

Fatores associados ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes com sintomas dispépticos

Factors associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with dyspeptic symptoms

Factores asociados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con síntomas dispépticos

Recebido: 25/04/2020 | Revisado: 27/04/2020 | Aceito: 02/05/2020 | Publicado: 07/05/2020

Mayra Fernanda Ferreira Costa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2863-1771>

Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: mayra_fernanda@hotmail.com

Mateus Dantas Torres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2427-5848>

Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: mateusdt21@gmail.com

Victor Pereira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-1267>

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: pereiravictorufma@gmail.com

Roberta de Araújo e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2133-0677>

Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: roberta.2010@yahoo.com.br

Carlos Alberto Andrade Serra dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2436-3677>

Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

Centro de Ciências Humanas Sociais Tecnologias e Letras, Universidade Estadual da Região

Tocantina do Maranhão, Brasil.

Faculdade de Imperatriz Wyden, Brasil

E-mail: alberto.quimico@yahoo.com.br

Marcelino Santos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6105-1886>

Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil.

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia, Centro de Ciências Sociais, Saúde e
Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil.

E-mail: marcelinosn@gmail.com

Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0952-9560>

Centro de Ciências Sociais, Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil.

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia, Centro de Ciências Sociais, Saúde e
Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: cidinhaenfauhc@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Identificar os fatores socioeconômicos e afecções gastrointestinais associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteróides em pacientes com sintomas dispépticos. **Método:** Estudo transversal, realizado com 751 pacientes atendidos em um serviço público de endoscopia. A associação entre os fatores socioeconômicos e afecções gastrointestinais com uso de anti-inflamatórios não esteróides, foi verificada por meio dos testes de correlação de *Pearson* e medida seu efeito por meio da razão de chance. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme parecer nº 1.304.308.

Resultados: A prevalência do uso de anti-inflamatórios não esteróides foi de 57,1%. Houve associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteróides com o tabagismo (RC= 1,85; p=0,002), etilismo (RC= 1,46; p=0,01), infecção por *H. pylori* (RC= 0,75; p=0,036) e com a afecção úlcera péptica (RC= 2,29; p=0,005). **Conclusões:** O estudo mostrou que uso de anti-inflamatórios não esteróides são frequentes nos pacientes que procuram o serviço de endoscopia. Os pacientes tabagistas e etilistas tinham maiores chances de usarem esses fármacos e seu uso aumentava as chances de desenvolver úlceras pépticas.

Palavras-chave: Medicamentos anti-inflamatórios; *Helicobacter pylori*; Infecção.

Abstract

Objective: To identify socioeconomic factors and gastrointestinal disorders associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with dyspeptic symptoms.

Method: Cross-sectional study, carried out with 751 patients seen at a public endoscopy

service. The association between socioeconomic factors and gastrointestinal disorders with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was verified using Pearson's correlation tests and measuring their effect using the odds ratio. The research was approved by the Ethics Committee on Research with Human Beings, according to opinion No. 1,304,308. **Results:** The prevalence of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was 57.1%. There was an association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking (RC= 1.85; p = 0.002), alcoholism (RC= 1.46; p = 0.01), *H. pylori* infection (RC= 0.75; p = 0.036) and with peptic ulcer disease (RC= 2.29; p = 0.005). **Conclusions:** The study showed that the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is frequent in patients who seek the endoscopy service. Smoking and alcoholic patients were more likely to use these drugs and their use increase the chances of developing peptic ulcers.

Keywords: Anti-inflammatory drugs; *Helicobacter pylori*; Infection.

Resumen

Objetivo: Identificar factores socioeconómicos y trastornos gastrointestinales asociados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con síntomas dispépticos. **Método:** Estudio transversal, realizado con 751 pacientes atendidos en un servicio público de endoscopia. La asociación entre los factores socioeconómicos y los trastornos gastrointestinales con el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos se verificó mediante las pruebas de correlación de Pearson y midió su efecto utilizando el odds ratio. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme parecer nº 1.304.308. **Resultados:** La prevalencia del uso de antiinflamatorios no esteroideos fue del 57,1%. Hubo una asociación entre el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y el tabaquismo (RC= 1.85; p = 0.002), alcoholismo (RC= 1.46; p = 0.01), infección por *H. pylori* (RC=0.75; p = 0.036) y con la condición de úlcera péptica (RC= 2.29; p = 0.005). **Conclusiones:** El estudio mostró que el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos es frecuente en pacientes que buscan el servicio de endoscopia. Fumar y los pacientes alcohólicos eran más propensos a usar estas drogas y su uso aumenta las posibilidades de desarrollar úlceras pépticas.

Palabras clave: Medicamentos antiinflamatorios; *Helicobacter pylori*; Infección.

1. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) estão entre os medicamentos mais utilizados no mundo. Eles são usados principalmente para tratar a dor, febre e inflamação, mas seu uso a longo prazo pode causar efeitos colaterais gastrointestinais graves (Wongrakpanich *et al.*, 2018).

O principal mecanismo de dano à mucosa gastrointestinal associado ao uso de AINEs é a inibição das cicloxigenases, que são responsáveis pela produção de prostaglandinas, as quais atuam na proteção gástrica e na reparação do epitélio. A redução das prostaglandinas ocasionam a diminuição do fluxo sanguíneo da mucosa, diminuição da secreção de muco e bicarbonato e inibição da proliferação celular (Bhala *et al.*, 2013; Kuna *et al.*, 2019).

A restituição epitelial é um mecanismo de reparo importante do trato gastrointestinal que funciona para restaurar feridas na mucosa em poucos minutos ou horas após o evento prejudicial, esse reparo se dar em função do processo de migração celular que permite a regeneração do epitélio gástrico. Estudos *in vitro* e em animais demonstraram que os AINEs reduzem o processo de migração celular sendo responsáveis pelas lesões na mucosa gastrointestinal (Silver *et al.*, 2015; Silver *et al.*, 2017).

Os AINEs quando expostos ao suco gástrico rico em ácido clorídrico (HCl) se tornam não ionizados, podendo penetrar livremente nas células epiteliais gástricas. No ambiente intracelular alcalino se ionizam liberando o cátion H^+ , tornando a molécula do medicamento uma carga negativa que se concentra no interior da célula, uma vez que não pode atravessar a membrana lipídica. Os AINEs no interior das células gástricas promovem o desacoplamento da fosforilação oxidativa, diminuição da produção de energia mitocondrial, aumento da permeabilidade celular e redução da integridade celular (Kanbayashi & Konishi, 2015).

Os dois principais fatores que afetam a integridade da mucosa gastrointestinal são os AINEs e a infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que ocasionam erosões e úlceras pépticas. No entanto, apenas uma pequena proporção de pessoas infectadas pela *H. pylori* ou em uso de AINEs desenvolvem úlcera péptica, o que sugere que a suscetibilidade individual é importante no início do dano da mucosa, além da exposição a agentes externos como álcool e tabaco (Narayanan *et al.*, 2018; Lanas *et al.*, 2017).

A redução dos fatores de proteção da mucosa gastrointestinal e aumento de fatores agressivos favorece o aparecimento de doenças gastrointestinais como gastrite e úlceras pépticas, que podem se manifestar por meio de sintomas dispépticos, como episódios recorrentes de dor epigástrica e desconforto pós-prandial, os quais são investigados no exame

de endoscopia digestiva alta (Walker *et al.*, 2019) . Embora muitas pessoas que usam AINEs tenham infecção concomitante por *H. pylori*, sua interação na patogênese da úlcera péptica permanece controversa (Søreide *et al.*, 2015).

Nas últimas décadas, devido a descoberta e tratamento da infecção por *H. pylori* houve uma redução na prevalência da doença ulcerosa péptica, porém as complicações decorrentes desta doença, como hemorragias e perfuração, não apresentam reduções significativas. O risco de complicações da úlcera péptica aumenta quatro vezes em usuários de AINEs (Lanas *et al.*, 2017). O uso concomitante de AINEs, anticoagulantes, corticosteróides e inibidores seletivos da recaptação de serotonina aumenta o risco de sangramento gastrointestinal superior (Masclee *et al.*, 2014).

Diante da livre comercialização dos anti-inflamatórios não esteróides, aliado a ampla utilização na prática clínica e aos efeitos adversos gastrointestinais graves desses fármacos, o presente estudo tem o objetivo de identificar os fatores socioeconômicos e afecções gastrointestinais associadas ao uso de AINEs em pacientes com sintomas dispépticos.

2. Metodologia

2.1 Delineamento e local do estudo

Trata-se de estudo transversal que foi realizado em um serviço público de endoscopia, situado no nordeste do Brasil.

A investigação foi realizada com pacientes dispépticos com indicação para realizar o exame de Endoscopia Digestiva Alta (EDA). O cálculo da amostra foi realizado por uma fórmula para população infinita. Adotou-se uma prevalência de 50% por proporcionar um tamanho amostral máximo, um nível de significância de $\alpha=0,05$ e um erro amostral absoluto de 5%. Para melhor representatividade da amostra, o tamanho da mesma foi acrescido em 10% (n=751 pacientes dispépticos).

A seleção dos participantes foi realizada aleatoriamente, obedecendo aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade mínima de 18 anos de ambos os sexos, com indicativo para realizar o exame de EDA. Os critérios de exclusão foram: grávidas ou em lactação, condições associadas a distúrbios da fisiologia gástrica, como: vagotomia, cirurgia prévia de ressecção gástrica, estenose pilórica.

2.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2014 a fevereiro de 2017, na sala de espera do serviço de endoscopia. O recrutamento dos pacientes foi realizado na sala anterior ao processo de endoscopia, após os esclarecimentos sobre os objetivos e a metodologia da pesquisa. Os que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e participaram da pesquisa. O instrumento utilizado para coleta de dados foi um formulário semiestruturado envolvendo as características socioeconômicas e uso de anti-inflamatórios não esteróides nos últimos três meses.

Os exames endoscópicos foram realizados usando um videoendoscópio convencional, com diâmetro externo de 9,8 mm e canal operatório de 2,8 mm, da marca Olympus modelo GIF type V (Olympus Optical CO., Ltd, Tokyo, Japan). A detecção da *H. pylori* foi realizada por meio do teste rápido de urease, realizado a partir de duas biopsias gástricas (uma do antro e outra do corpo) durante o exame de Endoscopia Digestiva Alta (Uotani & Graham, 2017). Os diagnósticos endoscópicos foram consultados no prontuário do paciente.

2.3 Análise dos dados

O processamento dos dados e a análise estatística foram realizados por meio do programa *Statistical Package for the Social Science*®, versão 22.0. Para verificar associação entre as variáveis, foi aplicado o teste qui-quadrado de Pearson e medido seu efeito por meio da razão de chance, considerando nível de significância de $p < 0.05$.

2.4 Aspectos Éticos

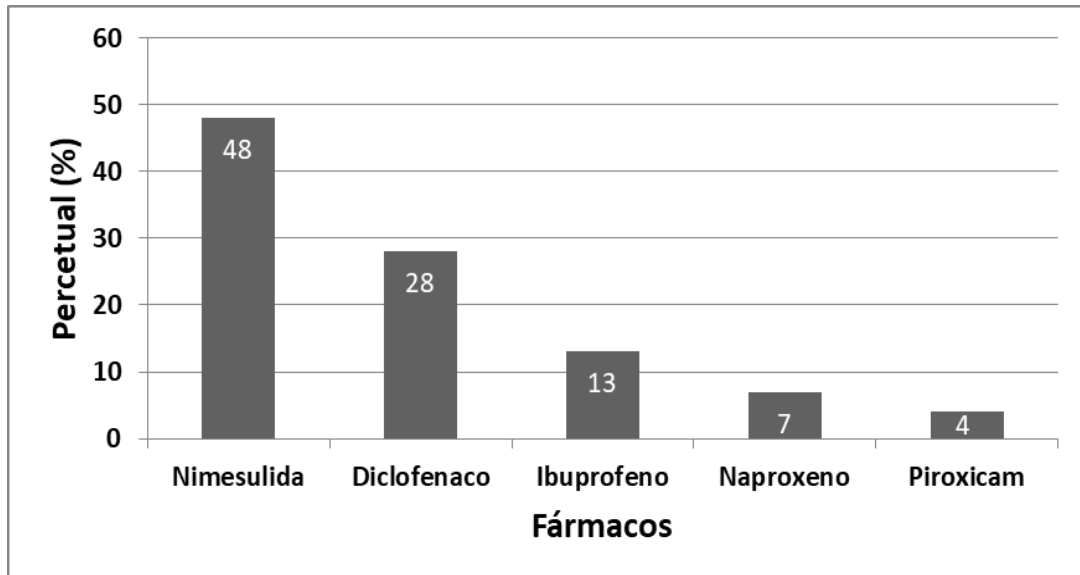
A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme parecer nº 1.304.308. Todos os participantes do presente estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e concordaram em participar da pesquisa, de acordo com as recomendações da legislação vigente para pesquisas com seres humanos, descritas na Resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3. Resultados

Foram analisados 751 pacientes dispépticos, com predomínio do sexo feminino (68,4%), a idade variou entre 18 e 91 anos, com média de idade de 43,4 (desvio padrão de 16,4), 49,3% estudaram mais de dez anos, 77,4% tinha renda maior que um salário mínimo (R\$ 880,00), 82% eram não tabagistas, 67,3% não fazem o consumo de bebidas alcoólicas.

No presente estudo a prevalência do uso de AINEs foi de 57,1% (429/751). Os AINEs mais consumidos foram nimesulida e diclofenaco, com prevalências de 48% e 28%, respectivamente, como mostra a Figura 1.

Figura 1. Distribuição do uso de anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes dispépticos. Imperatriz, MA, Brasil, 2017.



Fonte: Elaborado pelos autores com dados da pesquisa.

Observou-se que os pacientes tabagistas possuíam maiores chances de fazerem o uso de AINEs (RC= 1,85; IC95%: 1,24-2,75; p =0,002). Os pacientes etilistas apresentaram maiores chances de usarem AINEs (RC= 1,46; IC95%: 1,07-2,00; p=0,01), Tabela 1.

Tabela 1. Associação dos fatores socioeconômicos com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes dispépticos. Imperatriz, MA, Brasil, 2017.

Variáveis	Uso de AINEs		p-value	RC	95%IC
	Sim n=429 n (%)	Não n=322 n (%)			
Sexo					
Masculino	137(31.9)	100(31.1)			
Feminino	292(68.1)	222(68.9)	0.79	1.04	0.76-1.42
Idade					
< 45 anos	155(36.2)	115(35.7)			
> 45 anos	274(63.8)	207(64.3)	0.90	1.01	0.75-1.37
Escolaridade					
< 10 anos	206(48.1)	170(52.8)			
> 10 anos	222(51.9)	152(47.2)	0.20	0.83	0.62-1.10
Renda					
<= 1 salário	128(30.2)	111(35.0)			
> 1 salário	296(69.8)	206(65.0)	0.16	0.80	0.58-1.09
Tabagista					
Sim	93(21.8)	42(13)	0.002*	1.85	1.24-2.75
Não	335(78.2)	280(87)			
Etilista					
Sim	155(36.3)	90(27.9)	0.01*	1.46	1.07-2.00
Não	273(63.7)	232(72.1)			

*p < 0.05; RC= Razão de Chance; 95% IC =Intervalo de Confiança.

Fonte: Elaborado pelos autores com dados da pesquisa.

Observou-se que 93,4% dos pacientes com sintomas dispépticos apresentaram alguma afecção gástrica, sendo 78,8% gastrite, 68% gastrite de antro, 5,9% gastrite de corpo, 25,9% esofagite, 8,2% úlcera péptica e 52,6% estavam infectados pela *H. pylori*.

Encontrou-se associação entre o uso de AINEs com a presença da *H. pylori* (RC= 0,75; IC95%: 0,56-1,01; p=0,03), os pacientes que faziam o uso de AINEs tinham menores chances de estarem infectados pela bactéria.

Houve associação do uso de AINEs com o diagnóstico de úlcera péptica (RC= 2,29; IC95%: 1,27-4,13; p=0,005). Os pacientes que faziam o uso de AINEs tinham aproximadamente duas vezes mais chances de apresentarem úlcera péptica (tabela 2).

Tabela 2. Associação das afecções gástricas com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes dispépticos. Imperatriz, MA, Brasil, 2017.

Variáveis	Uso de AINEs		p-value	RC	95%IC
	Sim n=429	Não n=322			
	n (%)	n (%)			
<i>H. pylori</i>					
Sim	213(49.6)	182(56.5)			
Não	216(50.4)	140(43.5)	0.03*	0.75	0.56-1.01
EDA Normal					
Sim	23(5.4)	26(8)			
Não	406(94.6)	296(92)	0.13	0.64	0.36-1.15
Gastrite					
Sim	343(79.9)	249(77.3)			
Não	86(20.1)	73(22.7)	0.38	1.16	0.82-1.66
Gastrite antro					
Sim	298 (69.5)	213(66.1)			
Não	131(30.5)	109(33.9)	0.33	1.16	0.85-1.58
Gastrite de corpo					
Sim	22(5.1)	17(5.2)			
Não	405(94.9)	305(94.8)	0.53	0.97	0.50-1.86
Úlcera péptica					
Sim	46(10.7)	16(5)			
Não	383(89.3)	306(95)	0.005*	2.29	1.27-4.13
Esofagite					
Sim	105(24.4)	90(27.9)			
Não	324(72.6)	232(72.1)	0.28	0.83	0.60-1.60

*p <0.05; RC= Razão de Chance; 95% IC =Intervalo de Confiança.

Fonte: Elaborado pelos autores com dados da pesquisa.

4. Discussões

O presente estudo evidenciou que 52,1% dos pacientes dispépticos faziam o uso de AINEs. Esses fármacos são eficientes para tratar os sintomas indesejáveis do processo inflamatório, porém podem apresentar vários efeitos adversos gastrointestinais, que vão desde uma dispepsia até complicações da úlcera péptica como perfuração, hemorragia e óbito. As estimativas de incidência dos efeitos adversos gastrointestinais induzidos por AINEs variam de 50 a 70% em pacientes em uso crônico desses fármacos (Silver *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2011).

Os AINEs com uso mais frequente no presente estudo foram a nimesulida e o diclofenaco. Estudo de meta-análise mostrou que o uso de diclofenaco aumenta o risco de complicações gastrointestinais superiores como perfuração, obstrução ou sangramento (Bhala

et al., 2013). Assim, sugere-se a elaboração e fortalecimento de ações em saúde voltadas para conscientização dos riscos de complicações digestivas graves com o uso crônico e indiscriminado de AINEs, especialmente em pacientes que apresentam sintomas dispépticos.

Evidenciou-se no presente estudo que os pacientes tabagistas e etilistas tiveram maiores chances de usar os AINEs. O tabagismo e o consumo de álcool são responsáveis pelo desenvolvimento ou agravamento de várias doenças digestivas. O tabaco promove relaxamento do esfíncter cárdico, facilitando o refluxo gastroesofágico e o desenvolvimento da esofagite, além, de reduzir a produção de bicarbonato pelo pâncreas que contribui para gênese ou complicações de lesões pépticas duodenais. O álcool pode causar lesões diretas na mucosa, alterações neurais e musculares que repercute na motilidade digestiva, comprometendo a absorção de nutrientes (Reding *et al.*, 2013; McCain *et al.*, 2020).

Portanto, o uso de AINEs concomitante ao tabaco e álcool potencializa a lesão do trato gastrointestinal, contribuindo para complicações das doenças digestivas. Assim, sugere-se o planejamento de estratégias para redução e/ou cessação do consumo de qualquer uma destas drogas, com assistência integral e multidisciplinar a pacientes dispépticos.

O estudo atual mostrou que os pacientes em uso de AINEs tinham menores chances de infecção pela *H. pylori*. Estudos evidenciam que a presença da *H. pylori* em usuários de AINEs aumenta o risco para o surgimento de úlcera péptica e suas complicações, porém a ação desses dois fatores pode ser independentes ou complementares no dano da mucosa gastrointestinal (Sostres *et al.*, 2015; Kono *et al.*, 2016).

Os resultados desta pesquisa mostraram que os pacientes dispépticos que faziam o uso de AINEs tinham maiores chances de apresentarem úlcera péptica. Esse resultado está de acordo com estudo realizado no sul Brasil, que mostrou diminuição da úlcera péptica relacionado à infecção por *H. pylori* e aumento dessa afecção relacionada ao uso de AINEs e causas idiopáticas (Carli *et al.*, 2015). Outro estudo no Japão, também revelou uma diminuição na prevalência de *H. pylori* e aumento da ingestão de AINEs em pacientes com úlcera péptica (Nagasue *et al.*, 2015).

A úlcera péptica é uma doença crônica que afeta até 10% da população mundial. Apesar, da diminuição na incidência, taxas de internações hospitalares e mortalidade associada à úlcera péptica nos últimos anos, provavelmente relacionada a melhoria do tratamento da infecção por *H. pylori* (Sonnenberg, 2013), ainda representa uma preocupação em saúde, pois o uso de AINEs vem aumentando em todo o mundo, e o mesmo é um fator relevante na agressão da mucosa gastrointestinal e desenvolvimento da úlcera péptica (Liang *et al.*, 2019).

Durante o desenvolvimento deste trabalho, deparou-se com limitações como, possui amostra oriunda de um único serviço, por ser um estudo transversal não foi possível o acompanhamento dos participantes do estudo. A avaliação do uso de AINEs foi feita apenas por autorrelato e não houve outra medida de confiabilidade do relato.

5. Conclusões

O estudo evidenciou que a maioria dos pacientes dispépticos com indicação para realizar a endoscopia digestiva alta fazia o uso de anti-inflamatório não esteroidal. Os pacientes tabagistas e etilistas mostraram maiores chances de usar AINEs. Os pacientes que faziam o uso de AINEs tinham menores chances de infecção pela *H. pylori* e maiores chances de apresentarem úlcera péptica.

Diante dos achados do presente estudo, faz-se necessário a elaboração de estratégias para reduzir ou cessar o uso de etanol e tabaco, por meio de uma equipe multidisciplinar com foco no cuidado integral ao indivíduo, a fim de minimizar os efeitos relacionados à utilização destas substâncias no aparelho digestivo. Além, de oferecer aos profissionais de saúde subsídios para orientar os pacientes a respeito do consumo racional e efeitos colaterais dos AINEs, ajudando a construir planos de cuidados para recuperar a saúde e evitar complicações decorrentes da úlcera péptica.

Referências

- Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A., Abramson, S., Arber, N., Baron, J. A., ... & Goss, P. (2013). Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 382(9894), 769-779.
- Carli, D. M. D., Pires, R. C., Rohde, S. L., Kavalco, C. M., & Fagundes, R. B. (2015). Peptic ulcer frequency differences related to *h. Pylori* or aines. *Arquivos de gastroenterologia*, 52(1), 46-49.
- Kanbayashi, Y., & Konishi, H. (2015). Predictive Factors for NSAIDs-related Gastrointestinal Toxicity: Can COX-2 Selective Inhibitor Prevent it?. *Hepato-gastroenterology*, 62(140), 787-789.
- Kono, Y., Okada, H., Takenaka, R., Miura, K., Kanzaki, H., Hori, K., ... & Yamamoto, K. (2016). Does *Helicobacter pylori* exacerbate gastric mucosal Injury in users of nonsteroidal

anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut and liver*, 10(1), 69-75.

Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Raguz-Lucic, N., Vcev, A., & Smolic, M. (2019). Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 179.

Lanas, Á., Carrera-Lasfuentes, P., Arguedas, Y., García, S., Bujanda, L., Calvet, X., ... & Sostres, C. (2015). Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5), 906-912.

Liang, C. M., Yang, S. C., Wu, C. K., Li, Y. C., Yeh, W. S., Tai, W. C., ... & Chuah, S. K. (2019). Risk of Recurrent Peptic Ulcer Disease in Patients Receiving Cumulative Defined Daily Dose of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1722.

Masclee, G. M., Valkhoff, V. E., Coloma, P. M., de Ridder, M., Romio, S., Schuemie, M. J., ... & Scotti, L. (2014). Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 147(4), 784-792.

McCain, R. S., McManus, D. T., McQuaid, S., James, J. A., Salto-Tellez, M., Reid, N. B., ... & Parkes, E. (2020). Alcohol intake, tobacco smoking, and esophageal adenocarcinoma survival: a molecular pathology epidemiology cohort study. *Cancer Causes & Control*, 31(1), 1-11.

Nagasue, T., Nakamura, S., Kochi, S., Kurahara, K., Yaita, H., Kawasaki, K., & Fuchigami, T. (2015). Time trends of the impact of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer bleeding in Japanese patients. *Digestion*, 91(1), 37-41.

Narayanan, M., Reddy, K. M., & Marsicano, E. (2018). Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri medicine*, 115(3), 219-224.

Park, S. C., Chun, H. J., Kang, C. D., & Sul, D. (2011). Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(42), 4647-4653.

Reding, K.W., Caim, K.C., Jarrett, M.E., Eugenio, M.D., & Heitkemper, M.M. (2013). Relação entre padrões de consumo de álcool e sintomas gastrointestinais em pacientes com síndrome do intestino irritável. *O jornal americano de gastroenterologia*, 108 (2), 270.

Silver, K., Littlejohn, A., Thomas, L., Bawa, B., & Lillich, J. D. (2017). Suppression of calpain expression by NSAIDs is associated with inhibition of cell migration in rat duodenum. *Toxicology*, 383, 1-12.

Silver, K., Littlejohn, A., Thomas, L., Marsh, E., & Lillich, J. D. (2015). Inhibition of Kv channel expression by NSAIDs depolarizes membrane potential and inhibits cell migration by disrupting calpain signaling. *Biochemical pharmacology*, 98(4), 614-628.

Sonnenberg, A. (2013). historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38(4), 329-342.

Søreide, K., Thorsen, K., Harrison, E. M., Bingener, J., Møller, M. H., Ohene-Yeboah, M., & Søreide, J. A. (2015). Perforated peptic ulcer. *The Lancet*, 386(10000), 1288-1298.

Sostres, C., Carrera-Lasfuentes, P., Benito, R., Roncales, P., Arruebo, M., Arroyo, M. T., ... & Lanas, A. (2015). Peptic ulcer bleeding risk. The role of *Helicobacter pylori* infection in NSAID/low-dose aspirin users. *American Journal of Gastroenterology*, 110(5), 684-689.

Uotani, T., & Graham, D. Y. (2015). Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Annals of translational medicine*, 3(1), 9.

Walker, M. M., Potter, M. D., & Talley, N. J. (2019). Tangible Pathologies in Functional Dyspepsia. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 40-41:101650.

Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and disease*, 9(1), 143-150.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mayra Fernanda Ferreira Costa Silva – 15%

Mateus Dantas Torres – 10%

Victor Pereira Lima – 10%

Roberta de Araújo e Silva – 5%

Carlos Alberto Andrade Serra dos Santos – 15%

Marcelino Santos Neto – 5%

Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra – 35%