

SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RENDU-OSLER-WEBER SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

Pablo Guedes Pinheiro^{1*}, Pedro Henrique Vercoza de Oliveira¹, Plícia dos Santos Albuquerque¹, Orly Coelho Salomão¹, Fernando Ambros Ribeiro², Rebecca Heidrich Thoen Ribeiro².

1. Medicina. Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil.
2. Docente no Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil.

***Autor correspondente:** guedespablo_pinheiro@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou Síndrome de Rendu-Osler-Weber é uma síndrome autossômica dominante heterozigota, sendo a forma homozigota discordante da vida. Caracterizada pelo aparecimento de lesões angiódissplásicas, como as telangiectasias e processos hemorrágicos recorrentes.

Objetivo: Explorar as produções científicas publicadas na temática a fim de uma compreensão clara e atualizada desta doença. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. As palavras-chave foram definidas em quatro idiomas: inglês, português, espanhol e francês, no período de 2015 a 2020. **Resultados:** Foram encontrados 26 trabalhos enquadrados no tema da pesquisa abrangendo uma amostra de 233 mulheres e 234 homens de casos de THH relatados por todo o mundo: Tunísia, Portugal, Itália, Bélgica, Porto Rico, Japão, Brasil, Chile, Suíça, Espanha, Argentina, Colômbia, Costa Rica e Cuba. É crucial reconhecer os sinais e sintomas da doença de Osler-Weber- Rendu e sua associação com MAVs pulmonares a fim de fornecer opções de manejo e tratamento adequados. **Conclusão:** É indispensável que a THH seja diagnosticada precocemente, o que viabilizará a investigação de malformações pulmonares e do SNC associadas, prevenindo e evitando consequências drásticas.

Palavras-chave: Telangiectasia Hemorrágica Hereditária; Síndrome de Rendu Osler Weber; Doença de Osler – Weber.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (THH) or Rendu-Osler-Weber Syndrome is an autosomal dominant heterozygous syndrome, being the homozygous discordant form of life. Characterized by the appearance of angiodyplastic lesions, such as telangiectasias and recurrent hemorrhagic processes. **Objective:** Explore the scientific productions published on the subject in order to have a clear and updated understanding of this disease. **Method:** This is a systematic literature review. The keywords were defined in four languages: English, Portuguese, Spanish and French, in the period from 2015 to 2020. **Results:** 26 studies were found that fit into the research theme, covering a sample of 233 women and 234 men of reported HHT cases throughout the world: Tunisia, Portugal, Italy, Belgium, Puerto Rico, Japan, Brazil, Chile, Switzerland, Spain, Argentina, Colombia, Costa Rica and Cuba. Recognizing the signs and symptoms of Osler-Weber-

Rendu disease and its association with pulmonary AVMs is crucial in order to provide adequate management and treatment options. **Conclusion:** It is essential that HHT is diagnosed early, which will enable the investigation of associated pulmonary and CNS malformations, preventing and avoiding drastic consequences.

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Osler–Weber–Rendu disease; Osler–Weber–Rendu syndrome.

INTRODUÇÃO

Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH) ou síndrome de Rendu-Oster-Weber é uma doença rara, que recebeu essa designação por ter sido descrita por primeiramente por Rendu em 1896 e ilustrada posteriormente por Osler em 1901 e por Weber em 1907^{1, 2, 3, 4, 5}.

A THH é uma síndrome autossômica dominante heterozigota, sendo a forma homozigota discordante da vida^{1,3}. Caracterizada pelo aparecimento de lesões angiodisplásicas, como as telangiectasias e processos hemorrágicos recorrentes. Estas lesões ocorrem devido às Malformações Arteriovenosas (MAV), causadas por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas nos fatores de formação dos vasos^{1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 0, 0}.

As manifestações clínicas são perdas de sangue espontâneas ou decorrente a traumas e pode ocasionar anemia. Os sinais e sintomas mais comuns são as epistaxe, hemoptises, melenas, hemangiomas e hematúrias^{1,3}.

Ocorrem em superfícies mucocutâneas, como a pele, mucosa

gastrointestinal ou trato aerodigestivo superior. As MAVs ocorrem em órgãos internos, como fígado, pulmão e cérebro. A avaliação histológica das MAVs revela endotélio irregular, aumento de colágeno e actina e membrana basal complicada¹².

A prevalência da doença em todo o mundo é um caso em cinco mil com variabilidade geográfica. O maior número de casos notificados em todo o mundo está em países com descendentes afro-caribenhos das Antilhas Holandesas, com prevalência de um em mil trezentos e trinta e um^{Erro! Fonte de referência não encontrada.}.

Sua fisiopatologia segue várias etapas, começando com a dilatação focal das vênulas pós-capilares, cercada por um infiltrado de leucócitos mononucleares. Esses vasos continuam a aumentar de tamanho à custa de seu diâmetro e espessura da parede, até adquirirem sua tortuosidade característica e conexão através de capilares com arteríolas dilatadas. Posteriormente, esses capilares desaparecerão levando à comunicação arteriovenosa direta, sendo maiores nas malformações arteriovenosas^{13, 15}.

A *International HHT Foundation* chegou num consenso que é necessário pelo menos a presença de três telangiectasias típicas para o diagnóstico de THH¹⁶⁷. Os sinais e sintomas mais comuns são as epistaxe, hemoptises, melenas, hemangiomas e hematúrias^{1, 6}. O tratamento geralmente se limita apenas em minimizar sintomas, localizando as lesões e interrompendo os processos hemorrágicos^{2, 4, 6, 11}.

Contudo, considerando a raridade desta patologia, que gera um aumento na morbidade, pode ser responsável por internações recorrentes, que apresenta com impacto importante na qualidade de vida dos indivíduos, além de estar associado com a possibilidade de desfecho letal. Este estudo é de grande relevância para contribuir com a literatura médica mundial, com o objetivo de explorar as produções científicas publicadas na temática a fim de uma compreensão clara e atualizada desta doença.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura científica nacional e internacional. Segundo pesquisadores e estudiosos¹⁸ a revisão sistemática de literatura gera diversos benefícios, como:

a) Auxiliar nas decisões de políticas públicas em saúde;

- b) Exigir a participação de equipe multiprofissional;
- c) Economizar recursos em pesquisas clínicas e assistências médicas;
- d) Direcionar estudos futuros para áreas com baixa evidência científica;
- e) Aumentar a acurácia dos resultados da intervenção, reduzindo o intervalo de confiança e aumentando o tamanho da amostra;
- f) Metodologia é passível de reprodução na prática clínica e não necessita ser refeita por outros pesquisadores;
- g) Atualizar periodicamente.
- h) Prever o resultado de grandes ensaios clínicos e a identificação de tratamentos inadequados em estágios iniciais.

As palavras-chave foram pesquisadas em quatro idiomas: inglês (*Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Osler-Weber-Rendu disease; Osler-Weber-Rendu syndrome*), português (Telangiectasia Hemorrágica Hereditária; Síndrome de Rendu Osler Weber; Doença de Osler – Weber), francês (*Télangiectasie hémorragique héréditaire; Maladie d'Osler – Weber – Rendu; Syndrome d'Osler – Weber – Rendu*) e espanhol (Telangiectasia hemorrágica

hereditária; Enfermedad de Osler-Weber-Rendu; Síndrome de Osler-Weber-Rendu).

Em seguida, foram pesquisados os títulos de estudos que contivessem as palavras-chave em periódicos indexados nos bancos de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), Biblioteca Cochrane (COCHRANE), *National Library of Medicine* (MEDLINE) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos somente trabalhos com foco específico na doença publicados no período de 2015 a 2020.

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados livros, capítulos de

livros, editoriais, entre outros formatos de textos e revisões de literatura.

Quanto a análise dos dados, deu-se através da leitura minuciosa dos títulos. Para os artigos selecionados houve a leitura de seus resumos para uma análise mais criteriosa e eleito apenas os que atenderam o objetivo desta pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da busca realizada nas fontes secundárias de informação, foram encontradas 26 pesquisas enquadradas no tema deste estudo. No Quadro 1 é apresentada a distribuição dos dados de publicação da revisão sistemática da literatura, segundo o título, autores e revista.

Quadro 1. Descrição dos artigos eleitos para RSL, segundo título, autor(es) e revista.

TÍTULO	AUTOR (ES)	REVISTA
A propos d'une présentation neurologique septique rare de la maladie de Rendu Osler Weber	BORNI, M. <i>et al</i> ¹⁹	Rev Med Brux
Abcesso cerebral num doente com Rendu-Osler-Weber	SEGURA, <i>et al</i> ²⁰	Rev Soc Bras Clin Med.
Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in paziente con fibrillazione atriale e malattia di Rendu-Osler-Weber	BOSI, D. <i>et al</i> ²¹	Giornale Italiano di Cardiologia
Congestive cirrhosis in Osler-Weber-Rendu syndrome: A rare case report	LEITÃO, P. <i>et al</i> ²²	Radiology case reports
Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia	MOSQUERA-KLINGER, G. A.; GÁLVEZ-CÁRDENAS, K.; RUÍZ, A. M. V. ²³	Revista colombiana de Gastroenterología
Endovascular treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia	BABAKER, M. <i>et al</i> ²⁴	Swiss Medical Weekly
La maladie de Rendu-Osler-Weber. Prise en charge	CAMUS, B.; JACQUERIE, P.; GILIS, F. ²⁵	Rev Med Liège

d'une hémoptysie chez un patient gériatrique		
Life-threatening hemoptysis: case of Osler-Weber-Rendu Syndrome	ALICEA-GUEVARA, R. <i>et al</i> ²⁶	Oxford Medical Case Reports
Liver transplantation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary hypertension	EJIRI, K. <i>et al</i> ²⁷	Pulmonary Circulation
Manejo odontológico da Síndrome de Rendu-Osler-Weber	GUARNIERI, C. L. <i>et al</i> . ²⁸	Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas
Mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditária y variabilidad geográfica en Espana	ORTEGA-TORRES, A. <i>et al</i> ²⁹	Gaceta Sanitaria
Osler-Weber-Rendu syndrome: an anaesthetic challenge?	CHIEIRA, D. <i>et al</i> ³⁰	Case Reports
Relato de caso: Síndrome de Rendu-Osler-Weber	ZORZI, M. R.; RAMBO, R. R. ³¹	Anais De Medicina
Rendu Osler Weber Syndrome, a case report and review	ÁLVAREZ, D.; SILVA, C.; ARELLANO, J. ³²	Revista Chilena de Dermatología
Rendu-osler-weber syndrome with big pulmonary artero-venous malformation (PAVM) and associated foramen ovale patency (FOP)	INZIRILLO, F.; DI MATTEO, M.; DELLA PONA, C. ³³	Journal Of Medical Reviews And Case Reports
Rendu-Osler-Weber syndrome: dermatological approach	BARBOSA, A. B. <i>et al</i> ³⁴	Anais brasileiros de dermatologia
Severe hypoxemia due to intrapulmonary right-to-left shunt: AVM embolization through internal jugular access	VALENTE, M.; SOUSA, P. F.; FERNANDES, J. ³⁵	Porto Biomedical Journal
Síndrome de rendu osler weber en una adolescente en colombia. Reporte de un caso de autopsia	MARTÍNEZ, D. K. S. <i>et al</i> ³⁶	Biosalud
Síndrome Rendu Osler Weber asociado a Espondilodiscitis por Staphylococcus aureus	CARRANZA-VALVERDE, B.; PADILLA-CUADRA, J. I.; CARBALLO-MADRIGAL, F. ³⁷	Acta Médica Costarricense
Telangiectasia hemorrágica hereditária: Relato de caso	NASCIMENTO, R. T. L. <i>et al</i> ⁴	Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research
Telangiectasia hemorrágica hereditária en una gestante	GONZÁLEZ ESCUDERO, M.; SOSA ESTÉBANEZ, M.; PÉREZ ACOSTA, N. D. ³⁸	Medisan
Telangiectasia hemorrágica hereditária Síndrome de Osler Weber Rendú y manejo con bevacizumab	VALLEJO, J. F. C.; OLAYA, V. P. ³⁹	Acta Médica Colombiana
Telangiectasia hemorrágica hereditária. Reporte de caso	GÓMEZ, M. A.; RUIZ, O. F.; OTERO, W. ⁴⁰	Revista colombiana de Gastroenterología
Telangiectasia hemorrágica hereditaria: A propósito de un caso clínico	ALVAREZ, M. <i>et al</i> ⁴¹	Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello
Transplante hepático por insuficiênci cardíaca secundária a telangiectasia hemorrágica hereditária o enfermedad de Rendu Osler Weber. Caso clínico	AHUMADA, V. <i>et al</i> ⁴²	Revista Médica de Chile
Tratamiento quirúrgico de la epistaxis en la enfermedad de Rendu Osler Weber.	FIGUEROA, E. <i>et al</i> ⁴³	Rev. Fed. Argent. Soc. Otorrinolaringol

As descrições dos estudos selecionados, exibidas na tabela 1, mostram que grande parte dos estudos foram realizados como relato de caso (22) e escritos no idioma espanhol (10).

Tabela 1. Descrição dos estudos selecionados.

Idioma	Frequência	Ano de Publicação	Frequência	Tipo de Estudo	Frequência
Português - BR	3	2020	2	Série de Casos	4
Inglês	9	2019	5		
Francês	2	2018	4		
Espanhol	10	2017	4	Relato de Caso	22
Italiano	1	2016	4		
Português - PT	1	2015	7		

Através das características dos relatos de casos, apresentados na tabela 2, constata-se a maior frequência de estudos com indivíduos a partir 20 anos e do sexo feminino.

Tabela 2: Características dos relatos de caso selecionados.

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA
IDADE	
Até 19 anos	2
Entre 20 até 59 anos	10
60 >	10
SEXO	
Feminino	15
Masculino	7

A tabela 3 apresenta as características das séries de casos selecionados,

mostrando que houve a mesma predominância das características mostradas na tabela 2.

Tabela 3: Características das séries de casos selecionados.

	SÉRIE DE CASO 1	SÉRIE DE CASO 2	SÉRIE DE CASO 3	SÉRIE DE CASO 4
PAÍS	Colômbia Caribe	Suíça	Espanha	Argentina
SEXO	7 mulheres 11 homens	38 mulheres 34 homens	162 mulheres 165 homens	21 mulheres 17 homens
FAIXA ETÁRIA	> 56 anos	> 58 anos	75 – 84 anos	18 – 87 anos

Fonte: Elaboração dos autores.

Este estudo abrangeu uma amostra de 233 mulheres e 234 homens de casos de Telangiectasia Hemorrágica Hereditária relatados por todo o mundo: Tunísia, Portugal, Itália, Bélgica, Porto Rico,

Japão, Brasil, Chile, Suíça, Espanha, Argentina, Colômbia, Costa Rica e Cuba, segundo as pesquisas selecionadas.

Apesar de sua baixa incidência relatada em todo o mundo e seu curso

predominantemente assintomático na população pediátrica e adolescente, um exame geral (principalmente no SNC, trato gastrointestinal, fígado e pulmões) deve ser realizado em pacientes com suspeita dessa patologia, a fim de evitar morbimortalidade secundária ao THH⁴⁴.

A doença de Rendu-Osler-Weber é rara, com amplo espectro clínico e risco significativo de complicações, principalmente durante a gravidez e o parto. O cuidado inclui a busca ativa de malformações arteriovenosas e o dermatologista, como no caso apresentado, que estuda e cuida do paciente em tempo hábil⁴⁷.

A Telangiectasia Hemorrágica familiar deve ser suspeitada e levada em consideração em pacientes com mais de 40 anos de idade com sangramento nasal recorrente e/ou associado a anemia, tendo sempre em mente que engloba vários sistemas orgânicos e dentro deles com inúmeras formas de doença⁴¹.

A detecção inicial de lesões orais como as Telangiectasias em palato, vermelhão do lábio, língua e sangramentos recorrentes em mucosa, seguido de anamnese e exame físico são critérios para o diagnóstico da Síndrome de Rendu-Osler-Weber que podem estar a cargo do Cirurgião-Dentista³.

Em contrapartida, ao autor González Escudero; Estébanez; Acosta (2018)³⁸, a autora Guarnieri *et al* (2016)²⁸ afirma que a THH é uma síndrome não tão rara, e devido a isso cabe ao Cirurgião-Dentista estar preparado para atender este tipo de paciente, conhecer as características da doença, sinais e sintomas para estar apto a diagnosticá-la, bem como atuar em suas repercussões no tratamento odontológico. O manejo de um paciente com essa síndrome deve ser adequado ao seu perfil sistêmico, e de acordo com as possíveis alterações presentes decorrentes da doença. Assim, deve-se realizar uma busca completa com o objetivo de obtenção de todas as informações decorrentes de sua saúde geral para investigar quais órgãos podem estar acometidos.

A THH permanece sub-reconhecida, levando a um atraso no diagnóstico e condições de risco de vida. A maioria dos pacientes tem uma expectativa de vida normal, mas cerca de 10% morrem de complicações³.

O abscesso cerebral recorrente, múltiplo e bilateral é uma das causas mais frequentes de THH. Tende a ocorrer na terceira para a quinta década e tem uma elevada mortalidade²⁰.

Bosi *et al*.²¹ demonstra mais complicações, como as telangiectasias gastrointestinais que estão presentes em

80% dos indivíduos afetados 3 e 23% têm malformações arteriovenosas cerebrais com um risco anual de ruptura e sangramento de 0,5%. Como resultado, os pacientes com THH têm um risco aumentado de sangramento com risco de vida e, conseqüentemente, têm uma contra-indicação relativa ou mesmo absoluta a Terapia Anticoagulante Oral (ACO).

Alicea-Guevara *et al.*²⁶, reitera que os médicos precisam estar cientes de etiologias raras e incomuns, como THH. É crucial reconhecer os sinais e sintomas da doença de Osler-Weber- Rendu e sua associação com MAVs pulmonares a fim de fornecer opções de manejo e tratamento adequados. Poucos tratamentos alternativos estão disponíveis para esta doença, no entanto, sem o devido reconhecimento e identificação por parte dos médicos, podem ocorrer morbidade e mortalidade significativas.

A THH presente na maioria em mulheres grávidas progride normalmente, embora haja riscos de complicações fatais para a mãe e o feto. Essas gestações devem ser consideradas de alto risco e as pacientes devem ser orientadas quanto às complicações. A maioria dos casos ocorre sem intercorrências, embora a taxa de mortalidade seja significativa, devido a

hemorragias de malformações arteriovenosas pulmonares, acidente vascular cerebral e infartos do miocárdio. A sobrevivência pode ser melhorada pelo reconhecimento prévio do estado da doença e pela presença de malformações arteriovenosas pulmonares³⁸.

Quanto ao tratamento da THH, as medicações com efeitos anti-fibrinolíticos, como ácido tranexâmico e ácido aminocapróico, que são bastante utilizadas como adjuvantes nos casos de sangramentos, geralmente usadas até que a causa do sangramento seja identificada e corrigida. Doses de 650 a 1300mg por dia de ácido tranexâmico ou de 500 a 2000mg por dia de ácido aminocapróico via oral são indicadas, quando não há contraindicações⁴⁵.

Recentemente, tem sido discutido o uso do Bevacizumabe (anticorpo monoclonal que bloqueia a ação do Fator de Crescimento Endotelial Vascular - VEGF) no tratamento de pacientes com THH que não respondem à terapia convencional⁴⁶. O uso desse anticorpo ainda necessita de maiores estudos, e tem como fator limitante o alto custo do tratamento⁴⁷.

CONCLUSÃO

É indispensável que a THH seja diagnosticada precocemente, o que viabilizará a investigação de

malformações pulmonares e do SNC associadas, prevenindo e evitando consequências drásticas.

Uma abordagem multidisciplinar garante ao paciente qualidade e aumento na expectativa de vida, para melhor compreensão e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS

- ASSIS, Â. M. de *et al.* **Alterações moleculares nos genes da Activina (Activin receptor-like kinase-1-ALK-1) e Endoglina (ENG) em Telangiectasia Hemorrágica Hereditária Tipo 1 e 2.** Tese doutorado (genética e biologia molecular) - Universidade Federal de Campinas, Campinas, 2007.
- GOULART, A. P. *et al.* Manuseio Anestésico de Paciente Portador de Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (Síndrome de Rendu-Osler-Weber). Relato de Caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 59, n. 1, p. 74-78, 2009.
- JUARES, A. J. C. *et al.* Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 74, n. 3, p. 452-457, 2008.
- NASCIMENTO, R. T. L. *et al.* Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (síndrome de Rendu-Osler-Weber). **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Ipatinga, v.10, n.3, p. 25-30, 2015.
- MOLINOS-CASTRO, S.; PESQUEIRA-FONTÁN, P. M.; DÍAZ-PEROMINGO, J. A. Telangiectasia hemorrágica hereditária: Tratamiento farmacológico. **Revista médica de Chile**, Santiago, v.137, n. 5, p. 695- 700, 2009.
- PINTO, E.; LOURENÇO, L.; COSTA, A. (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.
- VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; NETO, S. W. **Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.
- SAMPIERI, M. B. da S. *et al.* Telangiectasia hemorrágica hereditária: relato de caso. **Revista Odontológica UNESP**. Araraquara, v. 39, n. 6, p. 379-382, dez. 2010.
- ALBUQUERQUE, G. C. *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.
- SANTOS, J. W. A. 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.

PROVIDÊNCIA, R. *et al.* Telangiectasia Hereditária Hemorrágica: Causa Rara de Hipertensão Pulmonar? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 94-96, 2010.
- RIBEIRO, E.; OLIVEIRA, E.; BASTOS, I.; SEABRA, C. Telangiectasia hemorrágica hereditária: melhora dramática após terapêutica com talidomida. **Galícia Clínica**, Aveiro, v. 74, n. 1, p.36-38, 2012.
- DUNCAN, B.W.; KNEEBONE, J.M.; CHI, E.Y. *et al.* Uma análise

- histológica detalhada das malformações arteriovenosas pulmonares em crianças com cardiopatia congênita cianótica. **J Thorac Cardiovasc**, v.117, n.5, p.:931-938, 1999.
13. CHIN, C. J.; ROTENBERG, B. W.; WITTERICK, I. J. Epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an evidence based review of surgical management. **Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, v. 45, n. 1, p. 1-7, 2016.
 14. LACOUT, A. *et al.* VEGF alvo em pacientes com pulmão HHT: o papel do bevacizumab como uma possível alternativa à embolização. **Med Hypotheses**. v.78, n.5, p.:689-90, 2012.
 15. FUCHIZAKI, U. *et al.* Telangiectasia hemorrágica hereditária (doença de Rendu-Osler-Weber). **Lanceta**. p.:490-4, 2003.
 16. MAGER, J.J.; WESTERMANN, C.J. Valor da microscopia capilar no diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditária. **Arch Dermatol**. v.136, p.: 732-4, 2000.
 17. RIERA, R.; ABREU, M. M.; CICONELLI, R.M. Revisões sistemáticas e metanálises na reumatologia. **Rev Bras Reumatol**. v.46, n.1, p.: 8-1, 2006.
 18. BORNI, M. *et al.* A propos d'une présentation neurologique septique rare de la maladie de Rendu Osler Weber. **Rev Med Brux**, v. 40, p. 170-2, 2019.
 19. SEGURA, Ú. *et al.* Abscesso cerebral num doente com Rendu-Osler-Weber. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 13, n. 1, p. 57-60, 2015.
 20. BOSI, D. *et al.* Chiusura percutanea dell'auricola sinistra in paziente con fibrillazione atriale e malattia di Rendu-Osler-Weber. **Giornale Italiano di Cardiologia**, v. 20, n. 4, p. 36-39, 2019.
 21. LEITÃO, P. *et al.* Congestive cirrhosis in Osler-Weber-Rendu syndrome: A rare case report. **Radiology case reports**, v. 13, n. 1, p. 51-54, 2018.
 22. MOSQUERA-KLINGER, G. A.; GÁLVEZ-CÁRDENAS, K.; RUIZ, A. M. V. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia. **Revista colombiana de Gastroenterología**, v. 34, n. 2, p. 152-158, 2019.
 23. BABAKER, M. *et al.* Endovascular treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. **Swiss medical weekly**, v. 145, 2015.
 24. CAMUS, B.; JACQUERIE, P.; GILIS, F. La maladie de Rendu-Osler-Weber. Prise en charge d'une hémoptysie chez un patient gériatrique. **Rev Med Liège**. v. 70, n.7-8, p.: 367-370, 2015.
 25. ALICEA-GUEVARA, R. *et al.* Life-threatening hemoptysis: case of Osler-Weber-Rendu Syndrome. **Oxford medical case reports**, v. 2018, n. 3, p. 108, 2018.
 26. EJIRI, K., *et al.* Liver transplantation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary hypertension. **Pulmonary Circulation**, 2019.
 27. GUARNIERI, C. L. *et al.* Manejo odontológico da Síndrome de Rendu-Osler-Weber: relato de caso. **Revista**

da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas. São Paulo. Vol. 70, n. 3, p. 256-259, 2016.

28. ORTEGA-TORRES, A. *et al.* Mortalidad atribuida a telangiectasia hemorrágica hereditária y variabilidad geográfica en España (1981-2016). **Gaceta Sanitaria**, v. 34, p. 37-43, 2020.
31. ÁLVAREZ, D.; SILVA, C.; ARELLANO, J. Rendu Osler Weber Syndrome, a case report and review. **Revista Chilena de Dermatología**, v. 32, n. 3, 2018.
32. INZIRILLO, F.; DI MATTEO, M.; DELLA PONA, C. Rendu-Osler-Weber Syndrome With Big Pulmonary Arterio-Venous Malformation (Pavm) And Associated Foramen Ovale Patency (Fop). **International Journal of Medical Reviews and Case Reports**, v. 3, n. 7, p. 486-487, 2019.
33. BARBOSA, A. B. *et al.* Rendu-Osler-Weber syndrome: dermatological approach. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 90, p. 226-228, 2015.
34. VALENTE, M.; SOUSA, P. F.; FERNANDES, J. Severe hypoxemia due to intrapulmonary right-to-left shunt: AVM embolization through internal jugular access. **Porto Biomedical Journal**, v. 5, n. 1, 2020.
35. MARTÍNEZ, D. K. S. *et al.* Síndrome de Rendu Osler Weber en una adolescente en Colombia: reporte de un caso de autopsia. **Biosalud**, v. 17, n. 1, p. 83-89, 2018.
36. CARRANZA-VALVERDE, B.; PADILLA-CUADRA, J.-I.; CARBALLO-MADRIGAL, F. Síndrome Rendu Osler Weber asociado a Espondilodiscitis por Staphylococcus aureus. **Acta Médica Costarricense**, v. 58, n. 3, p. 129-132, 2016.
29. CHIEIRA, D. *et al.* Osler-Weber-Rendu syndrome: an anaesthetic challenge?. **Case Reports**, v. 2016, p. bcr2015213647, 2016.
30. ZORZI, M. R.; RAMBO, R. R. Relato de caso: Síndrome de Rendu-Osler-Weber. **Anais de Medicina**, 2017.
37. GONZÁLEZ ESCUDERO, M.; SOSA ESTÉBANEZ, M.; PÉREZ ACOSTA, N. D. Telangiectasia hemorrágica hereditaria en una gestante. **Medisan**, v. 22, n. 1, p. 65-70, 2018.
38. VALLEJO, J. F. C.; OLAYA, V. P. Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria Síndrome de Osler Weber Rendú y manejo con bevacizumab. **Acta Médica Colombiana**, v. 40, n. 1, p. 66-68, 2015.
39. GÓMEZ, M. A.; RUIZ, O. F.; OTERO, W. Telangiectasia hemorrágica hereditaria. Reporte de Caso. **Revista colombiana de Gastroenterología**, v. 30, n. 4, p. 469-473, 2015.
40. ALVAREZ, M. *et al.* Telangiectasia hemorrágica hereditária: A propósito de un caso clínico. **Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello**, v. 78, n. 1, p. 65-70, 2018.
41. AHUMADA, V. *et al.* Trasplante hepático por insuficiencia cardíaca secundaria a telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu Osler Weber. Caso clínico. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 6, p. 799-803, 2017.
42. FIGUEROA, E. *et al.* Tratamiento quirúrgico de la epistaxis en la enfermedad de Rendu Osler Weber. **Rev. Fed. Argent. Soc. Otorrinolaringol**, p. 52-57, 2017.

43. AYLA, D. K. S. M. E. G. *et al.* Síndrome De Rendu Osler Weber En Una Adolescente En Colombia. Reporte De Un Caso De Autopsia. **BioSalud**, 2018.
44. KRITHARIS, A.; AL-SAMKARI, H.; J KUTER, D. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. **Haematologica**, v. 103, n. 9, p. 1433-1443, 2018.
45. EPPERLA, N.; HOCKING, W. Blessing for the Bleeder: Bevacizumab in hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. **Clinical Medicine & Research**, v. 13, p. 32-35, 2015.
46. OU, G.; GALORPORT, C.; ENNS, R. Bevacizumab and gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. **World Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 8, n. 12, p. 792-795, 2016.