

PREVENÇÃO DAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À TOXICIDADE GASTROINTESTINAL DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Areia M¹, Martins C², Dias Pereira A³, Banhudo A⁴, Coutinho G⁵

1. Grupo etário alvo

0-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-79	>80
-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----

2. Principais Recomendações

Recomenda-se a avaliação dos factores de risco para a toxicidade gastrointestinal em todos os doentes a efectuar terapêutica com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)¹.

Pacientes com antecedentes de úlcera péptica, de hemorragia digestiva alta ou a receber terapêutica anticoagulante em associação com AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico em baixa dose) deverão efectuar profilaxia das complicações gastrointestinais dos AINEs²⁻⁴ (**Evidência 1B**).

Pacientes em risco moderado ou elevado para complicações gastrointestinais também deverão efectuar profilaxia das complicações gastrointestinais dos AINEs²⁻⁴ (**Evidência 1B**).

Factores de Risco para complicações gastrointestinais associadas aos AINE^{1,4}

Antecedentes de úlcera péptica ou hemorragia digestiva alta

Idade > 60 anos

Uso prolongado de AINE, principalmente se em dose elevada

AINEs múltiplos incluindo associação com AAS

Uso concomitante de corticosteróides

Uso concomitante de anticoagulantes

Co-morbilidades (cardíaca, diabetes, insuficiência renal ou hepática, hipertensão)

AAS: Ácido acetilsalicílico



3. Profilaxia recomendada

Poderão ser consideradas as seguintes medidas profiláticas:²⁻⁴

- associação de um fármaco gastroprotector:
 - inibidor da bomba de prótons (IBP), oral, dose convencional, 1X/dia em jejum;
 - misoprostol, 200 mcg de 6/6 horas.
- substituição do AINE por um inibidor selectivo da COX-2.

Para se optar por uma destas alternativas dever-se-á ter em consideração o risco cardiovascular, evitando-se os inibidores selectivos da COX-2 nos indivíduos com elevado risco cardiovascular.⁴

4. Recomendações por cada nível de risco para complicações gastrointestinais

Grupo Alvo	Procedimento	Nível / Grau de evidência*
Baixo risco <ul style="list-style-type: none">• Pessoas a fazer AINEs sem factores de risco para complicações gastrointestinais	Manter apenas o AINE (menor tempo possível)	1 A ⁴
Risco moderado <ul style="list-style-type: none">• Pessoa a fazer AINEs com 1 a 2 dos factores de risco	Substituir AINE por inibidor da COX-2 ou AINE + IBP/misoprostol Se elevado risco cardiovascular deve optar-se por AINE + IBP/misoprostol	1 B ⁴
Risco aumentado <ul style="list-style-type: none">• Pessoa a fazer AINEs com antecedentes de úlcera péptica complicada ou mais de 2 factores de risco	Tratamento alternativo ou inibidor da COX-2 + IBP/misoprostol Se elevado risco cardiovascular deve evitar-se o tratamento com AINEs e inibidores da COX-2	1 B ⁴

* **Escala de evidência GRADE⁵: Nível de evidência:** 1. Forte evidência a favor de uma recomendação; 2. Evidência a favor de uma recomendação; 3. Evidência não conclusiva; 4. Evidência contra uma determinada recomendação. **Grau de evidência:** A. Evidência obtida de ensaios clínicos aleatórios e controlados ou de uma meta-análise de boa qualidade; B. Evidência obtida de pelo menos um ensaio aleatório controlado, estudo coorte ou caso-controlo de qualidade; C. Evidência obtida por consenso baseada em evidência clínica ou ensaios clínicos não controlados nem aleatórios.

5. Observações

Os efeitos secundários dos AINEs incluem complicações gastrointestinais que vão desde dispepsia (15 a 40% dos doentes) a lesões da mucosa (erosões e úlceras) que podem originar situações graves de hemorragia digestiva e perfuração (1-1,5%) ou morte (0,1%).⁵⁻⁹

Na terapêutica com AINEs deve optar-se sempre pela menor dose e menor período de tempo possível.¹⁻⁴

O misoprostol, na dose recomendada, é mal tolerado pelos seus frequentes efeitos adversos como diarreia e dor abdominal.⁴

Os inibidores selectivos da COX-2 apresentam taxas de complicações gastrointestinais inferiores aos AINEs, embora não sejam totalmente inócuos para o tubo digestivo.^{3,4} As preocupações relativas à segurança cardiovascular limitam a aplicação desta alternativa na prática clínica, sobretudo nos pacientes com elevado risco cardiovascular.⁴

Desde que foi descoberta a associação do *Helicobacter pylori* com a presença de úlcera péptica que se colocou o problema da sua erradicação ou não na tentativa de eliminar um factor de risco, nomeadamente em doentes a tomar AINEs. Os estudos sugerem que a erradicação do *Helicobacter pylori* é eficaz na diminuição do risco mas não é uma protecção absoluta em doentes a tomar AINEs de forma crónica.¹¹⁻¹³ Nos doentes com úlcera péptica a fazer tratamento crónico com AINEs a associação de um IBP é mais eficaz do que a erradicação do *H. pylori* na prevenção das complicações gastrointestinais (**Evidência 1B**).¹¹ A erradicação do *H. pylori* poderá constituir uma mais-valia se efectuada no início do tratamento com AINEs, contribuindo para a prevenção das complicações gastrointestinais (**Evidência 1B**).¹¹

5. Referências Bibliográficas

1. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991;115(10):787-96.
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: 1502-1517.
3. Feldman M, Das S. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
4. 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;104:728-38.
5. GRADE Working Group . Grading quality of evidence and strength of recommendations . *BMJ* 2004 ; 328 : 1–8 .
6. Gupta S, McQuaid K. Management of nonsteroidal, anti-inflammatory, drug-associated dyspepsia. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1711-9.
7. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2007;369(9560):465-73.
8. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-8.
9. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284(10):1247-55.
10. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS; Third Canadian Consensus Conference Group. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol.* 2006;33(1):140-57.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56(6):772-81.
12. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2).
13. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Dominguez-Muñoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2).

Autores:

¹ Serviço de Gastrenterologia do Instituto Português de Oncologia de Coimbra

² Departamento de Clínica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

³ Serviço de Gastrenterologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa

⁴ Serviço de Gastrenterologia do Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco

⁵ Directora Médica da Nycomed Portugal