

# Hemorragia digestiva alta associada ao consumo de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não-esteróides em Portugal

## *Upper gastrointestinal bleeding associated with acetylsalicylic acid and non-steroidal antiinflammatory drugs in Portugal*

Bento Albuquerque Charrua<sup>1</sup>

A importância dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e do ácido acetilsalicílico (AAS) na patogénese das lesões gastroduodenais, percursoras das hemorragias digestivas altas (HDA), tem sido demonstrado através de várias publicações, quer nacionais quer estrangeiras.

Na génese desta complicação estão várias patologias, entre as quais as úlceras pépticas, que são a sua causa mais frequente, e as erosões gástricas. Aliás, entre 40% a 50% dos doentes, que tomam cronicamente AINES, terão erosões<sup>(1)</sup>. No que se refere ao AAS existem descrições do seu efeito, ao nível da mucosa gástrica, desde há muitos anos<sup>(2)</sup>.

Como em Portugal estes fármacos são dos mais consumidos<sup>(3)</sup>, é natural que surjam várias HDA associadas ao consumo destes medicamentos.

O impacto estimado, de determinada patologia, na saúde de uma comunidade, pode ser obtido calculando a percentagem de risco atribuído à população que representa e a proporção de indivíduos doentes que teriam ficado de boa saúde, se nenhum deles tivesse sido exposto a um factor de risco específico<sup>(4)</sup>.

Este impacto foi descrito, numa meta-análise, publicada no fim da década de noventa e tinha em conta as úlceras pépticas referentes à população dos Estados Unidos da América. Neste estudo, acerca dos factores de risco das úlceras pépticas associadas ao uso de AINES, infecção por *Helicobacter pylori* (Hp) e consumo de tabaco, a taxa foi de 24%, 48% e 23%, respectivamente<sup>(5)</sup>.

Recentemente, foi publicado um trabalho onde se postulava que o risco de complicações gastrointestinais, associado ao consumo de AINES seria quatro a cinco vezes superior ao da população que não consome estes medicamentos. O mesmo estudo, também afirmava que este risco era, ainda, mais elevado nos idosos e doentes com antecedentes de úlcera péptica<sup>(6)</sup>.

A patogenia da lesão da mucosa gástrica pelos AINES tem sido alvo de várias teses publicadas na literatura médica mundial.

A tese mais difundida está relacionada com a redução da síntese

gástrica das prostaglandinas, através da supressão dos inibidores selectivos da ciclooxigenase (COX 1 e COX 2) e, também, por causa da irritação tóxica. Estes factores levam ao decréscimo do fluxo sanguíneo, danos no epitélio e aumento do número de neutrófilos aderentes ao endotélio vascular. Todos eles, no seu conjunto, contribuem para a lesão da mucosa gástrica<sup>(7)</sup>. Torna-se, por isso, necessário ter cuidado com estes agentes, sobretudo nos doentes que, comcumitantemente, tomam doses baixas de AAS.

Com a constatação dos efeitos adversos dos AINES e AAS sobre a mucosa gastroduodenal, surgiram, como era de esperar, várias estratégias no sentido de diminuir estes efeitos.

As mais actuais, indicam como prioridades, dado o elevado custo dos fármacos, a intervenção junto dos grupos de indivíduos de maior risco: doentes com mais de 60 anos, indivíduos com antecedentes de queixas gastrointestinais prévias especialmente se associadas a doença ulcerosa, hemorragia, perfuração e cirurgia gástrica prévia<sup>(8)</sup>.

Assim sendo, a terapêutica preventiva deve ter em conta, além dos factores já expostos, o uso de AINES selectivos na inibição da COX 2, protecção gástrica com inibidores da bomba de prótons (IBP) e erradicação do Hp.<sup>(9)</sup> A respeito desta última medida, convém salientar que, a relação entre Hp e AINES, na etiopatogenia da úlcera péptica ainda é controversa. Ficou bem estabelecido, na Reunião de Consenso de Maastricht, que Hp e AINES são factores de risco independentes, na patogenia da úlcera péptica e na hemorragia secundária da úlcera péptica (UP). Os AINES devem ser considerados separadamente da aspirina neste tema<sup>(10)</sup>.

No presente número do GE é publicado, por Gilberto Couto *et al.*, um estudo retrospectivo e multicêntrico, onde os autores avaliam expressão e consequências da HDA associada ao consumo de AAS/AINE, no nosso país, durante o ano de 2006. Para o efeito, escolheram nove Centros Hospitalares, que reflectem o que se passa numa população de cerca de 2,5 milhões

<sup>1</sup>Consultor de Gastrenterologia; E-mail: bento.charrua@gmail.com

de habitantes. Como método de trabalho, usaram a recolha de dados através da consulta dos processos clínicos, dos doentes internados por HDA. Nos Centros Hospitalares, escolhidos, foram englobados hospitais centrais e hospitais distritais, incluindo a Região Autónoma dos Açores, o que, a meu ver, valoriza bastante a amostra, pois, abrange grande parte do território nacional.

Na discussão e análise dos resultados, relativos à HDA associada ao consumo de AAS/AINES observa-se e uma incidência e mortalidade estimadas por número de consumidores/ ano, inferior a outras series, inclusivamente às series oriundas de Espanha, país que tem uma população semelhante à nossa. Este facto não deixa de ser curioso, atendendo à idade, ao número de patologias associadas dos nossos doentes que consomem AINES, e, ainda, à elevada incidência de HP na população portuguesa. Pese embora o facto de a relação entre Hp e AINES, na etiopatogenia da UP, ser ainda controversa. Esta aparente contradição, no que se refere à baixa incidência e mortalidade, pode estar relacionada com a forma utilizada na recolha dos dados.

Por outro lado, no que respeita à gastroprotecção, os dados referidos, apontam para uma taxa de quinze por cento de doentes que faziam protecção gástrica, inclusive naqueles que eram considerados de risco (idade superior a 65 anos e/ou história de úlcera péptica). Estes números são parecidos com os de outras séries<sup>(11)</sup> e, de acordo com o inquérito efectuado junto dos médicos de Medicina Geral e Familiar, fica a ideia de que existe conhecimento, junto da população, no que se refere à necessidade de fazer gastroprotecção. Aqui chegados, poderão pôr-se algumas questões: se assim é, então porque é que são tão poucos a fazê-la? Será que este facto se deve, unicamente, ao elevado custo dos medicamentos? Ou, por outro lado, terá que ver com argumentos pouco convincentes no sentido de demonstrar ao doente os verdadeiros benefícios da terapêutica de protecção?

Os autores referem, ainda, que o Hp foi raramente testado, na endoscopia inicial. Como a grande maioria das HDA responderam a UP, tudo leva a crer que dada a elevada prevalência do Hp, nestas situações, e a baixa sensibilidade da biopsia na UP sangrante<sup>(12)</sup>, a erradicação foi feita, de acordo com o estabelecido na Reunião de Consenso de Maastricht. Acresce, ainda, que, do ponto de vista clínico, não é possível distinguir entre as lesões associadas ao Hp ou aos AINE. Por isso, parece prudente, nestes casos, erradicar o Hp e suspender os AINE. Caso o doente tenha necessidade de voltar a tomar este tipo de medicamentos, deve ser usado um inibidor específico da COX2.

Finalmente, no que respeita à terapêutica endoscópica e à utilização dos IBP, parece claro que a terapêutica injectável, usada na hemostase local, associada à perfusão de IBP, em altas doses, é altamente eficaz. Aliás como tem sido descrito na maioria das publicações, sobre este tema. Merecem, ainda, realce os resultados conseguidos com o esomeprazol<sup>(13)</sup>, tanto mais que foram obtidos num ensaio randomizado.

Concluindo, parece-me que o trabalho apresentado de-

monstra que é possível fazer estudos que incluam vários Centros Hospitalares e revela a importância do consumo de AAS/AINE na patologia das complicações, de algumas lesões gastroduodenais. O facto da prevalência, da HDA e da mortalidade, ser inferior aos números relativos a outros países ocidentais, não me parece relevante e, poderá ter outra expressão se forem utilizados métodos distintos, na colheita de dados.

Passados cerca de quatro anos desde que começou o estudo PARAINES, haverá, certamente, algumas modificações, sobretudo no que se refere ao custo dos medicamentos e funcionamento dos Centros Hospitalares. Seria, por isso, muito interessante, a realização de mais ensaios, multicêntricos, que pudessem validar, ou não, os resultados obtidos neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Dinis de Freitas, Carlos Sofia *et al.* Hemorragias digestivas altas. Biblioteca Gastrenterológica 1997.
2. Douthaite HA, Linttot SAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet* 1938; 2:122-1225.
3. Cardoso M. Complicações gastro-intestinais por AINE – dados em Portugal. Comunicação oral no XXI Congresso Nacional de Gastrenterologia e Endoscopia Digestiva, 2001 *Endonews* 2003;5:14-15.
4. Lilienfeld DE, Stolley PD. *Observational studies:II. Case control studies.* Foundation of Epidemiology, pp 226-251. New York: Oxford University Press, 1994.
5. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1997;24:1-17.
6. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, *et al.* Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1082-1089.
7. Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-Induced gastroduodenal mucosal injury. *Clinical Gastroenterology* 2001;15:691-703.
8. McCarthy DM. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs. *Clinical Gastroenterology* 2001;15:755-773.
9. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-2907.
10. Huang JQ, *et al.* Role of Hp infection in NSAID-associate gastropathy *Helicobacter pylori*. Basic mechanism to clinical cure 2000. Kluwer Academic Publishers 2000:443-452.
11. Vam Lerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Clinical Gastroenterology* 2008; 22:209-224.
12. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:848-863.
13. Sung JY, Barkun A, Kuipers EJ, *et al.* Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Int Med* 2009; 150:455-464.