁽⁵⁶⁾ A exceção é o uso concomitante de dois medicamentos antiplaquetários ou a associação de antiplaquetários e anticoagulantes, o que deve ser evitado.⁽⁴²⁾

Profilaxia com antibióticos

Embora controversos, alguns procedimentos que envolvem bacteremia transitória e o uso de antibióticos profiláticos são recomendados na população geral. No entanto, a antibioticoterapia profilática é obrigatória em pacientes com MAVP.^(20,26) Com base nas recomendações, a medicação profilática deve ser administrada 1-2 h antes de um procedimento odontológico ou cirúrgico, e outra dose deve ser tomada após o procedimento. Amoxicilina/ácido clavulânico é o agente preferido,⁽⁵⁷⁾ e

metronidazol ou clindamicina podem ser utilizados em pacientes que não podem receber β -lactâmicos.⁽⁵⁸⁾ Em outros procedimentos, como a endoscopia, antibióticos profiláticos são recomendados para evitar abscessos cerebrais.⁽²⁰⁾ A profilaxia é recomendada se a ETC for positiva, mesmo na ausência de achados de TC sugestivos de MAVP.⁽⁵⁹⁾

Medidas gerais

A oxigenoterapia de longa duração é utilizada para melhorar a hipoxemia, principalmente quando a membrana alveolocapilar está comprometida. No entanto, nas MAVP, há um *shunt* direto em que o uso de oxigênio é controverso, sendo a indicação mais baseada em sintomas do que na SpO_2 . Em viagens, não há evidências de que o uso de oxigênio suplementar modifique o risco de complicações. A oxigenoterapia de longa duração pode ser indicada em pacientes com

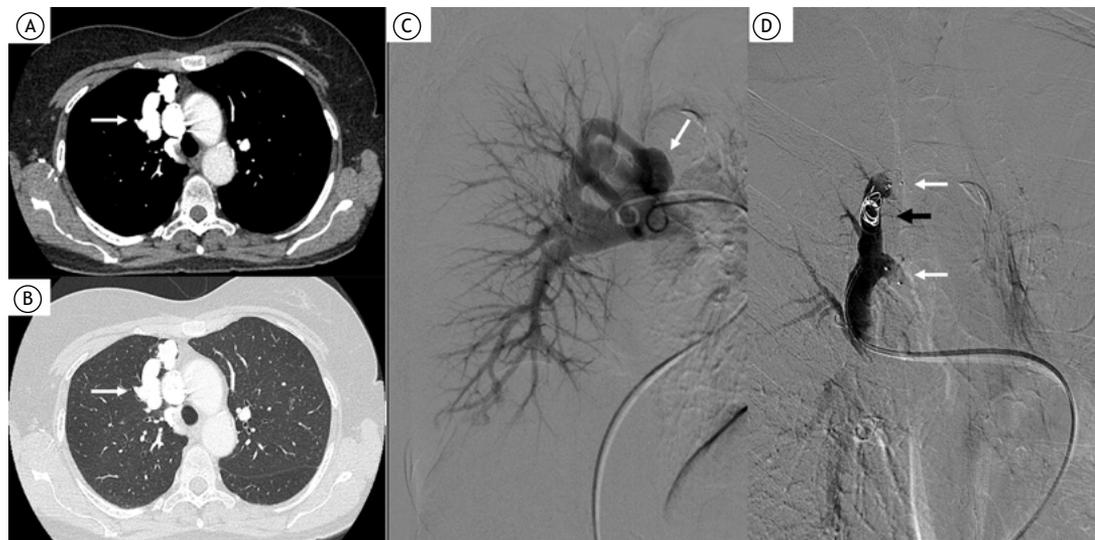


Figura 5. Em A e B, respectivamente, imagens de TC de tórax em janelas mediastinal e pulmonar mostrando a malformação pulmonar (setas brancas). Em C, localização da malformação por angiografia pulmonar (seta branca). Em D, embolização com molas (seta preta) e plugue vascular Amplatzer (seta branca).

comorbidades como doenças cardíacas ou distúrbios neurológicos. Não há indicação formal para flebotomia.⁽²⁰⁾

ACOMPANHAMENTO

O acompanhamento de pacientes com THH deve ser realizado a cada 5 anos naqueles cuja avaliação inicial é negativa para a presença de *shunt*.⁽¹²⁾

As diretrizes recomendam acompanhamento a cada 3-5 anos em pacientes com fístulas pequenas (diâmetro < 3 mm). No entanto, dois estudos recentes demonstraram que o crescimento dessas fístulas é lento e pouco frequente^(60,61) e recomendam o acompanhamento com TC a cada 5 anos (Figura 6).

Em casos tratados com embolização, a recomendação inicial é repetir a TC 6-12 meses após o tratamento. A partir daí, a TC pode ser repetida a cada 3-5 anos.⁽³³⁾ Em pacientes com MAVP complexa, o acompanhamento pode ser realizado mais precocemente; naqueles com fístulas simples sem sinal de *shunt*, o controle pode ser repetido após mais tempo.⁽¹²⁾ O tratamento é considerado bem-sucedido quando há regressão de 70% da veia de drenagem ou do saco fistuloso em 3-6 meses.^(12,50,51) Vale ressaltar que a ETC permanece positiva em 80-90% dos pacientes tratados com sucesso.^(35,62)

Quando malformações cerebrais são diagnosticadas, deve-se considerar o tratamento com embolização. Em casos de sangramento GI, tanto a endoscopia quanto a colonoscopia podem ser utilizadas se houver sangramento maior. O transplante hepático é uma perspectiva em situações específicas, como insuficiência cardíaca de alto débito refratária, isquemia biliar ou hipertensão portal complicada.⁽²⁵⁾

Recentemente, estudos iniciais recomendaram o uso de RM para acompanhamento de pacientes submetidos à embolização.^(63,64) Essa escolha envolve exposição

excessiva à radiação e uso de TC com contraste.⁽⁶⁵⁾ No entanto, devem estar disponíveis equipamentos de RM e pessoal treinado para seu uso rotineiro.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Além dos inibidores do VEGF supracitados, outros medicamentos antiangiogênicos estão sendo estudados. As terapias antiangiogênicas com inibidores da tirosina quinase também podem atuar inibindo o VEGF e, conseqüentemente, diminuir a formação de telangiectasias e malformações arteriovenosas.⁽⁶⁶⁾ Dentre esses medicamentos, dois foram testados em modelos murinos, o sorafenibe e um análogo do pazopanibe, ambos os quais melhoraram os níveis de hemoglobina e reduziram o sangramento GI, mas não preveniram telangiectasias cutâneas.⁽⁶⁷⁾

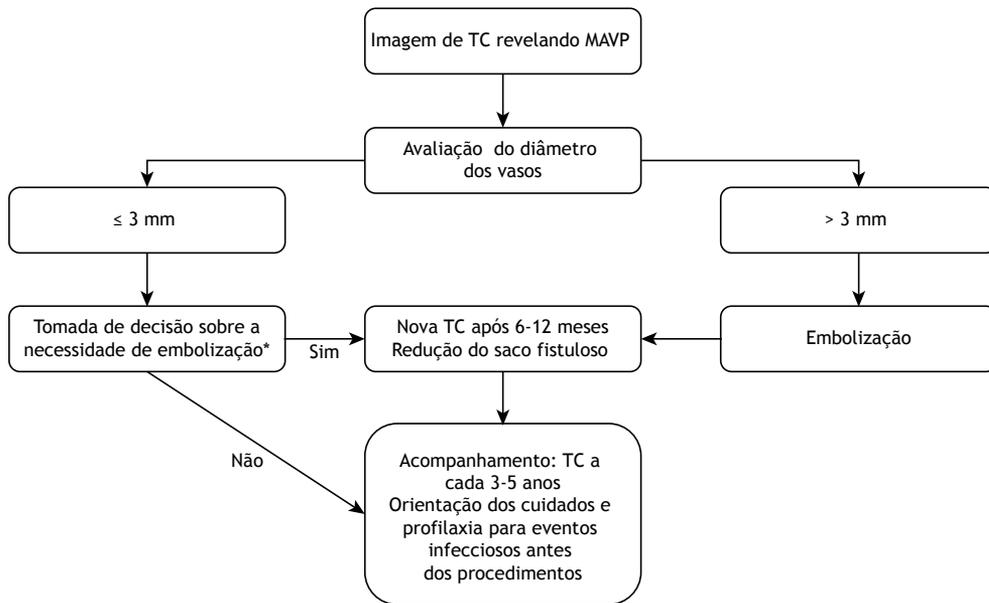
O nintedanibe, inibidor da tirosina quinase que tem como alvo os receptores do PDGF, do FGF e do VEGF, foi utilizado em um paciente com THH e fibrose pulmonar idiopática, com redução do sangramento nasal, mostrando potencial para uso em pacientes com THH.⁽⁶⁸⁾

Outra terapia potencial são os anticorpos anti-ANGPT2 e os inibidores da PI3-quinase, que atuariam em genes que codificam componentes da via de sinalização BMP9/BMP10. O tacrolimus e o sirolimus têm potencial para uso futuro em pacientes com THH.⁽⁶⁶⁾

SITUAÇÕES ESPECIAIS

MAVP difusas e conexões arteriovenosas microscópicas

As fístulas pulmonares difusas afetam vários segmentos ou subsegmentos.⁽¹³⁾ São consideradas subtipos complexos de MAVP.⁽¹²⁾ Esses pacientes apresentam risco aumentado de hipoxemia e



*Discussão com a equipe de radiologia intervencionista

Figura 6. Recomendações de acompanhamento. MAVP: malformações arteriovenosas pulmonares. Adaptada de Lee et al.⁽⁶²⁾ e Kawai et al.⁽⁶³⁾

complicações do sistema nervoso central.⁽¹³⁾ Uma das dificuldades mais importantes nesses casos é a embolização. Alguns autores realizaram esse procedimento em pacientes com fístulas difusas, tratando as de maior calibre (> 3 mm), mas deixando as demais sem tratamento. Observou-se diminuição das complicações neurológicas, mas não houve melhora da hipoxemia.^(37,69)

Conexões arteriovenosas microscópicas são de difícil manejo. Essa situação pode ocorrer quando há hipoxemia e *shunt* direita-esquerda na ETC, mas resultados normais na TC.⁽¹³⁾ Na fase evolutiva desse tipo de alteração, a TC pode revelar imagens como opacidades nodulares em vidro fosco após a conexão entre a artéria pulmonar pré-capilar e as vênulas pós-capilares e a formação definitiva de uma MAVP, que é composta por uma conexão aneurismática entre as veia de drenagem dilatada e a artéria pulmonar nutridora com concomitante desaparecimento da lesão em vidro fosco.⁽¹³⁾

As MAVP difusas permanecem um desafio diagnóstico e terapêutico. A avaliação de transplante pulmonar permanece controversa nesses pacientes, pois a sobrevida tende a ser longa e os desfechos em longo prazo ainda são incertos.⁽⁶⁹⁾ Nesses casos, deve-se tomar uma decisão individual, cabendo a uma equipe de transplante experiente definir o tratamento de escolha.⁽⁵³⁾

Gravidez

A THH é uma doença rara, e há poucos dados na literatura sobre cuidados relacionados à gravidez. Dupuis et al.⁽⁷⁰⁾ estimaram que a taxa de aborto espontâneo ficou entre 14,4-20,0% e que a taxa de prematuridade foi de até 13,8%; os dados não diferem

dos encontrados na população geral. No entanto, no mesmo estudo, a taxa de mortalidade materna foi de 1,2% naquelas com THH, e a taxa de complicações graves ficou entre 2,7-6,8%, ambas superiores às da população controle.⁽⁷⁰⁾ Portanto, todas as gestações em pacientes com THH são de alto risco em virtude da prevalência de complicações graves.⁽¹⁵⁾ Essas complicações podem ocorrer por volta da 26ª semana de gestação e têm como principal etiologia as MAVP.⁽⁷⁰⁾

Durante a gravidez, há redução da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco em 40%, principalmente em virtude dos efeitos do estrogênio e da relaxina durante o segundo e terceiro trimestres da gestação.⁽⁷¹⁾ Essas alterações vasculares (Figura 7) podem ser particularmente importantes nas pacientes com THH, pois podem aumentar o *shunt* dos vasos anômalos.⁽⁷⁰⁾ A maioria das complicações gestacionais ocorre nesse período com alterações hemodinâmicas mais significativas, corroborando a hipótese de que essas complicações estão relacionadas a alterações fisiológicas. No entanto, não estão associadas a efeitos vasculares específicos nas pacientes com THH.⁽¹⁵⁾

As complicações mais comuns são hemotórax, hemoptise, hipoxemia, abscesso cerebral ou isquemia cerebral. Pode haver aumento da frequência de epistaxe e surgimento de novas telangiectasias. Embora raras, necrose hepatobiliar e colangite já foram relatadas nessas pacientes. Complicações durante o parto, como sangramento uterino, ocorrem em 5% dos casos.⁽⁷²⁾

Com relação ao manejo dessas pacientes, um estudo de coorte com componentes prospectivos e retrospectivos e análise de dados familiares realizada entre 1999 e 2005 com dados de 262 gestações de 111 mulheres com THH e MAVP, conduzido por Shovlin et al.,⁽¹⁵⁾ revelou que esses eventos são mais comuns em

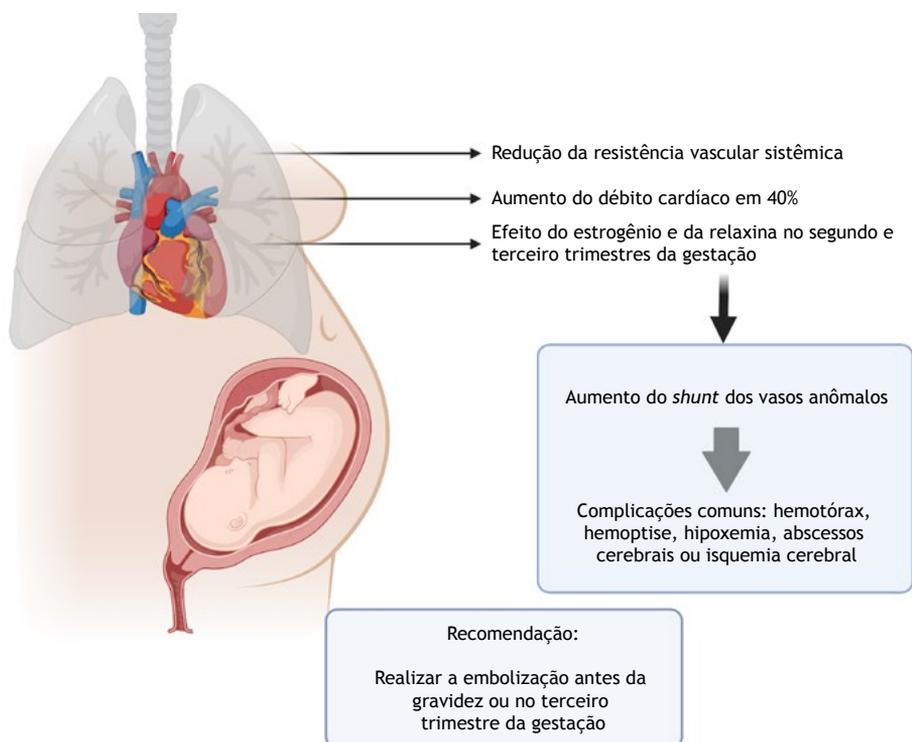


Figura 7. Mecanismo fisiopatológico na gravidez e recomendação de tratamento. Criada com BioRender.com (2022). Adaptada de Geisthoff et al.⁽⁴¹⁾ Gussem et al.⁽⁷²⁾ e Bari et al.⁽⁷³⁾

mulheres que não estavam cientes do seu diagnóstico de THH antes da gravidez, levantando a hipótese de que o aconselhamento sobre os riscos gestacionais é importante para reduzir complicações. O serviço de saúde responsável pelo atendimento dessas pacientes também deve estar preparado para reconhecer sinais de alerta e encaminhar casos complexos para centros mais experientes.⁽¹⁵⁾

O rastreamento e tratamento das MAVP devem ser realizados antes da gravidez. Mulheres com diagnóstico de THH ou hipoxemia sem etiologia definida devem ser investigadas para malformação da artéria pulmonar. Se a paciente nunca foi submetida a rastreamento, a investigação imediata reduz as complicações durante a gravidez.⁽¹²⁾

A literatura sobre o tratamento de fístulas arteriovenosas durante a gravidez é controversa, principalmente se a paciente for assintomática, em virtude da alta carga ionizante das técnicas de imagem e dos riscos do procedimento de embolização endovascular.^(12,73) No entanto, de acordo com as Segundas Diretrizes Internacionais para o Diagnóstico e Manejo da THH,⁽²⁵⁾ em virtude do alto risco de complicações durante a gravidez, a recomendação é realizar a embolização no segundo trimestre da gravidez (Figura 7).

Em relação às malformações cerebrovasculares, o rastreamento com RM de crânio é desnecessário, exceto em pacientes com histórico familiar positivo ou

na presença de sintomas específicos. Em relação às malformações vasculares espinhais, o rastreamento é controverso na literatura em virtude da sua baixa incidência,⁽⁷²⁾ e alguns autores sugerem o rastreamento se já tiver sido programada anestesia regional.⁽¹⁵⁾

Os cuidados gerais durante o parto também incluem a administração de antibióticos em virtude do risco de embolia séptica nos casos de bacteremia transitória, bem como evitar o parto prolongado nos casos em que a presença de malformações arteriovenosas cerebrais não foi excluída.⁽¹⁵⁾

HP

A HP pode ocorrer nesses pacientes, com uma prevalência estimada de 13%.⁽⁷⁴⁾ A maioria dos casos de HP deve-se a malformações arteriovenosas hepáticas, além da anemia, gerando HP pós-capilar em virtude do aumento do fluxo sanguíneo no território da artéria pulmonar em associação com insuficiência ventricular esquerda por alto débito.⁽²⁾ A HP pré-capilar tem baixa prevalência. É mais comum na presença de mutações no receptor da endoglina ou da ALK1 e é caracterizada pelo remodelamento das artérias pulmonares, semelhante ao que ocorre na HAP idiopática, resultando em resistência vascular pulmonar elevada.⁽¹⁸⁾

A coexistência de HP e MAVP pode inicialmente ser protetora em virtude da redução da pressão na artéria pulmonar; no entanto, com a evolução da doença, o aumento da pressão na artéria pulmonar pode levar à ruptura do trajeto fistuloso.⁽¹³⁾

A diferenciação entre as apresentações da HP depende dos achados do cateterismo cardíaco direito.⁽¹⁸⁾ Se a HP estiver associada a malformações arteriovenosas hepáticas, alto débito cardíaco, alta pressão de oclusão da artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar normal podem distinguir a insuficiência cardíaca de alto débito em pacientes com HAP.⁽²⁾ O tratamento inicial é o uso de diuréticos, e a correção da anemia ajuda a diminuir a sobrecarga do ventrículo direito.⁽²⁾

Não há estudos sobre o tratamento medicamentoso de pacientes com HAP-THH. Inicialmente, o manejo desses pacientes deve ser o mesmo daqueles com HAP sem THH. No entanto, há apenas relatos de casos disponíveis na literatura, um dos quais demonstrou o benefício do uso da bosentana (antagonista do receptor da endotelina), com melhora dos parâmetros hemodinâmicos, da capacidade de exercício e dos níveis de peptídeo natriurético cerebral.⁽⁷⁵⁾ Em outro estudo, foi iniciado sildenafil.⁽⁷⁶⁾ O passo mais crucial na decisão sobre o tratamento inicial com medicamentos específicos é distinguir entre a HP associada a malformações vasculares hepáticas e a HAP.⁽²⁾

Secundária à quimioterapia (trastuzumabe)

O trastuzumabe é um novo agente quimioterápico utilizado para tratar câncer de mama HER2 positivo que não responde a linhas de tratamento anteriores.⁽⁷⁷⁾ Um relato de caso descreveu o aparecimento de telangiectasia cutânea e HP após o uso desse medicamento. O componente entansina do trastuzumabe pode explicar a ocorrência de telangiectasia mucocutânea e vasculopatia de pequenos vasos distais, levando, por fim, à HAP. Houve resolução dos achados após a suspensão do medicamento.⁽⁷⁸⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação precoce dos casos de MAVP é de suma importância para o prognóstico dos pacientes com essa alteração. Embora raras, as consequências dessas malformações podem ser catastróficas e levar a situações fatais. A realização da embolização tem o potencial de proteger os pacientes de complicações. A embolização tem a vantagem de preservar o parênquima pulmonar em comparação com a ressecção cirúrgica.⁽⁷⁹⁾

A associação entre MAVP e THH é comum; nesse caso, o achado de epistaxe recorrente pode ser um importante sinal de alerta no histórico desses pacientes e merece cuidado na avaliação clínica.⁽⁸⁰⁾

Identificar e tratar pacientes com MAVP continua sendo um desafio, mas houve avanços nos exames de imagem e nas técnicas de embolização. No futuro, será possível ver menos pacientes sendo diagnosticados apenas quando apresentam alguma complicação importante, como hemotórax, sangramento do sistema nervoso central ou complicações infecciosas como abscessos.

Quando há suspeita clínica de MAVP ou THH, o encaminhamento para um centro especializado no tratamento desse tipo de patologia pode ser útil para um melhor manejo desses pacientes.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

WSF e MTF: desenho e concepção do estudo. WSF e FRO: redação e revisão do manuscrito. MTF: revisão do manuscrito. WSF, FRO e MTF: revisão e aprovação da versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

1. Wong HH, Chan RP, Klatt R, Faughnan ME. Idiopathic pulmonary arteriovenous malformations: clinical and imaging characteristics. *Eur Respir J*. 2011;38(2):368-375. <https://doi.org/10.1183/09031936.00075110>
2. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1186-1194. <https://doi.org/10.1183/09031936.00061308>
3. Gupta P, Mordin C, Curtis J, Hughes JM, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations: effect of embolization on right-to-left shunt, hypoxemia, and exercise tolerance in 66 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(2):347-355. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.2.1790347>
4. Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1217-1228. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1254C1>
5. Sutton H. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror*. 1864;769-81.
6. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet*. 2003;362(9394):1490-1494. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14696-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14696-X)
7. Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux*. 1896;69:1322-3.
8. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901;12:333-7.
9. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907;170(4377):160-162.
10. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1909;20:63-73.
11. Nakayama M, Nawa T, Chonan T, Endo K, Morikawa S, Bando M, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Intern Med*. 2012;51(13):1677-1681. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7305>
12. Majumdar S, McWilliams JP. Approach to Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Comprehensive Update. *J Clin Med*. 2020;9(6):1927. <https://doi.org/10.3390/jcm9061927>
13. Saboo SS, Chamarthy M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(3):325-337. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.06.01>
14. LINDSKOG GE, LIEBOW A, KAUSEL H, JANZEN A. Pulmonary arteriovenous aneurysm. *Ann Surg*. 1950;132(4):591-610. <https://doi.org/10.1097/00000658-195010000-00002>
15. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG*. 2008;115(9):1108-1115. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x>
16. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesscker

- BB, Helmbold EA, et al. A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet.* 1994;6(2):197-204. <https://doi.org/10.1038/ng0294-197>
17. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006;43(2):97-110. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.030833>
 18. Vorselaars VMM, Hosman AE, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Goumans MJ, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3203. <https://doi.org/10.3390/ijms19103203>
 19. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, Frazer ZC, Megy K, Bernabeu-Herrero ME, et al. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood.* 2020;136(17):1907-1918. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004560>
 20. Shovlin CL, Condliffe R, Donaldson JW, Kiely DG, Wort SJ; British Thoracic Society. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Thorax.* 2017;72(12):1154-1163. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210764>
 21. Duncan BW, Desai S. Pulmonary arteriovenous malformations after cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1759-1766. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00450-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00450-8)
 22. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333(14):918-924. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510053331407>
 23. dos Santos JW, Dalcin TC, Neves KR, Mann KC, Pretto GL, Bertolazi AN. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a rare cause of severe anemia. *J Bras Pneumol.* 2007;33(1):109-112. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000100020>
 24. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007;98(5):1031-1039. <https://doi.org/10.1160/TH07-01-0064>
 25. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>
 26. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration.* 2017;94(4):315-330. <https://doi.org/10.1159/000479632>
 27. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):994-1000. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1441OC>
 28. Salibe-Filho W, Piloto BM, Oliveira EP, Castro MA, Affonso BB, Terra-Filho M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnostic and treatment characteristics. *J Bras Pneumol.* 2019;45(4):e20180137. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180137>
 29. Contegiacomo A, Del Ciello A, Rella R, Attempati N, Coppolino D, Larici AR, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: what the interventional radiologist needs to know. *Radiol Med.* 2019;124(10):973-988. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01051-7>
 30. Velthuis S, Buscarini E, van Gent MWF, Gazzaniga P, Manfredi G, Danesino C, et al. Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: a striking association. *Chest.* 2013;144(2):542-548. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1599>
 31. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91(1):66-67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000306\)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P)
 32. van Gent MW, Velthuis S, Post MC, Snijder RJ, Westermann CJ, Letteboer TG, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: how accurate are the clinical criteria?. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(3):461-466. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35715>
 33. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069013>
 34. Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(3):255-263. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.12.008>
 35. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(9):835-848. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.014>
 36. Gill SS, Roddie ME, Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and their mimics. *Clin Radiol.* 2015;70(11):96-110. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.09.003>
 37. Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, Chyun DA, White RI Jr. New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. *Chest.* 2008;133(3):653-661. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1949>
 38. Bousset L, Cernicanu A, Geerts L, Gamondes D, Khouatra C, Cottin V, et al. 4D time-resolved magnetic resonance angiography for noninvasive assessment of pulmonary arteriovenous malformations patency. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(5):1110-1116. <https://doi.org/10.1002/jmri.22384>
 39. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica.* 2018;103(9):1433-1443. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003>
 40. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron PY, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1494-1502. <https://doi.org/10.1111/jth.12654>
 41. Geisthoff UW, Seyffert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. *Thromb Res.* 2014;134(3):565-571. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.012>
 42. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood.* 2021;137(7):888-895. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008739>
 43. Thalgot JH, Dos-Santos-Luis D, Hosman AE, Martin S, Lamandé N, Bracquart D, et al. Decreased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 Contributes to the Pathogenesis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Type 2. *Circulation.* 2018;138(23):2698-2712. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033062>
 44. Al-Samkari H, Kritharis A, Rodriguez-Lopez JM, Kuter DJ. Systemic bevacizumab for the treatment of chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2019;285(2):223-231. <https://doi.org/10.1111/joim.12832>
 45. Invernizzi R, Quaglia F, Klersy C, Pagella F, Ornati F, Chu F, et al. Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: results of a non-randomised, single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2015;2(11):e465-e473. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00195-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00195-7)
 46. Terry PB, Barth KH, Kaufman SL, White RI Jr. Balloon embolization for treatment of pulmonary arteriovenous fistulas. *N Engl J Med.* 1980;302(21):1189-1190. <https://doi.org/10.1056/NEJM198005223022107>
 47. Mason CG, Shovlin CL. Flight-related complications are infrequent in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia/pulmonary arteriovenous malformations, despite low oxygen saturations and anaemia. *Thorax.* 2012;67(1):80-81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201027>
 48. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(1):35-45. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000191410.13974.B6>
 49. Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, Giroux MF, Oliva VL, Boucher LM, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations with amplatzer vascular plugs: safety and midterm effectiveness. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(5):649-656. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.01.026>
 50. Woodward CS, Peyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. *Radiology.* 2013;269(3):919-926. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122153>
 51. Trerotola SO, Peyeritz RE. Does use of coils in addition to amplatzer vascular plugs prevent recanalization?. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(3):766-771. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3953>
 52. Tau N, Atar E, Mei-Zahav M, Bachar GN, Dagan T, Birk E, et al. Amplatzer Vascular Plugs Versus Coils for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol.*

- 2016;39(8):1110-1114. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1357-7>
53. Shovlin CL, Buscarini E, Hughes JMB, Allison DJ, Jackson JE. Long-term outcomes of patients with pulmonary arteriovenous malformations considered for lung transplantation, compared with similarly hypoxaemic cohorts. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):e000198. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000198>
 54. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2012;67(4):328-333. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201076>
 55. Shovlin CL. Circulatory contributors to the phenotype in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front Genet.* 2015;6:101. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00101>
 56. Edwards CP, Shehata N, Faughnan ME. Hereditary hemorrhagic telangiectasia patients can tolerate anticoagulation. *Ann Hematol.* 2012;91(12):1959-1968. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1553-8>
 57. Limeres Posse J, Álvarez Fernández M, Fernández Feijoo J, Medina Henríquez J, Lockhart PB, Chu VH, et al. Intravenous amoxicillin/clavulanate for the prevention of bacteraemia following dental procedures: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2022-2030. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw081>
 58. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J.* 2008;205(10):531-533. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.978>
 59. McDonald J, Stevenson DA. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 2000 Jun 26 [updated 2021 Nov 24]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
 60. Ryan DJ, O'Connor TM, Murphy MM, Brady AP. Follow-up interval for small untreated pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Radiol.* 2017;72(3):236-241. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.002>
 61. Curnes NR, Desjardins B, Pyeritz R, Chittams J, Sienko D, Trerotola SO. Lack of Growth of Small (≤ 2 mm Feeding Artery) Untreated Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8):1259-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.04.009>
 62. Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH, et al. Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest.* 2003;123(2):351-358. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.351>
 63. Kawai T, Shimohira M, Kan H, Hashizume T, Ohta K, Kurosaka K, et al. Feasibility of time-resolved MR angiography for detecting recanalization of pulmonary arteriovenous malformations treated with embolization with platinum coils. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9):1339-1347. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.06.003>
 64. Hamamoto K, Matsuura K, Chiba E, Okochi T, Tanno K, Tanaka O. Feasibility of Non-contrast-enhanced MR Angiography Using the Time-SLIP Technique for the Assessment of Pulmonary Arteriovenous Malformation. *Magn Reson Med Sci.* 2016;15(3):253-265. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2015-0069>
 65. Khan SN, McWilliams JP, Bista BB, Kee S, Finn JP. Comparison of Ferumoxytol-enhanced MR Angiography and CT Angiography for the Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Initial Results. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(2):e190077. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020190077>
 66. Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, Dupuis-Girod S, Feige JJ. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):4. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1281-4>
 67. Kim YH, Kim MJ, Choe SW, Sprecher D, Lee YJ, P Oh S. Selective effects of oral antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors on an animal model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1095-1102. <https://doi.org/10.1111/jth.13683>
 68. Droege F, Thangavelu K, Lang S, Geisthoff U. Improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the multi-kinase inhibitor Sunitinib. *Ann Hematol.* 2016;95(12):2077-2078. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2796-6>
 69. Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, Pugash RA, Redelmeier DA, Hyland RH, et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations: characteristics and prognosis. *Chest.* 2000;117(1):31-38. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.31>
 70. Dupuis O, Delagrangue L, Dupuis-Girod S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pregnancy: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1286-z>
 71. Napsó T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol.* 2018;9:1091. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01091>
 72. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG, et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):514-520. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000120>
 73. Bari O, Cohen PR. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2017;9:373-378. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S131585>
 74. Chizinga M, Rudkovskaia AA, Henderson K, Pollak J, Garcia-Tsao G, Young LH, et al. Pulmonary Hypertension Prevalence and Prognosis in a Cohort of Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Undergoing Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(10):1353-1356. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0267LE>
 75. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Adlbrecht C, Lang IM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 Suppl 3:71-72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01683.x>
 76. Jiang R, Gong SG, Pudasaini B, Zhao QH, Wang L, He JM, et al. Diffuse Pulmonary Arteriovenous Fistulas With Pulmonary Arterial Hypertension: Case Report and Review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(14):e3177. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003177>
 77. Kowalczyk L, Bartsch R, Singer CF, Farr A. Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel).* 2017;12(6):401-408. <https://doi.org/10.1159/000480492>
 78. Kwon Y, Gombert-Maitland M, Pritzker M, Thenappan T. Telangiectasia and Pulmonary Arterial Hypertension Following Treatment With Trastuzumab Emtansine: A Case Report. *Chest.* 2016;149(4):e103-e105. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.09.008>
 79. Hsu CC, Kwan GN, Evans-Barns H, van Driel ML. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD008017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008017.pub5>
 80. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, Mager HJ, Sabba C, Droege F, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0850-2>