

RICARDO ANUAR DIB

**Avaliação de sintomas e lesões esôfago-gastroduodenais
secundários ao uso de antiinflamatórios**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez

**SÃO PAULO
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dib, Ricardo Anuar

Avaliação de sintomas e lesões esôfago-gastroduodenais secundários ao uso de antiinflamatórios / Ricardo Anuar Dib. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Tomás Navarro Rodriguez.

Descritores: 1.Anti-inflamatórios não esteróides/administração & dosagem 2.Anti-inflamatórios não esteróides/antagonistas & inibidores 3.Anti-inflamatórios não esteróides/efeitos adversos 4.Anti-inflamatórios não esteróides/farmacologia 5.Anti-inflamatórios não esteróides/uso terapêutico 6.Esôfago/efeitos de drogas 7.Esôfago/lesões 8.Estômago/efeitos de drogas 9.Estômago/lesões 10.Duodeno/lesões 11.Duodeno/efeitos de drogas 12. Estudos multicêntricos como assunto

USP/FM/DBD-216/13

Dedico esta tese:

ao meu amado pai Anuar e meu querido irmão Eco,
que deixaram saudades eterna.

“Eu vou para Deus, mas não esquecerei aqueles a quem amei na Terra”.
(Santo Agostinho)

A minha adorada mãe Dinorah, pela coragem em viver.

A minha esposa Marisa, pela cumplicidade e apoio por todos esses anos.

Aos meus amados filhos, Bruna e Gabriel, que são a razão de tudo.

A minha querida família:

Semia, Valderez, Daniel e Rafael, fonte da nossa união.

Adail, Vilma, Adriana, Rafael, Marcelo, Mária, Juliana, Filipe,
José Luiz, Valéria, Pedro, Lila e Clarice, pelo carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Tomas Novarro Rodriguez, pela oportunidade, pela valiosa colaboração na orientação, dedicação e na finalização deste estudo. Meus sinceros agradecimentos pela confiança, força e apoio.

Ao Prof. Dr. Decio Chinzon, meu estimado amigo, responsável e mentor desta conquista.

Aos Professores da banca de qualificação de mestrado, Prof. Dr. Jaime Natan Eisig e Prof. Dr. Ricardo Correa Barbuti, pelas contribuições assertivas para a consecução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP pelas condições oferecidas para desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas do Serviço de Motilidade Digestiva da FMUSP, Claudio, Christiane, Dr. Adelmo, Dra. Debora, Dr. Frederico, Dr. Luiz Henrique, Dr. Jose da Penha, Dra. Lucia, Dr. Rimon e Dra. Vanise.

A equipe de apoio do Serviço da Gastroenterologia Clínica da FMUSP, Dr. Alberto Farias, Dra. Ana Cristina, Dr. Claudio Hashimoto, Renato, Claudia, Fatima, Ednalva, Sonia e Sergio, pela colaboração e cordialidade.

As secretárias do setor da Pós Graduação, Vilma e Fabiana, pela ajuda e presteza sempre que solicitadas.

As demais pessoas que direta ou indiretamente colaboraram na finalização deste trabalho, Valquíria Dias, Vania Vieira, Nilda, e especialmente minha querida “irmã” Sandra Birger Romani.

Aos meus estimados e “especiais irmãos e irmãs” que durante muitos anos temos convivido juntos, todos os momentos de nossas vidas, agradeço e divido com vocês esta conquista.

A todos os pacientes que se disponibilizaram e cooperaram para conseguirmos os resultados deste trabalho.

Por fim, agradeço meu único mestre, Jesus, que sempre esteve ao meu lado, iluminando meu caminho, me conduzindo e me erguendo nos momentos de fraqueza.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	xii
Resumo.....	xi
Summary.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo primário.....	8
2.2 Objetivo secundário.....	8
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	9
3.1 Delineamento do Estudo e População Alvo.....	10
3.2 Critérios de Inclusão.....	11
3.3 Critérios de Exclusão.....	11
4 RESULTADOS.....	12
5 DISCUSSÃO.....	18
6 CONCLUSÃO.....	24
7 ANEXOS.....	26
8 REFERÊNCIAS.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatórios Não-Esteróides
AAS	Ácido Acetil Salicílico
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HP	<i>Helicobater pylori</i>
HD	Hipótese Diagnóstica
HDA	Hemorragia Digestiva Alta
IBP	Inibidor da Bomba de Prótons
LENAD	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
NAINEs	Não Antiinflamatórios Não-Esteróides
NS	Diferença Estatisticamente Não Significativa
NSAID	<i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drug</i>
vs	<i>Versus</i>

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos.....	13
Tabela 2	AINEs mais utilizados.....	14
Tabela 3	Sintomas e sinais mais comumente relatados.....	15
Tabela 4	Lesões erosivas no esôfago, estômago e duodeno.....	15
Tabela 5	Lesões ulceradas no estômago e duodeno.....	16
Tabela 6	Sangramento digestivo ao exame de endoscopia digestiva alta.....	16

RESUMO

RESUMO

Dib RA. *Avaliação de sintomas e lesões esôfago-gastroduodenais secundários ao uso de antiinflamatórios* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013. p. 37.

Introdução: Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo a aspirina, são drogas largamente utilizadas para tratamento das doenças inflamatórias e da dor, e que podem causar efeitos colaterais sérios, causando considerável morbidade e mortalidade, relacionadas à doença ulcerosa, duodenal e gástrica, particularmente ao sangramento gastrointestinal. O risco relativo global de complicações gastroduodenais é de três a dez vezes, maior nos usuários de AINEs, quando comparado com indivíduos saudáveis. Cerca de 25% dos usuários crônicos dos antiinflamatórios não esteróides (AINEs) deverão desenvolver doença ulcerosa, e de 2 a 4% deverão apresentar sangramento ou perfuração. Mais de 17.000.000 de norte americanos utilizam vários tipos de drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs) diariamente e que provocam mais de 100.000 hospitalizações e cerca de 7000 a 10.000 mortes por ano nos Estados Unidos da América do Norte, fazendo desta família de drogas uma das mais comumente usadas em todo planeta. Cerca de 50% das lesões observadas em endoscopias de controle, ocorrem sem que o paciente tenha qualquer tipo de sintoma. Acredita-se que houve recrudescimento da prevalência de lesões digestivas pela substituição dos antiinflamatórios COX-2 pelos antiinflamatórios tradicionais, principalmente pela ausência de cuidados na prevenção deste tipo de ocorrência, em populações consideradas de risco.

Objetivos: a) avaliar a prevalência de lesões e complicações digestivas secundárias ao uso de AINEs; b) qual é o perfil clínico deste paciente atendido em razão de queixas digestivas e a relação destas com os achados endoscópicos. **Materiais e métodos:** estudo aberto, prospectivo, multicêntrico avaliando consecutivamente 1.231 pacientes submetidos a exame de endoscopia digestiva alta em virtude de queixas digestivas, única ou associadas, como: 1) pirose; 2) dor epigástrica; 3) dor abdominal; 4) náusea; 5) vômito. Antes da realização do exame de endoscopia digestiva alta, os pacientes respondiam a questionário cujo objetivo era avaliar o início e o tipo de queixa clínica, o uso de medicamentos e possíveis complicações associadas como sangramento digestivo. Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos com idade mínima de 18 anos e que tivessem sintomas prévios iniciados, no máximo, há 14 dias antes da realização do exame de endoscopia digestiva alta. Os critérios de exclusão foram os de pacientes que se recusaram a participar do estudo e/ou de assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os incapazes de responder ao questionário, os com idade inferior aos 18 anos, os pacientes que já haviam realizado cirurgia gástrica e pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. **Resultados:** Foram avaliados 1.213 pacientes de 18 a 82 anos sendo que 65% destes eram do sexo feminino, 13,1% eram fumantes e

15,6% referiam ingestão de bebidas alcoólicas. A utilização de AINEs foi mais frequente no sexo feminino, porém número de complicações foi maior nos pacientes do sexo masculino (sangramentos foi duas vezes maior; $p=0,045$ e a ocorrência de úlcera quase 1,5 vezes maior; $p=0,041$). Os principais sinais e sintomas relatados foram epigastralgia e pirose (67% e 62%, respectivamente). Os 1.213 pacientes foram alocados em dois grupos: Grupo I – AINE composto por 228 (18,8%) e o Grupo II – Não AINEs (NAINEs) por 985 (81,2%) pacientes.. O exame de endoscopia digestiva alta foi normal em 3,9% dos pacientes do grupo I e em 10,7% dos do grupo II ($p < 0,001$). A probabilidade de um paciente que não utiliza AINE ter endoscopia digestiva alta normal é 2,5 vezes maior quando comparado aos que utilizaram AINEs ($p=0,001$). As presenças de lesões erosivas ou ulceradas no estômago e duodeno também foram mais frequentes nos pacientes do Grupo I quando comparado aos do Grupo II. Observa-se que é maior a incidência de lesões, tanto erosivas quanto ulceradas no estômago quando comparadas ao duodeno (erosões: 49,12% vs 13,60 respectivamente, $p=0,001$; úlceras: 14,04% vs 11,84% respectivamente, $p=0,05$). O risco de hemorragia digestiva, 12 vezes maior (6,14% vs 0,51%) nos pacientes que fizeram uso de AINEs sendo o estômago o sítio de maior prevalência de sangramento. Não se observou diferença estatística quando analisada a presença de esofagite erosiva nos dois grupos. **Conclusões:** Evidenciamos frequência maior de úlcera gástrica, úlcera duodenal e sangramento digestivo nos pacientes que utilizaram AINEs. Não foram encontradas relações entre os achados endoscópicos e os sintomas dispépticos. Não observamos influência dos AINEs no aparecimento de esofagite erosiva.

Descritores: Anti-inflamatórios não esteróides/administração & dosagem; Anti-inflamatórios não esteróides/antagonistas & inibidores; Anti-inflamatórios não esteróides/efeitos adversos; Anti-inflamatórios não esteróides/farmacologia; Anti-inflamatórios não esteróides/uso terapêutico; Esôfago/efeitos de drogas; Esôfago/lesões; Estômago/efeitos de drogas; Estômago/lesões; Duodeno/lesões; Duodeno/efeitos de drogas; Estudos multicêntricos como assunto.

SUMMARY

SUMMARY

Dib RA. *Evaluation of symptoms and esophageal-gastroduodenal lesions, secondary to the use of anti-inflammatory drugs* [thesis]. São Paulo: School of Medicine of the University of São Paulo; 2013. p. 37.

Introduction: The non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), including aspirin, are drugs widely used in the treatment of inflammatory diseases and pain. This use may cause serious side-effects, leading to considerable morbidity and mortality related to ulcer, duodenal and gastric disease, especially gastrointestinal bleeding. The overall relative risk of gastroduodenal complications is three to ten times higher in users of NSAID, compared to healthy individuals. Around 25% of the chronic users of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) will develop ulcer disease, and 2 to 4% will present bleeding or perforation. More than 17,000,000 North Americans use several kinds of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on a daily basis. This causes more than 100,000 hospitalizations and from 7,000 to 10,000 deaths every year in the USA, which makes this drug one of the most commonly used on the planet. About 50% of the lesions observed in endoscopies occur without any kind of symptom. It is believed that there was an increase in the prevalence of digestive lesions due to the replacement of COX-2 anti-inflammatory drugs with traditional anti-inflammatory drugs, especially because of the lack of preventive care of this kind of occurrence in at-risk populations. **Goals:** a) Evaluate the prevalence of lesions and digestive complications, secondary to the use of NSAID; b) Evaluate the clinical profile of the patient seen for digestive complaints and the relation of these complaints with the endoscopic findings. **Materials and Methods:** Prospective, multi-centric, open study, evaluating consecutively 1,231 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy exam due to digestive complaints in isolation or associated, such as: 1) pyrosis; 2) epigastric pain; 3) abdominal pain; 4) nausea; 5) vomiting. Before performing the exam of upper gastrointestinal endoscopy, patients answered a questionnaire whose goal was to evaluate the onset and kind of clinical complaint, the use of medication and possible complications associated to digestive bleeding. The inclusion criteria were: Patients of both sexes with the minimum age of 18 and whose symptoms had begun up to 14 days before undergoing the upper gastrointestinal endoscopy. Exclusion criteria: patients who refused to participate in the study and/ or who refused to sign the Informed Consent Term, the ones who were unable to respond to the questionnaire, the ones who were under 18 years old, patients who had undergone a previous gastric surgery and patients with kidney or hepatic failure. **Results:** 1,213 patients with ages ranging from 18-82 were evaluated, 65% of which were female and 13,1% were smokers,

15,6% mentioned they ingested alcoholic beverages. The use of NSAID was more frequent among females. However, the number of complications was higher among males (bleeding occurred twice as much; $p=0,045$ and the occurrence of ulcer was almost 1,5 times higher; $p=0,041$). The main signs and symptoms reported were epigastralgia and pyrosis (67% and 62%). The 1,213 patients were divided into two groups: Group I- NSAID, made up by 228 (18,8%) and Group II- Non NSAID, made up by 985 patients (81,2%). The upper gastrointestinal endoscopy was normal in 3,9% of the patients in Group I and in 10,7% of the patients in Group II ($p<0,001$). A patient who does not use NSAID will be 2,5 times more likely to have normal upper gastrointestinal endoscopy than the one who used NSAID ($p=0,001$). The presence of erosive or ulcer lesions in the stomach and duodenum was more frequent in Group I patients when compared to those of Group II. It is observed that the incidence of lesions in the stomach, both erosive and ulcer is higher when compared to the duodenum (erosions: 49,12% vs. 13,60, $p=0,001$; ulcers: 14,04% vs. 11,84, $p=0,05$). The risk of digestive bleeding is 12 times higher (6,14% vs. 0,51%) in patients who used NSAID, and the stomach is the site with higher prevalence of bleeding. No statistic difference was observed when the presence of erosive esophagitis in both groups was analyzed. **Conclusions:** We observed that the frequency of gastric ulcer, duodenal ulcer and digestive bleeding was higher in patients who used NSAID. Relations between the endoscopic findings and the dyspeptic symptoms were not found. The influence of NSAIDs on the appearance of erosive esophagitis was not observed.

Descriptors: Anti-inflammatory agents/administration & dosage; Anti-inflammatory agents/antagonists & inhibitors; Anti-inflammatory drugs/adverse effects; Anti-inflammatory drugs/pharmacology; Anti-inflammatory drugs/therapeutic use; Esophagus/effects drugs; Esophagus/injuries; Stomach/drug effects; Stomach/injuries; Duodenum/injuries; Duodenum/drug effects; Multicenter studies as a subject.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), incluindo o ácido acetil salicílico (AAS), são medicamentos amplamente utilizados no mundo para o tratamento da dor, inflamação e hipertermia (Hawkey CJ, 2000). Prescritos por médicos e adquiridos por consumidores no balcão das farmácias, estima-se que milhões de pessoas utilizem estas drogas diariamente (Paulose-Ram et al., 2005). Além de utilizada no controle da dor, o AAS é também utilizado para “cardioproteção” (*Antithrombotic Trialists' Collaboration*, 2002).

Eventos adversos, que vão desde dispepsia até complicações como sangramento digestivo alto ou baixo, perfuração e obstrução, têm sido atribuídos ao uso de AINEs ou AAS (Soylu et al., 2008; Sostres et al., 2010). Cerca de 25 % dos usuários crônicos de AINEs irão desenvolver úlcera péptica e entre 2 - 4% sangrar ou perfurar. As complicações digestivas secundárias à utilização dos AINEs são responsáveis por mais de 100.000 internações anualmente nos Estados Unidos e entre 7.000 e 10.000 óbitos, principalmente em pacientes considerados de alto risco para complicações (Singh G & Rosen Ramey D, 1998).

Os AINEs provocam lesão na mucosa gastroduodenal causando aumento de 5 a 6 vezes de risco de sangramento gastrointestinal com mortalidade em torno de 12% em cada episódio de sangramento (Scarpignato et al., 2010), gerando alto custo para sociedade e todo sistema

de saúde. Desencadeiam essas lesões por dois mecanismos básicos: mecanismo sistêmico e tópico.

No mecanismo sistêmico, há enfraquecimento dos fatores defensivos da mucosa por inibição da cicloxigenase (COX), enzima essencial para produção de prostaglandinas (Vane JR, 1971; Gudis K & Sakamoto C et al., 2005; Konturek et al., 2004).

No mecanismo tópico há efeito tóxico direto à mucosa por aumento da permeabilidade celular, inibição do transporte iônico e da fosforilação oxidativa. Ambos os mecanismos reduzem as propriedades defensivas da mucosa, expondo-a ao efeito deletério do ácido. Assim, os mecanismos agressivos (ácido, pepsina e sais biliares) sobrepujam os defensivos (muco, bicarbonato, fosfolipídios).

Identifica-se dois tipos de cicloxigenases: cicloxigenase COX-1, presente em todos os tecidos e responsável pela produção de prostaglandinas, e cicloxigenase COX-2, sintetizada na presença de inflamação (Conaghan PG, 2012; Suleyman et al., 2008).

A partir de descobertas que rotulavam a COX-1 como fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária e COX-2 ou indutiva, a qual surgia apenas em situação de trauma tissular, inflamação, etc. (Sinha et al., 2013; Emery et al., 1999; Hawkey CJ & Yeomans N, 1998). Surgiu a idéia de que inibidores específicos da COX-2 impediriam o processo inflamatório sem os efeitos colaterais indesejáveis, principalmente distúrbios gastrintestinais,

advindos do bloqueio inespecífico da COX (Emery et al., 1999; Hawkey CJ & Yeomans N, 1998).

A grande maioria dos AINES inibe ambas as cicloxigenases, diminuindo a inflamação, porém reduzindo também a produção de prostaglandinas, reduzindo assim os mecanismos de defesa da mucosa gastroduodenal. Inibidores seletivos da COX-2 têm sido referidos como drogas com efeitos deletérios menores, pois fariam inibição apenas do sítio inflamatório, mantendo a síntese de prostaglandinas. Diversos trabalhos têm demonstrado índices inferiores de lesões digestivas em pacientes que utilizaram inibidores seletivos de COX-2 (Rostom et al., 2007).

Os inibidores específicos COX-2 constituem uma alternativa para AINEs tradicionais por apresentar menos complicações gastrointestinais graves. No entanto, a retirada de alguns COX-2 seletivos do mercado, sobretudo por razões de segurança cardiovascular diminuiu sua utilização e vem chamando atenção para a possibilidade de incremento das complicações digestivas e mudança no padrão de prescrição dos reumatologistas que evidenciaram decréscimo de quase 30% na prescrição dos COX-2 específicos, com conseqüente aumento da prescrição dos AINEs tradicionais (Greenberg et al., 2009). O que se evidenciou neste estudo é que a administração concomitante de medicamentos gastroprotetores também diminuiu inclusive em pacientes considerados de alto risco onde, administração de inibidores de secreção ácida é recomendada em todos os consensos (Greenberg et al., 2009).

Dentre os fatores considerados de risco independentes para o desenvolvimento de lesões gastroduodenais, o *Helicobacter pylori* (HP) e AINEs/AAS, quando associados exibem sinergismo, ampliando significativamente a probabilidade de ocorrência das mesmas, principalmente naqueles pacientes considerados de risco para o desenvolvimento de lesões do trato digestivo superior (Huang et al., 2002; Lai et al., 2002).

Foram considerados pacientes de risco: pacientes com história prévia de úlcera péptica (complicada ou não); pacientes em uso de AINEs associado a derivados salicílicos; pacientes em uso de AINEs associado a anticoagulantes ou corticosteróides e pacientes acima de 60 anos (Laine L, 2001; Laine et al. 2010).

O uso de AINEs em baixas-dose, mais especificamente a aspirina, tem aumentado no mundo devido ao envelhecimento da população em países desenvolvidos como no Japão e Estados Unidos da América (EUA) (Okanobu et al., 2012) e estima-se que mais de 20% da população americana deverá ter mais de 65 anos de idade e aproximadamente 20 milhões de indivíduos deverão ter mais de 85 anos de idade (Greenwald DA, 2004). Diante desse cenário, complicações do trato gastrointestinal causadas pelo uso de AINEs pode ser fator preocupante em pacientes com alterações primárias como nos pacientes idosos (Laine, 2001).

Na década de 90, foi realizado estudo em nosso meio, avaliando a prevalência de sintomas clínicos e lesões digestivas em pacientes que fizeram uso de AINE (Chinzon et al., 2000). Os resultados evidenciaram

significativa prevalência tanto de sintomas como de lesões. Após 10 anos, e em razão destes acontecimentos, consideramos importante reavaliar a atual prevalência das lesões AINEs induzidas em nosso meio.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a prevalência de sintomas, lesões e complicações digestivas secundárias ao uso de AINEs e a relação destas queixas com os achados evidenciados ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA).

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a prevalência de lesões e complicações digestivas ao exame de endoscopia digestiva alta secundária ao uso de AINEs.

2.2 Objetivo Secundário

Avaliar o perfil clínico do paciente atendido em razão de queixas digestivas e a relação destas com as alterações evidenciadas ao exame de EDA.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo e População Alvo

Estudo transversal e multicêntrico onde foram avaliados 1.213 pacientes de ambos os sexos com idade variando entre 18 e 82 anos, submetidos a exame de endoscopia digestiva alta por queixas digestivas como: pirose, epigastralgia, náusea, dor abdominal, vômito ou presença de sangramento digestivo (hematêmese e/ou melena). Previamente à realização do exame de endoscopia digestiva alta os pacientes responderam a questionário (Anexo A) direcionado para o tipo de sintoma, uso e tipo de medicamentos e hábitos de vida.

Os dados foram compilados e analisados pelo o programa Epi-Info. Para análises de proporções utilizou-se o teste exato de Fisher, bi caudado e para as análises de correlação foi calculado o coeficiente de correlação r^2 . Foi considerada em todas as análises uma possibilidade de erro tipo I de 5%, como determinante de significância estatística.

O Projeto de Tese de Doutorado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em sessão de 19 de maio de 2010, com o número de Protocolo 040/10 (Anexo B) e os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

3.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão utilizados para a elaboração desta tese foram:

- a) Pacientes de ambos os sexos;
- b) Idade mínima de 18 anos;
- c) Pacientes com sintomas prévios iniciados, no máximo, há 14 dias antes da realização do exame de endoscopia digestiva alta.

3.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão utilizados para a elaboração desta tese foram:

- a) Pacientes que se recusaram a participar do estudo e/ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- b) Pacientes incapazes de responder ao questionário;
- c) Pacientes com idade inferior a 18 anos;
- d) Pacientes que tenham realizado cirurgia gástrica;
- e) Pacientes portadores de Insuficiência renal ou hepática.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período estipulado de agosto a outubro de 2009, 1.213 pacientes foram avaliados e os resultados obtidos foram inseridos na base de dados. A idade variou de 18 a 82 anos sendo que 25,8% dos pacientes tinham idade maior ou igual há 60 anos. Dos pacientes avaliados 771 (65%) eram do sexo feminino, 13,1% eram fumantes e 15,6% referiam uso de bebidas alcoólicas com frequência maior do que três vezes na semana.

Os dados demográficos, hábitos e distribuição por faixa etária encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos

	N	%
Sexo Feminino	771	65
Idade (anos)		
18 a 30	219	18,2
31 a 40	204	17,1
41 a 50	207	17,3
51 a 60	258	21,5
61 a 70	172	14,3
71 ou mais	138	11,5
Fumantes	160	13,1
Uso de álcool	190	15,6

Embora a utilização de AINEs tenha sido mais frequente no sexo feminino, observou-se maior número de complicações nos pacientes do sexo masculino: a proporção de sangramentos foi duas vezes maior (2,5% X

1%; $p=0,045$) e a ocorrência de úlcera quase 1,5 vezes maior (12% x 8,5%; $p=0,041$).

Os 1.213 pacientes conforme tinham utilizado ou não AINE foram alocados em dois grupos: Grupo I – AINE composto por 228 (18,8%) e o Grupo II – Não Antiinflamatórios Não-Esteróides (NAINEs) por 985 (81,2%) pacientes.

O Grupo I (os pacientes que utilizaram AINE) foi composto de 228 pacientes (18,8%). Destes, 223 (97,8%) pacientes fizeram uso de AINEs tradicionais e cinco pacientes (2,2%) referiram uso de inibidor específico da COX-2. Dos AINEs tradicionais os mais utilizados foram o ácido acetil salicílico (AAS), diclofenaco sódico, diclofenaco potássico e nimesulida. Esses quatro AINEs tradicionais foram utilizados por 148 pacientes e corresponderam a 65% de todos os AINEs utilizados (Tabela 2).

Tabela 2 – AINEs mais utilizados

AINEs mais utilizados	N	%
AAS	89	39
Diclofenaco sódico	30	13,2
Diclofenaco potássico	18	7,9
Nimesulida	11	4,9
Inibidores da COX 2	05	2,2

Os principais sinais e sintomas relatados foram epigastralgia e pirose (67% e 62%, respectivamente). Não houve diferença nas queixas clínicas entre os pacientes do grupo I e II (Tabela 3).

Tabela 3 – Sintomas e sinais mais comumente relatados

Sintomas/ sinais	Total
Pirose	752 (62%)
Epigastralgia	807 (67%)
Náuseas	421 (35%)
Vômitos	337 (28%)
Plenitude gástrica	505 (42%)
Hemorragia digestiva alta (melena ou hematêmese)	082 (7%)

O exame de endoscopia digestiva alta foi normal em nove pacientes (3,9%) do grupo I e em 106 (10,7%) dos do grupo II ($p < 0,001$). A probabilidade de um paciente que não utiliza AINE ter endoscopia digestiva alta normal é 2,5 vezes maior quando comparado aos que utilizaram AINEs ($p=0,001$).

Não se observou diferença estatística quando analisada a presença de esofagite erosiva nos dois grupos. A presença de lesões erosivas no estômago e duodeno também foi mais frequente nos indivíduos do Grupo I quando comparado aos do Grupo II (Tabela 4).

Tabela 4 – Lesões erosivas no esôfago, estômago e duodeno

Resultado da EDA	Grupo I N	%	Grupo II N	%	p
Esofagite erosiva	74	32,46	327	33,20	0,8 (NS)
Gastrite erosiva	112	49,12	275	27,92	0,0001
Duodenite erosiva	31	13,60	56	5,69	0,0001
Erosão nos três órgãos	12	5,26	21	2,13	0,0207
Erosão no estômago e duodeno	24	10,5	30	3	<0,0001

NS = diferença estatisticamente não significativa

As lesões ulceradas de estômago e duodeno também incidiram com maior frequência no Grupo I quando comparado ao Grupo II, sendo esta diferença altamente significativa (Tabela 5).

Tabela 5 – Lesões ulceradas no estômago e duodeno

Resultado da EDA	Grupo I N	%	Grupo II N	%	p
Úlcera de estômago	32	14,04	22	2,23	0,0001
Úlcera de duodeno	27	11,84	49	4,97	0,0004
Úlcera de duodeno e estômago	3	1,32	0	0,00	0,0066

Observa-se que é maior a incidência de lesões, tanto erosivas quanto ulceradas no estômago quando comparadas ao duodeno (erosões: 49,12% vs 13,60% respectivamente, $p=0,001$; úlceras: 14,04% vs 11,84% respectivamente, $p=0,05$). (Tabelas 4 e 5)

Em relação ao sangramento digestivo evidenciado ao exame de endoscopia digestiva alta, observou-se que ocorre também com maior frequência nos pacientes que utilizaram AINEs. (Tabela 6)

Tabela 6 – Sangramento digestivo ao exame de endoscopia digestiva alta

Resultado do Exame de Endoscopia Digestiva Alta	Grupo I N	%	Grupo II N	%	p
HD confirmada (estômago)	12	5,26	5	0,51	0,0001
HD confirmada (duodeno)	2	0,88	0	0,00	0,0035
HD confirmada (estômago ou duodeno)	14	6,14	0	0,51	<0,0001

HD = Hipótese Diagnóstica

O risco de hemorragia digestiva, 12 vezes maior (6,14% vs 0,51%) nos pacientes que fizeram uso de AINEs sendo o estômago o sítio de maior prevalência de sangramento (Tabela 6). De cada 16 pacientes que usaram AINEs, um apresentou sangramento. A associação entre o uso de AINE e AAS também foi avaliada e não se observou maior incidência de lesões ao exame de endoscopia digestiva alta com uso concomitante de AAS, conforme pode ser observada na tabela 6. ($p=0,27$). Quando avaliamos correlação com a faixa etária, não se observou influência da mesma no risco de lesão ulcerada ou sangramento ao exame de endoscopia digestiva alta quando comparamos os resultados obtidos entre os dois grupos.

Observou-se baixa correlação entre as queixas clínicas dos pacientes e os achados endoscópicos. Dos 82 pacientes que referiram sinais de hemorragia digestiva (HDA) em apenas 14 (17,0%) se evidenciou sangramento na endoscopia digestiva alta. Não houve correlação entre o relato de HDA e o achado endoscópico ($p=0,35$). Este aspecto também foi observado quando as queixas clínicas foram avaliadas. Também não se evidenciou correlação entre as variáveis clínicas nem para os pacientes que usavam AINES ($r^2=0,12$) nem para os que não usavam AINES ($r^2=0,11$). Na análise dos hábitos de vida, não encontrou correlação entre fumo e a presença de lesões erosivas, ulceradas ou HDA em pacientes que utilizavam ou não AINE ($r^2=0,01$).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Com a retirada do rofecoxib, valdecoxib e parecoxib passamos a ter como únicos fármacos inibidores seletivos da COX-2 disponíveis no Brasil os celecoxibes e os eterocoxibes cujas vendas são controladas (Greenberg et al., 2009).

No entanto, as questões relativas à segurança cardiovascular e gastrointestinal ainda têm concentrado os interesses na utilização destes medicamentos. No que tange à segurança gastrointestinal, uma revisão sistemática Cochrane identificou 17 estudos comparando os antiinflamatórios não-esteroidais inibidores seletivos da COX-2 com os outros AINEs sendo o objetivo primário desta revisão as complicações da úlcera e úlceras sintomáticas. Houve uma redução significativa no risco de úlceras sintomáticas com inibidores de COX-2-AINEs específicos (RR, 0,49; 95% CI, 0,4 -0,6) além de um benefício aparente para complicações sérias gastrointestinais (RR - 0.39; 95%CI, 0.31–0.50) (Rostom et al., 2007). Outro estudo demonstrou que pacientes que utilizavam celecoxibe tiveram metade da taxa de internações por complicações pépticas quando comparadas aos pacientes que utilizaram naproxeno (Patterson et al., 2008).

Paralelamente, alguns estudos referem uma acentuada diminuição da utilização das estratégias de gastroproteção entre pacientes AINEs medicados, após a retirada de alguns dos COX-2 do mercado. Este declínio foi atribuído à diminuição da utilização da COX-2, pois se observou que a maioria dos pacientes recebeu como estratégia de gastroproteção a

utilização dos COX-2 e não a co-terapia com inibidor da bomba protônica, ou seja, substituiu-se a inibição da secreção ácida por um medicamento que acarretasse menor injúria a mucosa gastroduodenal. Com os problemas relacionados à segurança cardiovascular e conseqüente diminuição na prescrição destes medicamentos, esperava-se que estes fossem substituídos pela associação do AINE tradicional com inibidor da bomba de prótons (Brown GIF & Yeomans ND, 1999), fato que parece não ter ocorrido o que explicaria os significativos índices de lesões e/ou complicações observadas atualmente.

Nosso estudo evidenciou que sexo feminino correspondia a 65% dos pacientes avaliados enquanto na população nacional, segundo último censo é próximo de 51% dos indivíduos (no censo 2010 foi relatada relação de 96 homens para cada 100 mulheres). Essa discrepância se deve provavelmente ao fato das mulheres, em nosso meio, procurarem mais os serviços de saúde.

Assim como, encontramos 13,1% dos pacientes que foram descritos como fumantes pouco abaixo da população nacional que é cerca de 20% (Monteiro et al., 2007). Quando avaliamos o uso de bebidas alcoólicas com frequência maior que duas vezes por semana 15,6% referiam seu uso sendo esse valor bem abaixo do relatado recentemente na população adulta brasileira no ano de 2012 (resultados preliminares do II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas - LENAD) que foi de 54%, de onde podemos inferir que, a população do estudo omitiu de maneira inconsciente ou proposital o fato ou que nossa população avaliada apresenta realmente

menor proporção de consumidores de álcool que a população nacional em consequência de campanhas vinculadas a mídia no território nacional.

Também observamos que um significativo número de pacientes que faziam uso de AINE (18,8%) entre todos os pacientes que realizaram endoscopia devido a queixas dispépticas e também pela baixa utilização de antiinflamatórios do tipo COX-2 (2,2%). Esses resultados são semelhantes aos descritos nos EUA em que cerca de 20% dos adultos utilizam AINEs frequentemente (quase todos os dias durante o mês) (Paulose-Ram et al., 2005).

O significativo percentual de lesões erosivas (67%), ulceradas (27,1%) além da alta incidência de sangramento (12%) encontrado nos pacientes que utilizaram AINEs estão em paralelo com o observado na literatura com exceção do sangramento cuja prevalência observada é maior do que habitualmente descrito em outras casuísticas (Cheatum et al., 1999; Garcia Rodriguez et al., 2007). Nossos achados indicam que 6% dos pacientes que usaram AINES e que têm queixas de sintomas relacionados ao trato digestivo superior apresentaram hemorragia digestiva alta. Isto tem implicações tanto do ponto de vista de saúde pública quanto do econômico. A hemorragia digestiva alta está associada a um risco absoluto de morte superior a 6% em pacientes com úlcera, especialmente em pacientes com idade acima de 60 anos (Schoenfeld et al., 1999).

Embora o uso de AINEs possa ser acompanhado de sintomas dispépticos, muitos pacientes não referiram sintomas, em particular os idosos, cuja primeira apresentação pode ser hemorragia gastrointestinal ou

perfuração (Singh et al., 1996; Caruso I & Bianchi-Porro G, 1980). Estudos baseados em exames endoscópicos indicam que até 30% dos usuários regulares de AINEs podem desenvolver úlceras, a maioria nunca clinicamente aparente, embora sintomas dispépticos e pirose possam ocorrer em até 60% dos pacientes que utilizam AINEs. A incidência anual de complicações clínicas situa-se entre 2,5% e 4,5%, e a incidência anual de complicações sérias (perfuração, hemorragia, e obstrução) é de 1% a 1,5% (Laine L, 2001). O risco de desenvolver complicações com o uso de AINEs está relacionado a uma série de fatores como: tipo e a dose de AINEs utilizados, associação ou não com AAS, associação de AINEs, a duração do tratamento, e prescrição concomitante de medicamentos, como antiplaquetários ou anticoagulantes (Sinha et al., 2013; Bhatt et al., 2008; Lanza et al., 2009). Fatores de risco não relacionados ao uso de medicamentos incluem a idade do paciente, história de úlcera péptica simples ou complicada, dispepsia persistente apesar da terapia anti-secretora, infecção por *Helicobacter pylori* e a presença de doenças concomitantes (Huang et al., 2002; Lanza et al., 2009).

Pacientes que referiram sinais de HDA em apenas 17% se evidenciou sangramento ao exame de EDA, sendo o risco de HDA em pacientes que utilizam AINEs 12 vezes maior quando comparado aos que não usam.

Esses dados são semelhantes à recente publicação onde 20% dos pacientes que realizaram hemostasia endoscópica por sangramento digestivo alto não-varicoso tinham utilizado AINEs (Okanobu H et al., 2012), porém esse estudo foi realizado em setor de emergência enquanto o nosso

foi em nível ambulatorial o que torna maior a preocupação em nível de saúde pública.

Por conseguinte, Okanobu e cols. em 2012 descrevem que a prevalência de morte por sangramento gastrointestinal foi maior nos que utilizavam AINEs quando comparado aos que não utilizavam (3,7% vs 0,9%) e ocorrência de morte durante hospitalização foi maior (9,2% vs 4,6%), ou seja, se juntarmos a prevalência de morte nos dois cenários encontraremos que os que utilizaram AINEs foi 12,9% vs 5,5% dos que não utilizaram (Okanobu H et al., 2012), pouco diferente dos nossos dados em que encontramos risco de 12 vezes maior nos pacientes que utilizaram AINEs quando comparado aos que não utilizavam. Isto tem implicações tanto do ponto de vista de saúde pública quanto econômico.

De particular importância em nossos achados é a ausência de correlação entre os sintomas e sinais relatados pelos pacientes e os achados de EDA. Houve relatos de eventos potencialmente graves, como melena ou hematêmese que não se confirmaram no exame de EDA, enquanto em outros casos não havia relato destes sintomas e houve achado de HDA. Nenhum dos sintomas relatados pelos pacientes pode ser correlacionado a alterações evidenciadas ao exame de EDA, o que torna a seleção de pacientes para este exame desafiador para o médico assistente.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Evidenciamos frequência maior de úlcera gástrica, úlcera duodenal e sangramento digestivo nos pacientes que utilizaram AINEs.

Não observamos influência dos AINEs no aparecimento de esofagite erosiva.

Não foram encontradas relações entre os achados endoscópicos e os sintomas dispépticos.

7 ANEXOS

Anexo A – QUESTIONÁRIO

Avaliação de sintomas e lesões esôfago-gastroduodenais secundários ao uso de antiinflamatórios.

1. Identificação

Inicias:

Data:

Idade:

Sexo:

Fumante: () Não () Sim () < 10/dia () 10 -19/ dia () >1 maço/dia

Álcool: () Não () Sim () Diário () Semanal () Mensal

() 1-3 doses () 4 a 7 doses () > 8 doses

2. Sintomas Clínicos

Queixa Principal e Secundárias (numerar de acordo com a importância):

() Epigastralgia

() Náusea

() Vômito

() Pirose

() Plenitude

3. Hemorragia Digestiva

() Não () Sim

() Hematêmese () Melena () Ambas

() < 12 hs () 12 – 24 hs () > 24 hs

4. Quando se iniciaram os sintomas?

() Hoje

() 48 horas

() 72 horas

() 1 semana

() 15 dias

5. Faz uso crônico ou utilizou antiinflamatório e/ou AAS recentemente (72 hs antes dos sintomas se iniciarem)?

() Não

() Sim caso positivo, responda abaixo:

Qual medicamento?

Qual a dose?

Há quanto tempo?

Usou hoje a medicação?

6. Seus sintomas se iniciaram ou pioraram após o uso de antiinflamatório?

Sim Não

7. Fez ou esta fazendo uso de algum outro medicamento?

Qual:

Há quanto tempo?

8. Faz ou fez uso de IBP nos últimos 14 dias?

Sim Não

9. Endoscopia Digestiva

A. Esôfago

Normal Esofagite erosiva Úlcera ou

Estenose

Barrett Outros:

Sangramento Não Sim → Erosão Úlcera

B. Estômago

Normal Gastrite Hiperêmica Gastrite Erosiva

Úlcera Gástrica

Outros:

Sangramento Não Sim → Erosão Úlcera

C. Duodeno

Normal Duodenite Duodenite


Erosiva

Úlcera Duodenal

Outros:

Sangramento Não Sim → Erosão Úlcera

Anexo B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa


MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

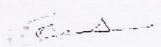
O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 19.05.10, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **040/10** intitulado: "**AVALIAÇÃO DE SINTOMAS E LESÕES ESÔFAGO-GASTRODUODENAIIS SECUNDÁRIOS AO USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS.**" E seus anexos, apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa .

Pesquisador (a) Responsável: TomasNavarro Rodriguez

Pesquisador (a) Executante : Ricardo Anuar Dib

CEP-FMUSP, 19 de maio de 2010


Prof. Dr. Eduardo Massad
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a presença de efeitos colaterais digestivos em razão do uso de antiinflamatórios em pacientes como você, que está se submetendo a endoscopia digestiva por solicitação do médico que o examinou. Não há a utilização de qualquer medicação neste estudo, somente a aplicação de um questionário antes da realização do exame de endoscopia;

2 – Durante o estudo, se você aceitar participar do estudo, antes da realização da sua endoscopia digestiva você responderá a um questionário sobre os seus sintomas, seus hábitos de vida e uso de medicações. Esse questionário será realizado apenas nesse momento. Se médico registrará as suas respostas nos formulários do estudo e no prontuário médico;

3 – Esse questionário será realizado apenas uma vez, nesse momento que antecede o seu exame de endoscopia digestiva;

4 – O questionário terá no seu conteúdo informações do uso de medicações, sua história clínica (sintomas que você sente, se você fuma ou bebe bebida alcoólica), bem como o tratamento que está recebendo e o resultado do exame de endoscopia que foi solicitado pelo seu médico;

5 – Trata-se de estudo em que apenas consiste na obtenção de informações através de questionário;

6 – Nenhum risco ou desconforto é esperado devido ao fato de você responder as questões que o médico fará a você;

7 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Ricardo Anuar Dib que pode ser encontrado no endereço Rua Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – Prédio dos Ambulatórios 5º andar Bloco B, Telefone(s) 3069-7830. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Você não receberá nenhum benefício direto por participar deste estudo;

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
2. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1502.
3. Brown, GIF, Yeomans, ND. Prevention of the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: the role of PPI. *Drugs Staff*. 1999; (6):503-12.
4. Caruso I, Bianchi-Porro G. Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *British Med J*. 1980, 12:75-8.
5. Censo 2010 – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/>. Acesso em 10 de junho de 2013.
6. Cheatum DE, Arvanitakis C, Gumpel M et al. Na endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Ther*. 1999; 21(6):992-1003.
7. Chinzon D, Maguilnick I, Zaterka S et al. Prevalence of NSAIDs/ASA ulcers in patients attended at emergency units. *Am J Gastroenterol*. 2000, 95:2450.
8. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1491-502.
9. Emery P, Zeidler H, Kvein TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *Lancet*. 1999, 354:2106-11.

10. García Rodríguez LA, Tolosa LB. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132: 498–506.
11. Greenberg JD, Fisher MC, Kremer J, Chang H, Rosenstein ED, Kishimoto M, Lee S, Yazici Y, Kavanaugh A, Abramson SB, CORRONA Investigators. The COX-2 inhibitor market with drawals and prescribing patterns by rheumatologists in patients with gastrointestinal and cardiovascular risk. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):395-401.
12. Greenwald DA. Aging, the gastrointestinal tract, and risk of acid related disease. *Am J Med.* 2004;117:8S-13S.
13. Gudis K & Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. *Dig Dis Sci*, 2005; 50(1): S16–S23.
14. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119(2):521-35.
15. Hawkey CJ, Yeomans N. Evolving strategies for managing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers. *Am J Med.* 1998; 104(3A):1S.
16. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359(9300):14-22.
17. Konturek SJ, Konturek PC, Pawlik T, Sliwowski Z, Ochmanski W, Hahn EG. Duodenalmucosal protection by bicarbonate secretion and its mechanisms. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55: 5–17.
18. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002; 346(26):2033-8.
19. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594–606.
20. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(10):1240-8.

21. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, Reicin A. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002;123(4):1006-12.
22. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:728.
23. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ.* 2007;85(7):527-34.
24. Okanobu H, Ito M, Tanaka S, Onogawa S, Akagi M, Oh-e M, Nagata S, Okamoto S, Kuwai T, Cho S, Matsumoto Y, Kitamura S, Hidaka T, Chayama K. Evaluation of Individual Risk in Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding Patients with NSAID Administration: A Multicenter Study in Japan. *Digestion* 2012;86:187-93.
25. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C, Gu Q. Frequent monthly use of selected non-prescription and prescription non-narcotic analgesics among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:257-66.
26. Patterson MK, Castellsague J, Walker AM. Hospitalization for peptic ulcer and bleeding in users of selective COX-2 inhibitors and nonselective NSAIDs with special reference to celecoxib. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(10):982-8.
27. Resultados Preliminares – Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas (INPAD). Disponível em: <http://inpad.org.br/lenad/alcool/resultados-preliminares/>. Acesso em 10 de junho de 2013.
28. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):818-28.
29. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Related Injury to the Gastrointestinal Tract: Clinical Picture, Pathogenesis, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39:433-64.

30. Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheinman J et al. Review article: nonsteroidal antiinflammatory drug associated complications-guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13:1273-85.
31. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *J Rheumatol* Suppl; 1998;51:8-16.
32. Singh G, Rosen Ramey D, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med.* 1996; 156(14):1530-6.
33. Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators Inflamm.* 2013 in press.
34. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, et al. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:121-32.
35. Soylu A, Dolapcioglu C, Dolay K, Ciltas A, Yasar N, Kalayci M, Alis H, Sever N. Endoscopic and histopathological evaluation of acute gastric injury in high-dose acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drug ingestion with suicidal intent. *World J Gastroenterol* 2008;14:6704-10.
36. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem.* 2008;15(3):278-83.
37. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971; 231(25):232-5.

