



A incidência de úlcera péptica em usuários crônicos de anti-inflamatórios não esteroides

The incidence of peptic ulcer in chronic users of non steroidal anti-inflammatory drugs

La incidencia de úlcera péptica en usuarios crónicos de antiinflamatorios no esteroideo

Ana Júlia Santana Dornelas¹, Ana Luiza Dantas², Anne Catherine Distler³, Giovanna Paes Scarin³, Isabella Ferreira Colomietz², Isabella Paraguassu², Kelly Meyre Soares de Oliveira Okata², Maria Eduarda Alves Martins², Rafaela Cabeda⁴, Alisson Juliani⁵.

RESUMO

Objetivo: Descrever a correlação entre o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides e a incidência de úlcera péptica. **Revisão bibliográfica:** Úlcera péptica é uma lesão na mucosa do trato digestivo superior, podendo gerar uma série de complicações, dentre elas, sangramento gastrointestinal, perfuração e obstrução. Há inúmeras causas para o desenvolvimento dessa patologia, sendo a mais prevalente, o uso generalizado de anti-inflamatórios. Estas são a classe de medicamentos mais usada no mundo, principalmente devido o fácil acesso e idosos com presença de comorbidades. Contudo, a longo prazo é um dos principais agentes causadores de úlcera péptica. Com isso, a prevenção tem papel importante ao identificar os fatores de risco que podem levar a formação da lesão gástrica, já que os AINES podem causar lesão tóxica direta na mucosa gastrointestinal. O diagnóstico é realizado por meio da anamnese detalhada e a endoscopia digestiva alta, já o tratamento de referência é o uso de inibidores de bomba de prótons, a fim de promover a cicatrização da úlcera mediante a redução da acidez local. **Considerações finais:** A maioria das úlceras pépticas são causadas pelo uso crônico de anti-inflamatórios. Portanto, deve-se diagnosticar e tratar precocemente os pacientes para evitar complicações.

Palavras-chave: Úlcera Péptica, Anti-inflamatórios não Esteroides, Cirurgia Geral.

ABSTRACT

Objective: To describe the correlation between the chronic use of anti-inflammatory drugs and the incidence of peptic ulcer. **Bibliographic review:** Peptic ulcer is a lesion in the mucosa of the upper digestive tract, which can generate a series of complications, among them, gastrointestinal bleeding, perforation and obstruction. There are numerous causes for the development of this pathology, the most prevalent being the widespread use of anti-inflammatory drugs. These are the most used class of drugs in the world, mainly due to easy access and elderly people with comorbidities. However, in the long term, it is one of the main causative agents of peptic ulcer disease. Thus, prevention plays an important role by identifying the risk factors that can lead to

¹ Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília - DF.

² Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

³ Universidade de Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro - SP.

⁴ ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.

⁵ Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Unidade de Cirurgia Geral, Brasília - DF.

the formation of gastric lesions, since NSAIDs can cause direct topical lesions in the gastrointestinal mucosa. The diagnosis is made through detailed anamnesis and upper digestive endoscopy, while the reference treatment is the use of proton pump inhibitors, in order to promote healing of the ulcer by reducing local acidity.

Final considerations: Most peptic ulcers are caused by the chronic use of anti-inflammatory drugs. Therefore, patients should be diagnosed and treated early to avoid complications.

Keywords: Peptic Ulcer; Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal; General Surgery.

RESUMEN

Objetivo: Describir la correlación entre el uso crónico de antiinflamatorios y la incidencia de úlcera péptica.

Revisión bibliográfica: La úlcera péptica es una lesión de la mucosa del tubo digestivo superior, que puede dar lugar a una serie de complicaciones, entre las que se incluyen hemorragia digestiva, perforación y obstrucción. Existen numerosas causas para el desarrollo de esta patología, siendo la más prevalente el uso generalizado de fármacos antiinflamatorios. Son la clase de fármacos más utilizados en el mundo, principalmente por su fácil acceso y por personas mayores con comorbilidades. Sin embargo, a largo plazo, es uno de los principales agentes causantes de la enfermedad ulcerosa péptica. Por lo tanto, la prevención juega un papel importante en la identificación de los factores de riesgo que pueden conducir a la formación de lesiones gástricas, ya que los AINE pueden causar lesiones tóxicas directas en la mucosa gastrointestinal. El diagnóstico se realiza mediante anamnesis detallada y endoscopia digestiva alta, siendo el tratamiento de referencia el uso de inhibidores de la bomba de protones, con el fin de favorecer la cicatrización de la úlcera al disminuir la acidez local. **Consideraciones finales:** La mayoría de las úlceras pépticas son causadas por el uso crónico de medicamentos antiinflamatorios. Por lo tanto, los pacientes deben ser diagnosticados y tratados de manera temprana para evitar complicaciones.

Palabras clave: Úlcera Péptica, Antiinflamatorios no Esteroideos, Cirugía General.

INTRODUÇÃO

A úlcera péptica é uma lesão da mucosa do tubo digestivo superior (DRINI M, et al., 2017), a qual pode ser gástrica ou duodenal. Diversas complicações podem surgir, como sangramento gastrointestinal superior, perfuração e, raramente, obstrução da saída gástrica (BAIGENT C, et al., 2018).

Atualmente, a ocorrência de úlcera péptica possui duas causas principais: a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso recorrente de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo a aspirina (BAIGENT C, et al., 2018). No entanto, devido ao uso descontrolado, sem a orientação de um profissional e a facilidade para obter esses medicamentos, os AINEs tornaram-se um problema de saúde pública (TRAORÉ O, et al., 2021).

Alguns autores relatam incidência de 20 a 30% de queixas dispépticas em pacientes com uso prolongado de AINEs. Nesse sentido, pacientes com associação de idade avançada, história ulcerativa ou hemorrágica e comorbidade cardiovascular possuem risco aumentado em 10 vezes de desenvolver complicações da úlcera, necessitando de maior atenção (TRAORÉ O, et al., 2021).

O principal mecanismo responsável pelo efeito maléfico dos AINEs é a inibição da síntese de prostaglandinas na mucosa digestiva, onde seu efeito é protetor, ao contrário do restante do organismo, onde geram inflamação e dor. Dessa forma, os AINEs possuem efeitos benéficos na flogose e no controle álgico, mas podem ser prejudiciais no trato gastrointestinal (TRAORÉ O, et al., 2021). Para o diagnóstico da doença péptica é necessário história clínica detalhada, além da realização de endoscopia digestiva alta com biópsia para procurar a bactéria *H. pylori*. Entretanto, aproximadamente dois terços dos pacientes diagnosticados com úlcera péptica são assintomáticos. Os sintomas mais comumente apresentados são epigastralgia, distensão abdominal, plenitude abdominal, náusea e saciedade precoce (KAVITT RT, et al., 2019).

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs) são a referência de terapia médica para o tratamento de úlcera péptica, sendo indicado muitas vezes o início do uso do medicamento antes da avaliação endoscópica para

hemorragia digestiva alta aguda, embora um claro impacto na mortalidade não tenha sido demonstrado. A duração da administração de IBP após o diagnóstico depende de uma série de fatores, dentre os quais, a etiologia, a localização e as complicações associadas. O objetivo final da terapia com IBP é promover a cicatrização da úlcera péptica através da atenuação ácida. Dessa forma, cada paciente deve ser individualmente considerado, para escolher o tratamento mais adequado (KAVITT RT, et al., 2019).

O tratamento cirúrgico é indicado para úlcera péptica que não respondeu ao tratamento medicamentoso, para suspeita de malignidade da lesão ou para o tratamento de complicações associadas à úlcera. As opções cirúrgicas variam entre a ligadura de vasos sangrantes ou a colocação e fixação do omento dentro do leito da úlcera para cobrir o defeito e promover a cicatrização, ou ainda a excisão completa da úlcera, já que neoplasias malignas também podem se apresentar macroscopicamente como doença péptica (CORDEIRO H, et al., 2022). Além disso, a prevenção da úlcera péptica pode ser feita através do uso com parcimônia dos AINEs e pelo tratamento de refluxos, assim, a integridade da mucosa gastrointestinal poderá ser preservada (SHIN SJ, et al., 2017).

Por fim, o objetivo desta revisão é correlacionar o uso de anti-inflamatórios não esteróides com a incidência de úlcera péptica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição de Úlcera Péptica

O termo úlcera péptica refere-se à lesão ácida péptica do trato digestivo, a qual resulta em ruptura da mucosa e, conseqüentemente, atinge a submucosa. As úlceras pépticas geralmente estão localizadas no estômago ou no duodeno proximal, mas também podem ser encontradas no esôfago e no divertículo de Meckel. Originalmente, um ambiente ácido hipersecretivo associado a fatores dietéticos ou estresse eram as principais causas para a maioria das úlceras pépticas. Entretanto, desde a segunda metade do século 20, a infecção por *H. pylori* e o uso generalizado de medicamentos são as causas mais prevalentes desta patologia (CHAN FKL, et al., 2017).

Etiologia e Epidemiologia das Úlceras Pépticas

Existem dois principais fatores de risco para úlcera péptica – a infecção por *H. pylori* e o uso indiscriminado de AINEs (DRINI M, et al., 2017). Estes estão entre as classes medicamentosas mais utilizadas no mundo, essencialmente para tratar inflamação, dor, edema, osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos. Dentre as principais causas para o uso descontrolado dessa classe, destacam-se a grande facilidade de acesso e uma população cada vez mais idosa e com mais doenças crônicas, a exemplo das doenças reumatológicas (OLIVEIRA MMC, et al., 2019).

Os AINEs, incluindo a aspirina em baixa dose, são alguns dos medicamentos mais utilizados durante a prática clínica, mas devem ser prescritos com parcimônia, pois podem levar a complicações. A formação da úlcera é promovida por um aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e pela exposição ao AINE por um longo período. O medicamento irrita a membrana mucosa, a qual tende a se adaptar às ações dessas drogas resultando na úlcera (DRINI M, et al., 2017). Além disso, a infecção por *Helicobacter* reduz o efeito adaptativo da membrana mucosa, e, se o tratamento de erradicação da bactéria for realizado antes do uso prolongado de AINE, esse efeito adaptativo da mucosa pode ser preservado (JOO MK, et al., 2020).

Por fim, os AINEs representam 8% das prescrições mundiais e aproximadamente 26% do uso é além do recomendado e indiscriminado (TAI FWD e MCALINDON ME, 2021). A prevalência estimada de úlcera péptica na população em geral é de 5 a 10% com incidência de 0.1 a 0.3% por ano (LANAS A e CHAN F, 2017).

Nesse sentido, a úlcera péptica causada pelo uso crônico de AINES representa cerca de 30% a 50% em pacientes submetidos a endoscopia com lesões da membrana mucosa e ulcerações (ALHAMADI N, et al., 2022).

Fisiopatologia da Úlcera causada por AINES

Os efeitos colaterais dos AINES são os responsáveis pelas lesões no trato gastrointestinal (TGI). Nesse contexto, essa classe de medicamento está vinculada a inibição da ciclooxygenase 1 (COX 1), a qual resulta no bloqueio da produção de prostaglandinas (PGE2 e PGD2) e prostaciclina gástrica, agentes citoprotetores de mucosa (SILVA MM, et al., 2019). Além desse mecanismo, os AINES provocam lesão tóxica direta por meio da inibição da ciclooxygenase 2 (COX 2), pois esta desempenha um papel importante na integridade do tecido, reparo lesional e resolução da inflamação (DRINI M, et al., 2017; GONG Y, et al., 2019; SHIN SJ, et al., 2017).

Apesar dos AINES inibidores seletivos de COX 2 apresentarem menores efeitos adversos a nível gastrointestinal em relação aos AINES não seletivos, ambos ainda ocasionam outros efeitos adversos, como nos sistemas renal e cardiovascular. Logo, torna-se necessário avaliar as condições de saúde do paciente antes de indicar um tratamento à base dessa classe de medicamentos por longo período (SILVA MM, et al., 2019).

Diagnóstico e o Quadro Clínico de Úlceras causadas por AINES

O diagnóstico de úlcera péptica é baseado na anamnese e é confirmado pela endoscopia digestiva alta, a qual permite uma análise minuciosa por meio de biópsias capazes de diferenciar o tipo de ulceração. Ademais, esse exame deve descartar o câncer gástrico ulcerado e pode ser definitivo para identificar a infecção por *H. pylori*, que deve ser investigada. A pesquisa da presença da bactéria pode ser efetuada durante o procedimento endoscópico por pesquisa histológica, pelo teste da urease, pelo teste respiratório ou pela determinação de antígenos fecais (VAKIL NB e FELDMAN MIL, 2021).

Um catalisador da úlcera é o uso recorrente e exacerbado de AINES, que podem estar associados a complicações graves do TGI superior como sangramento, perfuração e obstrução. Além disso, o uso do medicamento indiscriminado causa perda de proteínas, deficiência de vitamina B12 e comprometimento da absorção de ácidos biliares. Um terço dos pacientes que utilizam AINES desenvolve sintomas intestinais anteriores de dispepsia (desconforto epigástrico, distensão abdominal, náusea pós-prandial, saciedade precoce e eructação) e refluxo gastroesofágico (pirose e regurgitação) (TAI FWD e MCALINDON ME, 2021). Com a exposição crônica, a mucosa se adapta à agressão dos AINES, fazendo com que esses sintomas diminuam ou desapareçam lentamente (ALHAMADI N, et al., 2022).

Sem tratamento, a úlcera continua a se ampliar e pode penetrar a parede do estômago e do duodeno, principalmente. Nesses casos, a dor é intensa, persistente e irradiante para o dorso. O diagnóstico deve ser confirmado por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Se o tratamento clínico não gerar cicatrização, pode ser necessária a abordagem cirúrgica (VAKIL NB e FELDMAN MIL, 2021).

Se a doença continuar progredindo, haverá perfuração da cavidade abdominal, principalmente no estômago e no duodeno proximal. Nesses pacientes, haverá presença de sintomas clássicos de abdome agudo perfurativo como dor súbita, intensa e contínua no epigástrico. Ainda, a dor pode irradiar para toda extensão abdominal e até para membros superiores. Diante da dificuldade respiratória e palpação dolorosa, o paciente fica preferencialmente em decúbito dorsal. Ao exame físico serão observados sinais de peritonite e ausência ou diminuição dos ruídos hidroaéreos. Sob circunstâncias mais agravantes, a ulceração pode evoluir para choque. Muitos idosos apresentam um diagnóstico difícil pois os sintomas são menos acentuados (VAKIL NB e FELDMAN MIL, 2021).

Tratamento Medicamentoso

O tratamento da úlcera péptica objetiva minimizar a morbidade e mortalidade do paciente por meio da prevenção de recorrência do quadro (KAVITT RT, et al., 2019). Os protocolos terapêuticos das úlceras pépticas diferem com base em suas complicações e etiologia. Os pacientes que desenvolvem úlcera péptica por AINE, por exemplo, devem interromper imediatamente o uso do medicamento e iniciar o tratamento para dispepsia. Se o AINE não deve ser interrompido devido a outras comorbidades do paciente, o inibidores de bomba de prótons (IBPs) deve ser iniciado da mesma forma (KAMADA T, et al., 2020; KOIKE K, et al., 2022).

O vonoprazan (VPZ) é um medicamento capaz de inibir a bomba de prótons por ser antagonista competitivo com o potássio. Dessa forma, inibe a secreção de ácido gástrico, é potente e possui longa duração. Dessa forma, é mais eficaz que outros IBPs e a literatura já descreve a sua eficácia no tratamento de úlceras pépticas e na prevenção de reincidência de úlceras causadas por AINEs. As úlceras induzidas por AINEs tendem a ser curadas mais rapidamente após a retirada do anti-inflamatório, portanto, deve-se avaliar de maneira individual o uso do medicamento em cada paciente (KAMADA T, et al., 2020; CHINZON D, et al., 2022; KAWAI T, et al., 2018).

Além disso, os protocolos terapêuticos das úlceras pépticas diferem com base em suas complicações e etiologia. Portanto, se o paciente for diagnosticado com *H. pylori*, após a biópsia endoscópica, é necessário o uso de antibióticos associado ao VPZ. Os antibióticos mais recomendados são claritromicina e amoxicilina durante 7-14 dias (LANAS A e CHAN F, 2017). Outra opção do tratamento do *H. pylori* é a terapia quádrupla, que consiste na associação de bismuto, tetraciclina e metronidazol ou IBP, claritromicina, tetraciclina e metronidazol, por 14 dias. Esta terapia deve ser utilizada principalmente em pacientes com exposição prévia a macrolídeos ou com alergia à penicilina (KAVITT RT, et al., 2019).

Ainda, existe a terapia sequencial, a qual consiste em outra forma de terapia quádrupla, com uso de terapia dupla com IBP e amoxicilina, por 5 dias, seguida por terapia tripla com IBP, claritromicina e tinidazol ou metronidazol, por 5 dias. Em suma, os resultados da terapia sequencial têm sido mais satisfatórios ao comparar com a terapia tripla de 7-10 dias, mas não obteve melhor resultado a terapia tripla de 14 dias (LANAS A e CHAN F, 2017).

Ademais, existem terapias quádruplas híbridas, as quais possuem resultados similares às terapias quádrupla concomitante ou sequencial. Consiste na combinação de 10-14 dias de terapia dupla com IBP e amoxicilina, com 7 dias de claritromicina e metronidazol. Na terapia de resgate, com duração de 14 dias, faz-se uso da terapia tripla com levofloxacina, amoxicilina e IBP. Essa apresenta uma eficácia de aproximadamente 74% como segunda linha, em regiões com baixa resistência a quinolonas. Caso essa não tenha o resultado desejado deve-se fazer uso da terapia quádrupla com bismuto (LANAS A e CHAN F, 2017). Por fim, após duas falhas terapêuticas consecutivas é recomendado que se realize testes de suscetibilidade e, se não houver cultura para *H. pylori* disponível, ou após três ou mais falhas no tratamento deve-se realizar a terapia tripla com IBP, rifabutina e amoxicilina, por 10 dias (LANAS A e CHAN F, 2017).

Tratamento Endoscópico

A endoscopia é majoritariamente utilizada para realizar o diagnóstico da úlcera péptica e a biópsia para verificar a presença de *H. pylori*. Entretanto, nos casos de sangramento ativo, pode ser utilizada para tratar o paciente de maneira eficaz e segura (PODDAR U, 2019; KAMADA T, et al., 2020). O sangramento gastrointestinal pode ser classificado de acordo com a sua localização. A hemorragia digestiva alta é definida quando o sangramento é proximal ao ligamento de Treitz. Por outro lado, quando o sangramento é distal ao ligamento, é definido como hemorragia digestiva baixa. O esôfago, estômago e o duodeno são as fontes mais comuns de sangramento. Se a hemorragia causar instabilidade hemodinâmica, com queda de hemoglobina e necessidade de transfusão sanguínea, é classificada como emergência médica. Entretanto, úlceras pépticas induzidas por AINEs normalmente causam sangramentos de menor grau que podem ser manejados pela endoscopia (PODDAR U, 2019).

As úlceras pépticas causadas por AINEs resultam em sangramentos não varicosos e devem ser abordados por endoscopia em até 24 horas da admissão. Por fim, é importante continuar o tratamento medicamentoso com IBPs após a abordagem endoscópica de úlceras pépticas hemorrágicas. Os IBPs são essenciais para prevenir reincidências de sangramento além de tratar a úlcera (PODDAR U, 2019; KAMADA T, et al., 2020).

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da úlcera péptica tem diminuído significativamente, sendo recomendada quando não se tem disponível serviço de radiologia intervencionista ou quando há falha das outras intervenções. Entretanto, casos de úlcera perfurada são emergências médicas e devem ser tratadas com cirurgia

rapidamente. Ainda, pacientes com fibrose ou processo cicatricial, os quais podem não responder bem ao tratamento endoscópico também são candidatas ao tratamento cirúrgico (KAVITT RT, et al., 2019). Nos pacientes estáveis, é recomendado a abordagem cirúrgica laparoscópica, visto não haver comprovações de aumento da mortalidade pós-operatória ao comparar com a técnica aberta, que deve ser indicada para pacientes instáveis hemodinamicamente. Além disso, quando a lesão possui um tamanho menor que 2 centímetros, é recomendado que sejam tratadas por reparo primário (TARASCONI A, et al., 2020).

Existem várias técnicas cirúrgicas que podem ser utilizadas na terapia das úlceras pépticas. A terapia local foca no reparo de complicações por meio do remendo de Graham, por exemplo. Terapias definitivas, como vagotomia troncular ou seletiva, gastrectomia parcial ou piloroplastia também podem ser escolhidas. A piloroplastia preserva a relação entre estômago e duodeno e comumente é a mais utilizada, pois na gastrectomia parcial há a necessidade de reconstrução do trânsito gastrointestinal (TARASCONI A, et al., 2020; CORDEIRO H, et al., 2022). Por fim, em perfurações causadas por AINEs, a técnica consiste no fechamento simples associado à descontinuação do uso de AINEs, podendo ser substituído por inibidor de COX-2. O tratamento cirúrgico tem como objetivo o controle definitivo da úlcera associado ao alívio da obstrução gástrica (CORDEIRO H, et al., 2022).

Prevenção

A melhor maneira de prevenir as úlceras pépticas induzida por AINEs é não utilizar AINEs de maneira crônica. Entretanto, muitos pacientes não podem interromper o medicamento por estarem tratando outras comorbidades. Dessa forma, em pacientes com histórico de úlcera que estão iniciando o uso crônico de AINEs, é recomendado o início de IBPs para prevenção de úlceras hemorrágicas ou formação de novas úlceras pépticas. Ainda, se possível, é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais inibidor seletivo de COX-2, o qual possui menor ação no trato gastrointestinal (KAMADA T, et al., 2020; TAI FWD e MCALINDON ME, 2021).

Ainda, pacientes idosos ou com comorbidades que recebem altas doses de AINEs também devem iniciar o uso precoce de IBPs, como pantoprazol e omeprazol, para diminuir o risco do desenvolvimento de úlceras. Neste sentido, embora os IBPs sejam fármacos eficazes para a prevenção de úlceras, se o paciente estiver utilizando AINEs por tempo prolongado, há maiores riscos de efeitos adversos, como: osteoporose, hipomagnesemia, demência, doença renal crônica e eventos cardiovasculares (DRINI M, et al. 2017; KAMADA T, et al., 2020).

Além dos IBPs, o sucralfato é um medicamento muito disponível, utilizado com frequência no Brasil e não possui contra indicações absolutas. Esse composto é um complexo de hidróxido de alumínio e de sacarose sulfatada que quando é associado ao ácido é capaz de liberar o alumínio. Dessa maneira, o alumínio forma uma camada de proteção na mucosa, diminui a degradação do muco pela pepsina e limita a difusão de ácido no estômago. Ainda, o fármaco possui uma longa duração, sendo que uma dose produz proteção durante 6 horas. Entretanto, possui alguns efeitos adversos, como a constipação, e pode afetar a biodisponibilidade de outras drogas que dependem da acidez do estômago para serem ativadas (CARVALHO MMCM, 2013)

Outrossim, a Rebamipida, cujo mecanismo de ação centraliza-se na estimulação da secreção de prostaglandina (importante na proteção de mucosa gastrointestinal), é mais segura, devido à inexistência de adversidades evidenciadas. Entretanto, não está disponível no Brasil (PITTAYANON R, et al., 2019). Por fim, o melhor método profilático no que se refere à doença péptica induzida por AINEs é descontinuar seu uso. Porém, a suspensão temporária em usuários com condições crônicas específicas pode ser contraindicada, por isso, é necessária avaliação individual da melhor forma de prevenção de complicações (SHIN SJ, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Finalmente, conclui-se que a úlcera péptica é uma doença prevalente que tem como mecanismos de formação o aumento do fluxo sanguíneo e exposição prolongada da mucosa gástrica por AINEs. Dessa forma, por ser uma doença que há fatores de risco possíveis de serem controlados, como o uso inadequado de

AINES, é fulcral conhecê-los e buscar erradicá-los. Ademais, é de suma importância ter o conhecimento da manifestação clínica e quais exames pode-se lançar mão para a identificação da doença em seu estágio inicial a fim de evitar complicações do seu uso.

REFERÊNCIAS

1. ALHAMADI N, et al. Gastrointestinal Complications Associated With Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use Among Adults: A Retrospective, Single-Center Study. *Cureus*, 2022; 14(6): 1-10.
2. BAIGENT C, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2018; 3(4): 231–241.
3. CARVALHO MMCM. Úlcera péptica: Etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento. Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.
4. CHAN FKL, et al. Gastrointestinal Safety of Celecoxib versus Naproxen in Patients with Cardiothrombotic Diseases and Arthritis after Upper Gastrointestinal Bleeding (CONCERN): An Industry-Independent, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial. *The Lancet*, 2017; 389(10087):2375-82.
5. CHINZON D, et al. Vonoprazan in the management of erosive oesophagitis and peptic ulcer-induced medication: a systematic review. *Gastroenterology Review*, 2022; 17(3): 183–189.
6. CORDEIRO H, et al. Atualizações sobre o tratamento cirúrgico da Úlcera péptica. *Brazilian Journal of Health Review*, 2022; 5(5): 19904-19920.
7. DRINI M, et al. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr*, 2017; 40(3): 91-93.
8. GONG Y, et al. Teprenone Improves Gastric Mucosal Injury and Dyspeptic Symptoms in Long-Term Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users: The Protective Effects of Teprenone. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 34(8):1344–50.
9. JOO MK, et al. Helicobacter pylori Eradication in Drug-related Peptic Ulcer. *Korean Journal Gastroenterol*, 2020; 76(5):227–231.
10. KAMADA T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *Journal of Gastroenterology*, 2021; 56(4):303-322.
11. KAVITT RT, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *The American Journal of Medicine*, 2019; 132(4):447-456.
12. KAWAI T, et al. Vonoprazan Prevents Low-Dose Aspirin-Associated Ulcer Recurrence: Randomised Phase 3 Study. *Gut*, 2018; 67(6):1033–41
13. KOIKE K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *Journal of gastroenterology*, 2021; 56(4), 303–322.
14. LANAS A, CHAN FKL. Peptic Ulcer Disease. *The Lancet*, 2017; 390(10094):613–624.
15. OLIVEIRA MMC, et al. O Uso Crônico De Anti-Inflamatórios Não Esteroidais E Seus Efeitos Adversos. *Revista Caderno de Medicina*, 2019; 2(2).
16. PITTAYANON R, et al. Cytoprotective Agent for Peptic Ulcer Prevention in Patients Taking Dual Antiplatelet Agents: A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019; 34(9):1517–22.
17. PODDAR U. Diagnostic and therapeutic approach to upper gastrointestinal bleeding. *Paediatrics and International Child Health*, 2019; 39(1):18–22.
18. SHIN SJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intestinal Research*, 2017; 15(4):446-455
19. SILVA MM, et al. O Uso Crônico De Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais E Seus Efeitos Adversos. *Cadernos da Medicina - UNIFESO*, 2019; 2(2).
20. TAI FWD e MCALINDON ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine*, 2021; 21(2): 131-134.
21. TARASCONI A, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*, 2020; 15(3): 1-24.
22. TRAORÉ O, et al. The clinical and endoscopic aspects of peptic ulcers secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of various origins. *Pan African Medical Journal*, 2021; 38: 170.
23. VAKIL NB, FELDMAN M. Peptic ulcer disease: Treatment and secondary prevention. *UpToDate*, 2022.