

ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento farmacológico das angiectasias gastrintestinais

Autores: T. Bana e Costa, M. Bispo, P. Barreiro, G. Couto, L. Matos

Serviço de Gastreenterologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal

RESUMO | As angiectasias são a principal causa de hemorragia digestiva média nos doentes idosos e a sua abordagem, se bem que facilitada pelo recurso à enteroscopia por cápsula e com mono/duplo balão, continua difícil quando a endoscopia, a cirurgia e/ou a angiografia são ineficazes ou impossíveis e/ou perante a presença de lesões múltiplas. O tratamento farmacológico é uma opção válida nestas situações. Neste artigo revê-se o papel dos fármacos mais estudados e porventura mais promissores no momento, nesta indicação: a terapêutica hormonal, o octreótido e a talidomida.

Palavras-chave: Angiectasias gastrintestinais, hemorragia digestiva média, terapêutica hormonal, octreótido, talidomida.

SUMMARY | *Angiodysplasias are the leading cause of small bowel bleeding in the elderly. Capsule endoscopy and single/double balloon enteroscopy made the diagnosis and treatment of bleeding angiodysplasias easier. Nevertheless, endoscopic treatment, surgery and angiography are impossible or unsuccessful in many instances, particularly when there are multiple intestinal angiodysplasia. In such cases, medical therapy is the only solution. The authors review the scientific evidence supporting the use of hormonal therapy, octreotide and thalidomide, the most studied and promising drugs until now in this setting.*

Keywords: *Gastrointestinal angiodysplasia, mid gastrointestinal bleeding, hormonal therapy, octreotide, thalidomide*

GE - J Port Gastreenterol 2009; 16: 149-153

Recebido para publicação: 26/05/2009

Aceite para publicação: 09/07/2009

INTRODUÇÃO

As angiectasias são as principais malformações vasculares estruturais do tubo digestivo, sendo a causa mais frequente de hemorragia digestiva com ponto de partida no intestino delgado (hemorragia digestiva média) em indivíduos com mais de 50 anos de idade ⁽¹⁾.

A sua patogénese não é clara, presumindo-se resultar de processo degenerativo, disfunção neuro-hormonal ou de complicação de uma doença de base, como a insuficiência renal crónica ou a estenose aórtica (Síndrome de Heyde) ⁽¹⁾.

O seu diagnóstico endoscópico pode ser difícil: porque se manifestam por hemorragia intermitente ou porque a anemia, a hipotensão e a sedo-analgésia as tornam mais subtis. Nas angiectasias do intestino delgado acresce a relativa inacessibilidade deste segmento do tubo digestivo à observação endoscópica, superada nos últimos anos pela introdução e generalização na prática clínica da enteroscopia por videocápsula (EVC) e com mono/duplo balão (EDB).

Hoje em dia, muitos defendem que a hemorragia digestiva oculta e obscura só devia ser como tal considerada após a investigação endoscópica apropriada do intestino delgado, com destaque para a EVC como exame de terceira linha, na maioria das situações, reservando a EDB para seu complemento diagnóstico e/ou terapêutico ⁽²⁻⁴⁾. Estas técnicas parecem ter acuidade semelhante ⁽⁵⁾.

O tratamento das angiectasias gastrintestinais visa a cessação da hemorragia associada, aguda ou crónica, e a prevenção da recorrência da hemorragia. Além da correcção da doença de base, quando aplicável, este tratamento passa pelo supor-

te transfusional e marcial e correcção das eventuais alterações da coagulação de base e/ou suspensão de terapêutica com aspirina, anticoagulantes e anti-inflamatórios não esteróides ^(1,2). O empenho do clínico em evitar a recorrência da hemorragia das angiectasias deve ser temperado pelo escasso conhecimento da história natural desta situação, embora se saiba que metade dos doentes pode nunca voltar a sangrar após um primeiro episódio ⁽²⁾.

As intervenções terapêuticas potencialmente mais eficazes são, no entanto, a endoscópica (sobretudo a coagulação com argon plasma) ⁽⁶⁾, a angiografia (sobretudo na hemorragia aguda, com recurso à embolização superselectiva) e a cirurgia, a escolher em função da forma de apresentação, localização das lesões e idade e comorbilidade do doente.

Quando estas intervenções não são possíveis, estão contra-indicadas ou foram ineficazes; quando a origem da hemorragia continua por esclarecer (presume-se que também aqui as lesões vasculares são as potencialmente implicadas) ou quando existem múltiplas angiectasias, o tratamento farmacológico é a única alternativa possível ^(2,7).

Vários fármacos têm sido relatados como tendo benefício no tratamento da hemorragia digestiva por angiectasias gastrintestinais, em geral divulgados na forma de casos clínicos, com o enviasamento próprio da publicação dos tratamentos bem sucedidos. Em muitas situações estes fármacos actuam apenas sobre os distúrbios de coagulação ou a vasoconstricção esplâncnica: beta-bloqueantes não selectivos, anti-fibrinolíticos (ácido aminocapróico e ácido tranexâmico), danazol, desmopressina, factor VIIa recombinante activado, multímero de elevado peso molecular do factor de von Willebrand e a eritropoietina ^(2,7).

Neste artigo revêem-se, no entanto, os três fármacos que maior destaque têm tido na literatura com esta indicação e/ou os mais promissores no momento: a terapêutica hormonal, o octreótido e a talidomida.

TERAPÊUTICA HORMONAL

A eficácia da associação de estrogénio-progestagénio

na prevenção da recidiva hemorrágica por angiectasias gastrintestinais continua a ser objecto de controvérsia ^(2,8). A sua utilização nas lesões vasculares foi inicialmente descrita em 8 doentes com doença de Rendu-Osler-Weber, onde demonstrou melhorar as lesões vasculares da mucosa nasal (em biópsias observadas ao microscópio electrónico) ⁽⁹⁾. Demonstrou-se ainda que reduzia o tempo de hemorragia em doentes com insuficiência renal crónica ⁽¹⁰⁾ e a hipermia e congestão da mucosa gástrica em animais com hipertensão portal ⁽¹¹⁾.

Apesar dos mecanismos de acção não estarem totalmente definidos, os efeitos propostos da terapêutica hormonal incluem: 1) a restituição da integridade do endotélio vascular; 2) um efeito pró-coagulante, diminuindo o tempo de hemorragia; 3) um efeito de estase na microcirculação mesentérica ^(9, 11, 12). Estes efeitos não são imediatos e parecem ser dependentes da dose diária de estrogénio (habitualmente, etinilestradiol 10 a 60 mcg /dia), tendo já sido sugerido um escalonamento progressivo da dose ⁽¹³⁾.

Obtiveram-se resultados discordantes nos estudos de eficácia desta terapêutica nesta indicação, apesar das diferenças significativas na metodologia usada nos vários estudos, com diferentes tipos de doentes, doses e formulações de estrogénios-prostagénios.

O único estudo prospectivo controlado que demonstrou eficácia da terapêutica hormonal foi realizado por Van Cutsem et al ⁽¹⁴⁾, onde se observou uma redução significativa das necessidades transfusionais num grupo de 9 doentes (5 dos quais com doença de Rendu-Osler-Weber) sob terapêutica hormonal durante um período de 6 meses. Vários estudos retrospectivos e prospectivos não controlados ^(13, 15-18) demonstraram a eficácia a longo-prazo da terapêutica hormonal em diferentes subgrupos de doentes com hemorragia crónica por angiectasias gastrintestinais, incluindo doentes com angiectasias isoladas do intestino delgado ⁽¹⁶⁾, com cirrose hepática ⁽¹⁷⁾ e com insuficiência renal crónica ⁽¹⁸⁾.

Esta eficácia foi primeiramente questionada por Lewis et al ⁽¹⁹⁾, num estudo de coorte não-aleatorizado, e colocada defini-

tivamente em dúvida por Junquera et al ⁽²⁰⁾, no maior estudo prospectivo, controlado e aleatorizado realizado até à data, incluindo 72 doentes não-cirróticos. Neste estudo, a terapêutica hormonal revelou ser ineficaz na prevenção da recidiva hemorrágica ou na diminuição das necessidades transfusionais: houve recidiva hemorrágica (ou recorrência de anemia ferropénica) em 39% dos doentes tratados versus 46% do grupo placebo, após um período de seguimento de 1 a 2 anos (diferença não significativa) ⁽²⁰⁾.

No entanto, são apontadas como importantes limitações deste estudo: 1) as baixas doses de etinilestradiol usadas (apenas 10 mcg/dia, dose bastante inferior à considerada eficaz noutros estudos) ⁽¹³⁾; 2) erros na análise e estratificação dos doentes (analisando indistintamente doentes com hemorragia aguda e crónica e não considerando isoladamente a hemorragia por angiectasias do intestino delgado) ⁽⁶⁾; e 3) a exclusão de doentes com angiectasias associadas a cirrose hepática e à doença de Rendu-Osler-Weber (subgrupos que poderão eventualmente beneficiar mais desta terapêutica) ⁽²⁾. Além disto, os doentes incluídos apresentavam em geral doença pouco grave e não receberam terapêutica endoscópica prévia ou concomitante ⁽²⁾. Assim, estes resultados desencorajadores poderão não ser aplicáveis a todos os doentes ^(2,8).

Falta então definir prospectivamente a eficácia da terapêutica hormonal nas angiectasias isoladas do intestino delgado, na doença de Rendu-Osler-Weber, nos doentes com insuficiência renal crónica e naqueles que fazem anticoagulação oral. Casos recentemente relatados reforçam efectivamente a possibilidade do maior benefício da hormonoterapia em doentes com insuficiência renal crónica ⁽²¹⁾ e doença de Rendu-Osler-Weber ⁽²²⁾.

Apesar da elevada incidência de efeitos adversos da terapêutica hormonal a longo-prazo (em quase metade dos doentes tratados) ⁽²⁰⁾, estes são maioritariamente ligeiros e bem tolerados: metrorragias, dislipidémia, ginecomastia e diminuição da libido nos homens. A sua utilização não parece aumentar o risco de eventos cardiovasculares graves ^(7, 20). O aumento do risco de trombose venosa, enfarte do miocárdio,

ou acidente vascular cerebral, reportado na década de 70^[23], associava-se provavelmente às elevadas doses de estrogénios usadas nesse período^[24].

Embora a hormonoterapia apresente um baixo custo e continue em aberto um possível maior benefício desta terapêutica em determinados subgrupos de doentes^[6], a eficácia e a segurança de outros agentes recentemente descritos poderão colocar a terapêutica hormonal em segunda linha ou como terapêutica adjuvante na maioria dos doentes^[7].

OCTREÓTIDO

O octreótido é um octapéptido sintético análogo à somatostatina com efeitos farmacológicos semelhantes, mas com uma duração de acção consideravelmente mais prolongada. Inibe a secreção de hormona de crescimento e de péptidos do sistema endócrino gastro-entero-pancreático. Postula-se que o octreótido reduz o fluxo sanguíneo no território esplâncnico, através da inibição de diferentes péptidos hormonais vasodilatadores. Demonstrou-se também que o octreótido tem efeitos anti-angiogénicos sob diferentes tecidos humanos^[25].

A utilidade clínica do octreótido no tratamento da hemorragia, aguda ou crónica, por angiectasias gastrintestinais, tem sido estudada em casos isolados^[26-28] e pequenas séries^[29-31], com resultados favoráveis. O papel do octreótido nesta condição continuará por definir enquanto não estiverem disponíveis estudos prospectivos com maior robustez científica^[7].

Num pequeno estudo retrospectivo, não controlado, envolvendo 17 doentes com história de hemorragia gastrointestinal recidivante por angiectasias, demonstrou-se que a administração de octreótido 0,1 mg tid durante 6 meses foi eficaz na paragem da hemorragia em 10 dos 17 casos^[29]. Todos os doentes tinham sido submetidos a tentativas prévias de tratamento endoscópico e/ou por angiografia sem sucesso.

Na maior série publicada até à data foram estudados 32 doentes não cirróticos com o diagnóstico de hemorragia secundária a angiectasias intestinais, durante um período de 1 a 2 anos^[30]. Neste estudo de coorte, com grupo de controlo, a posologia

utilizada de octreótido foi de 50 mcg bid. No grupo tratado a recorrência hemorrágica foi menor (23% versus 48%, $p=0,043$), bem como a necessidade de tratamento suplementar com ferro^[30].

Em qualquer dos estudos o octreótido foi bem tolerado, raramente associado a efeitos adversos significativos.

A necessidade de administrações subcutâneas diárias durante um período de tempo prolongado é uma desvantagem do tratamento com octreótido. Para obviar este inconveniente foi desenvolvida uma formulação de libertação prolongada: octreótido LAR^[32,33]. Requer apenas uma administração mensal intramuscular, mantendo o mesmo perfil de segurança e de eficácia que o octreótido convencional no tratamento da acromegalia e de tumores neuro-endócrinos^[32,33].

O octreótido LAR foi ensaiado no tratamento da hemorragia crónica secundária a angiectasias gastrintestinais num pequeno estudo retrospectivo^[34]. Foram incluídos 13 doentes tratados durante um ano com 10 mg mensais. Nove dos doentes (69%) não voltaram a necessitar de transfusões sanguíneas nem de ferro suplementar desde o início do tratamento até ao final do período de observação (12 a 60 meses)^[34].

Numa série mais pequena, relativa a 3 doentes, os autores descreveram uma diminuição significativa do número de internamentos e de transfusões sanguíneas e um aumento do valor médio de hemoglobina após o início do tratamento com 20 mg mensais de octreótido LAR (seguimento por 15-17 meses)^[35].

O principal inconveniente das formulações de libertação prolongada de octreótido é o seu custo elevado. Por outro lado, está por determinar qual a posologia mais adequada (10, 20 ou 30 mg) e a duração ideal do tratamento.

É indiscutível a necessidade de mais estudos relativos à eficácia do octreótido no tratamento da hemorragia por angiectasias intestinais. No entanto, os resultados disponíveis são encorajadores. Embora nunca se tenha demonstrado que o octreótido tenha o potencial de erradicar as angiectasias, parece ter um papel importante na redução dos episódios hemorrágicos e deve

ser considerado na abordagem terapêutica destes casos. A formulação de libertação prolongada poderá vir a ser uma mais-valia na prática clínica, pela comodidade e facilidade de utilização.

TALIDOMIDA

Inicialmente usada como sedativo e antiemético em grávidas, a talidomida foi o primeiro fármaco que demonstrou ter elevado risco teratogénico, motivo pelo qual foi retirado do mercado em 1962^[36]. Contudo, as suas acções imunomoduladora, anti-inflamatória e anti-angiogénica, levam a que este fármaco apresente um vasto potencial terapêutico. Já na década de noventa, foi aprovado para o tratamento da doença de Hansen, com aparente utilidade clínica em diversas outras patologias desde então^[37].

As angiectasias gastrintestinais parecem associar-se a níveis séricos aumentados de factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), sendo este facto apontado como um provável factor etiológico importante desta entidade^[38]. Elevadas concentrações de VEGF associam-se a um processo de angiogénese aberrante, com a formação de lesões angiectásicas com menor camada muscular, condicionando maior fragilidade vascular e tendência para a hemorragia^[7]. A talidomida inibe o VEGF, sendo este o racional para o seu uso nesta indicação^[38].

Recentemente, vários casos clínicos e pequenas séries de doentes relataram a eficácia da talidomida no tratamento da hemorragia associada às angiectasias gastrintestinais (quadro).

Para além da melhoria clínica, com diminuição ou paragem da hemorragia em vários dos casos relatados, Bauditz *et al*^[38] demonstraram, usando a EVC, a diminuição do número, tamanho e intensidade da coloração das angiectasias do intestino delgado com a administração de talidomida durante 3 meses. É de sublinhar ainda o efeito duradouro desta terapêutica na profilaxia da recidiva hemorrágica, mesmo após a sua suspensão^[38], possivelmente por interferir na patogénese das angiectasias.

A sua administração é por via oral, tendo sido utilizada neste contexto nas doses de 100 a 300 mg por dia. Poder-se-á proceder

QUADRO I | Séries e casos clínicos sobre tratamento das angiectasias gastrointestinais com talidomida

Doente (idade/sexo)	Local das angiectasias	Necessidade transfusional	Talidomida (dose/duração)	Resultado precoce	Resultado tardio (seguimento)	Ref.
3 doentes (2♂ e 1♀, média idades: 65 anos)	Intestino delgado	>14 a 200 UCE (em 12 a 42 meses)	100 mg por 4 meses	Todos pararam de sangrar após 2 semanas	Sem recidiva durante 22 a 33 meses de seguimento	(38)
3 doentes (2♂ e 1♀; média idades: 78 anos)	-	≥ 2 UCE/mês por mais de 3 meses	50-400 mg por 3-12 meses	2 pararam de sangrar às 2 e 12 semanas; 1 não respondeu	2 não recidivaram 6 meses após paragem da medicação	(39)
60 anos; ♀	Estômago e jejuno	8 UCE/semana (8 meses)	100-200 mg por 3 meses	Diminuiu a necessidade transfusional	Faleceu após 3 meses	(40)
80 anos; ♂	Duodeno e jejuno	35 UCE (4 meses)	100 mg por 11 meses	Parou de sangrar após 1 semana	Recidiva após suspensão da talidomida??	(41)
54 anos; ♀	Estômago até ao cólon	>130 UCE (15 meses)	50-150 mg por 6 meses	Parou de sangrar imediatamente	Sem recidiva durante os 6 meses	(42)
72 anos; ♂	Esófago até ao cólon	9 UCE/mês	100 mg (sem interrupção)	Diminuiu a necessidade transfusional para 2-3 UCE/ mês)	-	(43)

a um escalonamento da dose se necessário e se tolerado. Nos casos reportados registou-se uma baixa incidência de efeitos adversos, sendo a fadiga o mais prevalente ⁽⁷⁾. Contudo, a sua utilização noutras patologias deu-nos a conhecer outros efeitos adversos, entre os quais a obstipação, a neuropatia periférica (potencialmente irreversível) e o seu potencial teratogénico. Assim, está contraindicada a sua utilização em mulheres grávidas ou em idade fértil (se necessária, deverá ser utilizada com contraceção dupla) e em doentes com neuropatia periférica (se necessária, recomenda-se vigilância apertada da evolução da neuropatia durante o tratamento). A sua acção imunomoduladora, por diminuição dos níveis do TNF- α , restringe a sua utilização nos doentes infectados com o VIH. Estes doentes apresentam mais frequentemente reacções exantemáticas, febre e fenómenos de hipersensibilidade ⁽³⁶⁾.


A talidomida parece ser um fármaco promissor no tratamento das angiectasias gastrointestinais, embora deva ser invariavelmente utilizada com cautela. São necessários estudos de maior dimensão, prospectivos e controlados e com um seguimento mais prolongado dos doentes, de forma a apoiar a sua utilização nesta indicação.

CONCLUSÃO

As angiectasias são a principal causa de hemorragia digestiva média nos doentes idosos e a sua abordagem, se bem que facilitada pelo recurso à EVC e EDB, continua difícil quando a endoscopia, a cirurgia e/ou a angiografia são ineficazes ou impossíveis e/ou perante a presença de múltiplas lesões.

O tratamento farmacológico é uma opção válida nestas situações. Os estudos com a terapêutica hormonal, nitidamente sub-óptimos mas ainda assim os melhores neste contexto, têm produzido resultados contra-

ditórios. No entanto, não se pode excluir o seu benefício em subgrupos de doentes, como aqueles com doença de Rendu-Osler-Weber e insuficiência renal crónica.

A utilização do octreótido, sobretudo da mais cómoda formulação LAR, e da talidomida, única com o potencial teórico de erradicar as angiectasias, é promissora e relativamente segura, mas continua a ser suportada por poucos estudos, na maioria casos clínicos, com curtos períodos de seguimento. Faltam estudos prospectivos, comparativos, controlados e aleatorizados, testando inclusivamente associações de fármacos, mas todos temos a experiência da dificuldade do tratamento de alguns doentes com hemorragia persistente por angiectasias gastrointestinais e estes fármacos são as primeiras armas potencialmente úteis nesta situação. 

Correspondência

Dr. Tiago Bana e Costa

Serviço de Gastrenterologia

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

(Hospital de Egas Moniz)

Rua da Junqueira 126

1349-019 Lisboa

Telefone: 213 624 139

E-mail: tiagocosta@netcabo.pt



VOL 16 | Julho/Agosto

Bibliografia

1-Regula J. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22:313-328.

2-Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-1717.

3-Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts: consensus statements for small-bowel capsule endoscopy 2006/2007. *Endoscopy* 2007; 39:895-909.

4-Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy* 2006; 38:73-75.

- 5-Pasha SF, Leighton JA, Das A, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:671-676.
- 6-Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:58-63.
- 7-Molina Infante J, Pérez Gallardo B, Fernández Bermejo M. Update on medical therapy for obscure gastrointestinal haemorrhage. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99:457-462.
- 8-Madanick RD, Barkin JS. Hormonal therapy in angiodysplasia: should we completely abandon its use? *Gastroenterology* 2002; 123:2156; author reply 2156-7.
- 9-Menefee MG, Flessa HC, Glueck HL, Hogg SP. Hereditary hemorrhagic telangiectasia [Osler-Weber-Rendu disease]. An electron microscopic study of the vascular lesions before and after therapy with hormones. *Arch Otolaryngol* 1975; 101:246-51.
- 10-Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG. Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 1984; 2:887-90.
- 11-Panés J, Casadevall M, Fernández M, Piqué JM, Bosch J, Casamitjana R, et al. Gastric microcirculatory changes of portal-hypertensive rats can be attenuated by long-term estrogen-progestagen treatment. *Hepatology* 1994; 20:1261-70.
- 12-Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88:807-18.
- 13-Van Cutsem E, Rutgeerts P, Coremans G, Vantrappen G. Dose-response study of hormonal therapy in bleeding gastrointestinal vascular malformations [abstr]. *Gastroenterology* 1993; 104:A286.
- 14-Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 335:953-5.
- 15-Junquera F, Santos J, Saperas E, Armengol JR, Malagelada JR. Estrogen and progestagen treatment in digestive hemorrhage caused by vascular malformations. *Gastroenterol Hepatol* 1995; 18:61-5.
- 16-Barkin JS, Ross BS. Medical therapy for chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1250-4.
- 17-Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Feryves D, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2909-11.
- 18-Manzanera MJ, Gutiérrez E, Domínguez-Gil B, García JA, González E, Praga M. Digestive haemorrhage due to angiodysplasia in dialysis patients. Treatment with conjugated estrogens. *Nefrología* 2005; 25:412-5.
- 19-Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Waye JD. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992; 15:99-103.
- 20-Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, et al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology*. 2001; 121:1073-9.
- 21-Velasco FJ, Ramos A, Peixe B, Açucena F, Sousa D, Guerreiro H, et al. Resposta à hormonoterapia em doente com hemorragia por angioectasias do intestino delgado diagnosticadas por cápsula endoscópica. *GE - J Port Gastrenterol* 2008; 15:110-13.
- 22-Leite S, Cotter J/Velasco FJ. Carta ao Editor/Resposta do Autor. *GE - J Port Gastrenterol* 2009; 16:35-36.
- 23-Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979; 242:1150-4.
- 24-Buring JE. Low-dose oral contraceptives and stroke. *N Engl J Med* 1996; 335:53-4.
- 25-Scarpignato C. Octreotide: from basic science to clinical medicine. *Karger Prog Basic Clin Pharmacol* 1996; 10.
- 26-Blich M, Fruchter O, Edelstein S, Edoute Y. Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterology* 2003; 38:81-3.
- 27-Torsoli A, Annibale B, Viscardi A. Treatment of bleeding due to diffuse angiodysplasia of the small intestine with somatostatin analogue. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3:785-7.
- 28-Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M. Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1424-7.
- 29-Nardode G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1429-1436.
- 30-Junquera F, Saperas E, Videl S, Feu F, Vilaseca J, Armengol J, Bordas J, Pique J, Malagelada J. Long term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:254-260.
- 31-Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasias in two patients with von Willebrand's disease. *Br J Hematol* 2000; 108:524-7.
- 32-McKeage K, Cheer S, Waqstaff AJ. Octreotide long-acting release (LAR). A review of its use in the management of acromegaly. *Drugs* 2003; 63:2473-99.
- 33-Anthony LB. Long acting formulations of somatostatin analogues. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:S216-8.
- 34-Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco M, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:935-942.
- 35-Orsi P, Guatti-Zuliani C, Okolicsanyi L. Long-acting octreotide is effective in controlling rebleeding angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Digest Liver Dis* 2001; 33:330-4.
- 36-Bernstein J. Thalidomide. *Clin Toxicol Rev* 1999; 21.
- 37-Matthews S, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther* 2003; 25:342-395.
- 38-Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, et al. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut* 2004; 53:609-612.
- 39-Dabak V, Kuriakose P, Kamboj G, et al. A pilot study of thalidomide in recurrent GI bleeding due to angiodysplasias. *Dig Dis Sci* 2007; 53:1632-1635.
- 40-Shurafa M, Kamboj G. Thalidomide for the treatment of bleeding angiodysplasias. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:221-222.
- 41-Heidt J, Langers A, Van Der Meer F, et al. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Nether J Med* 2006; 64:425-428.
- 42-Hirri H, Green P, Lindsay J. Von Willbrand's disease and angiodysplasia treated with thalidomide. *Hemophilia* 2006; 12:285-286.
- 43-Alberto S, Felix J. Thalidomide for the treatment of severe intestinal bleeding. *Endoscopy* 2008; 40:788.