



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

ÚLCERA PEPTICA POR USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Daniel Rust Elias

**MANHUAÇU/MG
2022**

DANIEL RUST ELIAS

**ÚLCERA PEPTICA POR USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Curso Superior de
Medicina do Centro Universitário
UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Médico.

Orientador: Karina Gama dos Santos
Sales

**MANHUAÇU/MG
2022**

ÚLCERA PEPTICA POR USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Autor: Daniel Rust Elias

Orientador: Karina Gama dos Santos Sales

Curso: Medicina Período: 11º Área de Pesquisa: Gastroenterologia

RESUMO

O presente estudo faz uma referência bibliográfica, com uso de bases eletrônicas como Pub Med, Google Acadêmico, Whitebook e MedCurso, da associação do uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) às úlceras pépticas (UP), que é uma doença de grande prevalência na população e, em alguns casos, podendo levar a hemorragias (complicação mais comum) e até mesmo óbito caso o paciente não tenha um tratamento adequado e, por isso, merece atenção no meio médico. O objetivo desta pesquisa é abordar as consequências da prescrição incorreta e/ou do uso indiscriminado e contínuo dessa classe de medicamentos, orientando profissionais da saúde que prescrevem essas medicações e pacientes, citando suas funções no organismo, seu método de ação e suas respectivas finalidades terapêuticas relacionando as úlceras de estômago e duodeno. Também abordados os tipos de UP que podemos encontrar (quanto ao local e tipo da lesão), seus respectivos prognósticos, suas manifestações clínicas e métodos de diagnóstico bem como os tratamentos e intervenções de escolha. É visto que a UP por uso de AINEs acomete grande parte da população e pode ser evitada com as devidas medidas de segurança, propostas neste artigo.

Palavras-chave: Úlcera. Péptica. AINES. Anti-inflamatórios.

ABSTRACT

The present study makes a bibliographic reference, using electronic databases such as Pub Med, Google Scholar, Whitebook and MedCurso, of the association of continuous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with peptic ulcer disease (PUD), which is a disease of high prevalence in the population and, in some cases, can lead to hemorrhage (most common complication) and even death if the patient does not have an adequate treatment and, therefore, deserves attention in the medical environment. The objective of this research is talk about the consequences of incorrect prescription and/or the continuous use of drug classes, guide those who prescribe these health actions and patients, citing functions in their personal objective, their method of action and their treatment purposes relating to stomach and duodenum ulcers. The well-known diagnostic methods of PUD can also be found, their specific diagnoses and their clinical manifestations such as treatments and prevention interventions. It is seen that PU due to the use of NSAIDs affects a large part of the population and can be avoided with the appropriate safety measures proposed in this article.

Keywords: Ulcer. Peptic. NSAIDs. Anti-inflammatories.

1. INTRODUÇÃO

A úlcera péptica (UP) é uma doença muito prevalente na população, mesmo com uma relevante redução em sua incidência nos últimos anos, podendo levar a complicações como hemorragia e perfuração que são causas de grande morbimortalidade. (TONETO, 2011).

A UP é uma doença do trato gastrointestinal, caracterizada pela perda da integridade da mucosa maior que cinco milímetros (mm), a escavação deste epitélio que normalmente acomete estômago e duodeno, consiste em um desequilíbrio entre a secreção ácida e os mecanismos de defesa da mucosa, a partir de fatores facilitadores como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) e a bactéria *Helicobacter pylori* (CARVALHO, 2013).

Nesse contexto, os AINE's que tem efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório, como ácido acetilsalicílico (AAS), nimesulida, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno e diclofenaco muito utilizados no meio da área da saúde em várias enfermidades, tanto com prescrição médica, ou na automedicação, alavancando assim, grandes problemas gastrointestinais na população. (DE ANDRADE, 2021)

A classe dos AINEs é heterogênea e os medicamentos são inibidores da ciclooxigenase (COX), podendo ser seletivos ou não. Existem dois tipos principais de COX, e a COX-1 é a forma predominante, sendo expressa em todo o corpo e exercendo várias funções fisiológicas, como a proteção da mucosa gástrica e agregação plaquetária. Já a COX-2 é expressa principalmente como resposta a estímulos inflamatórios. Assim, estes anti-inflamatórios, atuam não apenas reduzindo a inflamação (COX-2), como também reduzem a proteção da mucosa gástrica e inibem a agregação plaquetária (COX-1). É importante relatar que atualmente existe uma terceira isoforma denominada COX-3, que ao contrário das COX-1 e COX-2, não produzira mecanismos pró-inflamatório, mas sim substâncias anti-inflamatórias. (ROMAINE, 2021).

Com o uso contínuo destes medicamentos pode-se observar manifestações clínicas sendo a síndrome dispéptica a principal: dor ou desconforto epigástrico, azia (queimação epigástrica), náusea, sensação de plenitude pós-prandial, sendo capaz de cursar eventos mais graves como hemorragia. A falta de informação sobre os riscos relacionados aos medicamentos de venda livre, torna esta patologia muito comum no meio médico. (MATSUDA, 2010).

Tais informações foram obtidas por meio de uma pesquisa qualitativa e exploratória, utilizando materiais referentes ao tema proposto a fim de ampliar a compreensão da doença ulcerosa péptica por uso de AINE's.

O objetivo do presente artigo é aprofundar o conhecimento científico sobre a doença ulcerosa péptica, com foco nas consequências do uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais, bem como nas manifestações clínicas e seus tratamentos de escolha. A partir de uma revisão bibliográfica busca-se reflexões significativas sobre a temática, possibilitando dessa forma um esclarecimento da associação deste fármaco ao aparecimento de doenças pépticas, além de orientar melhor sobre seus efeitos adversos.

A escolha do referido tema justifica-se pela grande prevalência na área da saúde, seja por uso indiscriminado ou por prescrição médica dos anti-inflamatórios, sendo a queixa de dor péptica muito relacionado a consequências do uso destes medicamentos. Portanto, dentro deste contexto, torna-se

importante a orientação dos pacientes quanto à prevenção, além do tratamento clínico desta patologia.

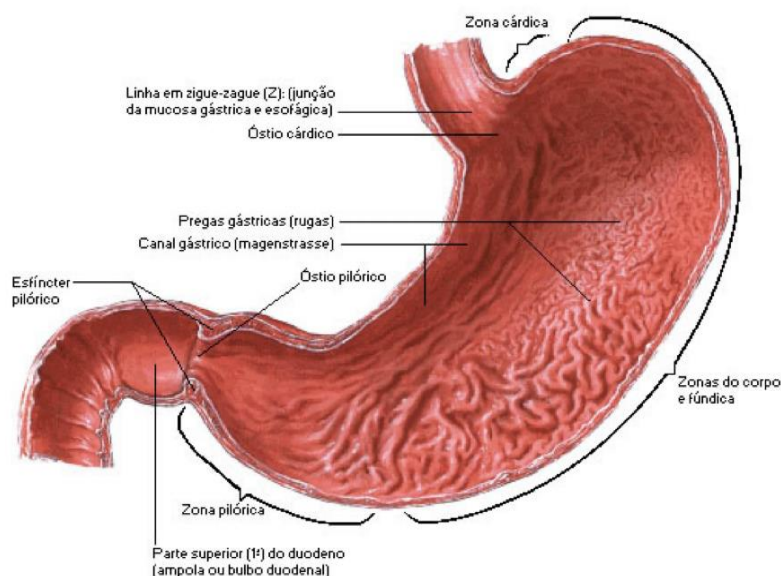
2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Anatomia da úlcera péptica e seu diagnóstico:

A úlcera péptica (UP) é caracterizada por um desequilíbrio entre os fatores de defesa e fatores agressores da mucosa gastrointestinal, podendo ter localização no duodeno e no estômago. O foco deste estudo é relatar as úlceras provocadas por AINEs, sendo seu sítio preferencial o estômago (KIM, 2015).

O estômago é um segmento dilatado do tubo digestivo, localizado na parte esquerda do abdome. Apresenta duas curvaturas a grande curvatura (curva para a direita) e a pequena curvatura (curva para a esquerda). Para impedir o retorno dos alimentos existe uma válvula no orifício de entrada do estômago chamada cárdia. E para impedir que o alimento passe prematuramente ao intestino existe o esfíncter pilórico, conforme-se pode-se observar na figura 1, (GOERSCH, 2022).

Figura 1: Anatomia do estômago



Fonte: Fonte: NETTER, Frank H. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

O ácido clorídrico (HCL), secretado no estômago tem a função de inibir o crescimento bacteriano e a digestão de alimentos, deixando normalmente seu pH 2,0, sendo sua regulação feita por mecanismos neurais e mecanismos hormonais (GOERSCH, 2022). A partir do olfato e até mesmo o contato com o alimento os estímulos neurais através do nervo vago ativam a liberação do hormônio acetilcolina, conseqüentemente, estimula a produção os hormônios gastrina e histamina, acarretando então, na liberação do HCL pelas células parietais presentes no estômago, suas funções estão evidenciadas na figura 2 (FERREIRA, 2013).

Figura 2: Funções da Acetilcolina, Gastrina e da Histamina.

Acetilcolina	• Aumenta atividade secretora das células parietais e principais; • Estimula células endócrinas a produzir gastrina e histamina.
Gastrina	• Aumenta secreção gástrica de HCl e pepsinogênio; • Estimula liberação de histamina pelas células endócrinas; • Promove o esvaziamento gástrico, aumentando a sua motilidade e relaxando o esfíncter pilórico.
Histamina	• Hormona que atua a nível das células parietais nos recetores H₂.

Fonte: Rang et al., 2007

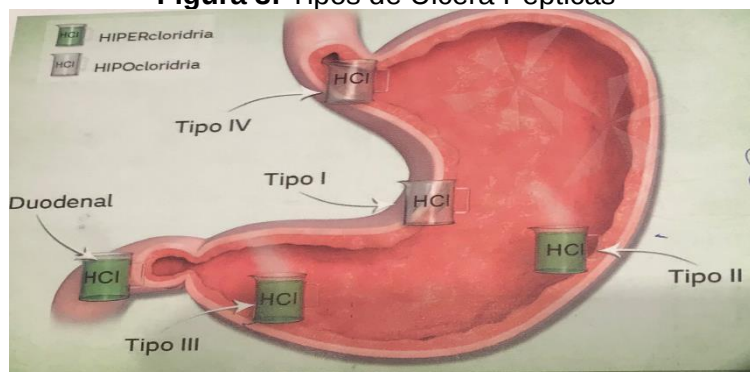
Apesar de o pH estomacal ser extremamente ácido, existem fatores protetores da mucosa deste órgão para que consequentemente não ocorra a formação de úlceras, sendo esse papel responsável pelas prostaglandinas (PG), como citado no item 2.2 (CORREIA, 2022).

Diante disso, para ocorrer à patologia da úlcera péptica (UP) são necessários facilitadores que possam, ou aumentar a secreção ácida pelas células parietais, chamadas de úlceras por hipercloridria, ou diminuir a barreira protetora da mucosa gástrica, chamadas de úlceras por hipocloridria (KIM, 2015). O principal agente causador UP por hipercloridria normalmente é a bactéria ***Helicobacter pylori***. Já o principal fator para UP por hipocloridria é o uso crônico AINEs, sendo este o foco principal deste estudo. (CARVALHO, 2013).

Existem cinco tipos clínicos de úlcera segundo a classificação de Johnson (Figura 3):

- Tipo I – úlcera da pequena curvatura;
- Tipo II – úlcera do corpo gástrico associado a úlcera duodenal;
- Tipo III – Úlcera pré-pilórica;
- Tipo IV – Úlcera da pequena curvatura, parte alta, próximo a junção gastresofágica;
- Tipo V – Úlcera induzida por fármacos (ex: AINEs), podendo ocorrer em qualquer lugar do estômago;

Figura 3: Tipos de Úlcera Pépticas

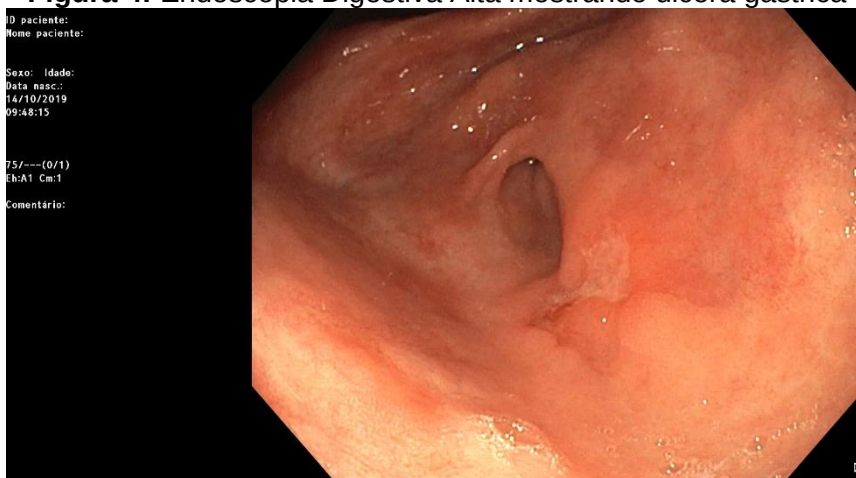


Fonte: ROCHA, Márcio. Ciclo 2: MED Cirurgia. 1ª edição, vol. 2. Rio de Janeiro: MEDERI Editora de especialidades médicas LTDA, 2022. Pág. 94.

Assim, é importante salientar que as úlceras do tipo V, de acordo com a classificação de Johnson, ocorrem em qualquer parte do estômago por um fator de hipocloridria, isso significa que a UP se forma por um fator de desequilíbrio na proteção da mucosa gástrica. (ARAKAWA, 2012).

O diagnóstico de UP se evidencia através de sua suspeita clínica e o exame de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com a visualização da úlcera (Figura 4). Contudo não serão todos os pacientes com dispepsia que serão levados a realizar EDA. Porém é sempre indicado a pacientes dispépticos acima de 40 anos ou naqueles com sinais de alarme para uma possível neoplasia gástrica, sendo eles perda ponderal, anemia, hemorragia, vômitos recorrentes, disfagia, odinofagia, massa abdominal, linfadenopatia, histórico familiar de câncer gástrico, dentre outros (ROMAINE; LOUREIRO; DA SILVA, 2021).

Figura 4: Endoscopia Digestiva Alta mostrando úlcera gástrica



Fonte: Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva, 2021

2.2. Discussão de Resultados

Fisiopatologia da UP por uso de AINEs:

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sua atuação como anti-inflamatórios, analgésicos, antitérmicos e antitrombóticos (MICHEL, 2010). O mecanismo de ação desses fármacos ocorre através da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2), criando subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não seletivos para COX-2 (LIMA, 2018).

A enzima ciclooxigenase (COX) é responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. COX-1 é responsável por funções protetoras da mucosa gástrica e homeostasia, enquanto a COX-2, induzida por estímulos inflamatórios, envolvida na produção de prostaglandinas (Figura 5). Contudo, ambas as enzimas contribuem na síntese de prostanoídes autorreguladores e homeostáticos, e contribuem, também, para a liberação destes durante a inflamação (ROMAINE; LOUREIRO; DA SILVA, 2021).

As prostaglandinas (PG) desempenham um papel importante na proteção da mucosa e na cura de úlceras, sendo indispensáveis para a resolução da doença, uma vez que inibem a secreção de ácido gástrico, aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa e promovem secreção do muco citoprotetor (CABRAL, 2021).

Durante uma resposta inflamatória a produção de PG aumenta rapidamente antes do recrutamento de leucócitos e da infiltração de células imunológicas. Assim, a produção de PG depende da atividade das enzimas COX-1 e a COX-2 (CORREIA, 2022).

Figura 5: Características COX 1 e 2

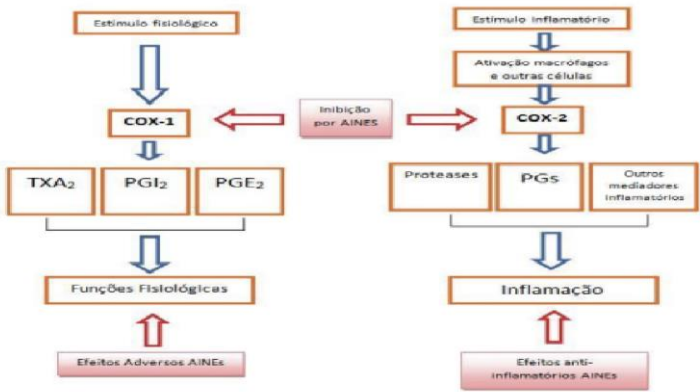
COX	Local em que é expressa	Função	Inibidores
1	Expressa na maioria dos tecidos.	• Agregação plaquetária; • Proteção GI; • Produção de prostaciclina.	A maioria dos AINEs clássicos e alguns inibidores seletivos.
2	Induzida em vários tecidos por estímulos, incluindo fatores de crescimento, citocinas, stress oxidativo, convulsões, hipoxia cerebral. Presente no cérebro, rins e noutros tecidos.	• Inflamação; • Febre; • Dor; • Função renal.	Muitos AINEs, fármacos seletivos para a COX-2 (ex: coxibs).

Fonte: Ricciotti e FitzGerald, 2011.

Diante disso, os AINEs são usados a nível mundial. O uso crônico destes medicamentos tem efeitos adversos variados, sendo o principal a formação de úlcera péptica. (DE ANDRADE AOYAMA; DELMÃO, 2021).

Após a utilização desses medicamentos os efeitos sistêmicos dos AINEs resultam da inibição das enzimas COX-1 e COX-2 que impedem a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, ocorrendo um desequilíbrio, reduzindo então todas as defesas contra a secreção ácida, dificultando o reparo tecidual e a neutralização do ácido clorídrico no trato gastrointestinal, podendo então existir a formação de uma úlcera péptica, (Figura 6), (MICHEL B, 2010).

Figura 6: Esquema da ação das enzimas COX-1 e COX-2 e da inibição por AINEs



Fonte: Rang et al., 2007

A úlcera péptica possui uma clínica de uma síndrome dispéptica, várias são as definições para esta síndrome devido à sobreposição de sintomas por estes pacientes. Com isso, de acordo com o Colégio Americano de Gastroenterologia, a dispepsia é definida como: dor epigástrica com duração de, pelo menos, um mês. Esta dor pode estar associada a qualquer outro sintoma gastrointestinal superior, como plenitude epigástrica, náusea, vômito ou azia, desde que a dor

epigástrica seja a principal preocupação relatada pelo paciente (ARAKAWA, 2012).

Entende-se então, quando um paciente apresenta uma úlcera gástrica, o quadro clínico de dispepsia piora com alimentação, pois a partir disso acontece o mecanismo de liberação de HCL gerando lesão na mucosa gástrica desprotegida. Deste modo, em uma consulta em que o paciente refere estes sintomas é preciso sempre pensar em diagnóstico desta patologia. (MICHEL B, 2010)

Com isso, para se dar o diagnóstico concreto de doença ulcerosa péptica, é necessário realizar o exame de endoscopia digestiva alta (EDA) (KIM, 2015). Mas esta não é a conduta inicial para todos os pacientes, como já foi relatado no tópico 2.1.

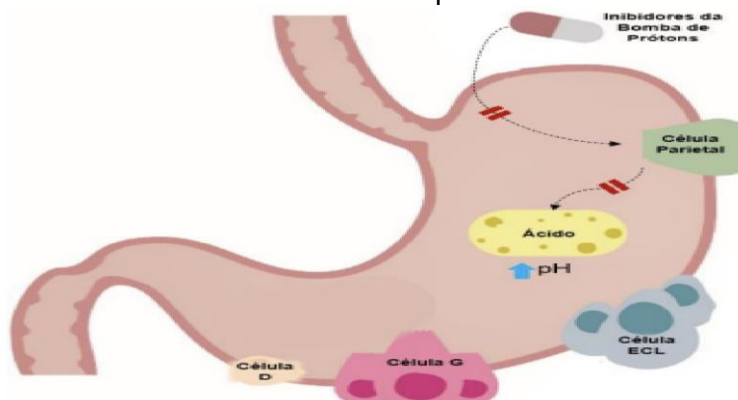
Diante disso, os principais tratamentos de escolha além da suspensão do agressor, no caso dos AINEs, seriam as utilizações de inibidor de bomba de prótons, atualmente, são comercializados seis representantes desta classe: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol ou antagonistas dos receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina), da mesma maneira que a neutralização do ácido secretado com antiácidos (hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio) (BRAGA; DA SILVA; ADAMS, 2011).

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são medicamentos que apresentam uma supressão ácida de maior eficácia, sendo capaz de elevar o pH do estômago para 4,0 e mantê-lo assim por um período de 16 a 18/h por dia. Estes conseguem suprimir a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H⁺ /K⁺ -ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica (Figura 7). Devem ser utilizados por um período de 4 a 8 semanas (DE LIMA, 2013).

Os antagonistas dos receptores de H₂ têm a função de inibir os receptores de histamínicos H₂ nas células parietais, portanto causando uma supressão ácida estimulada pelos hormônios gastrina, acetilcolina e histamina. Devem ser utilizados por um período de 4-8 semanas como os IBP (MARANHÃO, 2020).

A neutralização do ácido secretado é realizada por antiácidos que neutralizam diretamente o pH reduzido do estômago de forma temporária, ao reagirem com HCL para formar água e sal, e determinante para um rápido alívio dos sintomas dispépticos. Atualmente os antiácidos são raramente utilizados para o tratamento regular da cicatrização de úlcera péptica (FERREIRA, 2013).

Figura 7: Representação do mecanismo de ação dos Inibidores de Bomba de Prótons nas células parietais.



Fonte: Adaptado de Helgadottir; Bjornsson (2019).

De acordo com DE LIMA, 2021 com o fácil acesso destes medicamentos principalmente para população mais idosa que são livres de prescrição, o uso corriqueiro e de forma crônica, pode se tornar um risco à vida. ANDRADE et al. 2021 discutem as consequências não só gastrointestinais do uso desses medicamentos, dando ênfase na toxicidade em pacientes nefropatas e cardiopatas, uma vez que o uso desses medicamentos pode levar a diminuição do efeito anti-hipertensivo.

DA ROSA SOUSA relata que as maiorias das úlceras pépticas evoluem para cura quando tratada adequadamente, embora outras podem evoluir e gerar consequências mais severas, inclusive levar a óbito. CASALI 2012 discute que o estilo de vida do paciente sendo estes os hábitos diários, como alimentação desbalanceada, uso de tabaco e álcool, em conjunto de AINEs mostrou uma maior incidência de dificuldade em seu tratamento, tanto da UP quando dos seus sintomas, além de mostrar maiores chances de complicações mais graves.

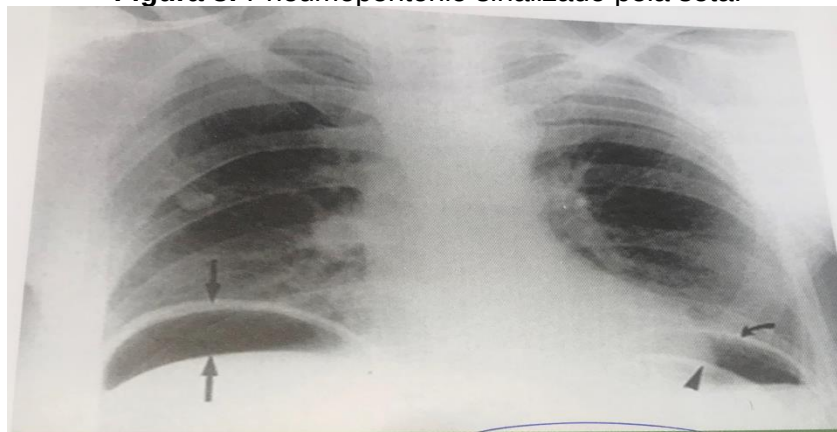
A partir disso, se o paciente que apresenta o uso crônico por AINEs por advir de uma doença crônica com necessidade deste tratamento, ou realizar a automedicação e não utilizar dos tratamentos e prevenção de úlcera péptica estará sujeito as complicações mais severas, que são comuns no dia a dia (TONETO, 2011).

A hemorragia é a complicação mais comum da úlcera péptica, ainda mais comum em idosos devido ao uso crônico de AINEs. Manifesta-se com hematêmese (vômitos sanguinolentos) associado à melena em casos mais graves (fezes escuras com ou sem a presença de sangue).

O diagnóstico é realizado após a estabilização clínica do paciente, sendo ela feita com infusão de cristaloides e hemoderivados, podendo até necessitar de uma vida aérea avançada. Feito isso, é fundamental o exame de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) o mais precocemente, sendo feito o tratamento, se possível, com injeção de adrenalina seguida de termo coagulação ou uso de hemoclips. Caso o sangramento não tenha sido satisfatoriamente controlado após EDA, a indicação seria de uma abordagem cirúrgica. (MARTINS, 2019).

A perfuração é a segunda principal complicação da UP, mas está relacionada ao tratamento cirúrgico de emergência. Nesta situação a clínica do paciente será típica de um abdome agudo perforativo com irritação peritoneal e abdome em tábua. Seu diagnostico pode ser feito através de Radiografia de tórax (Figura 8), evidenciando ar no peritônio (CANELLA; THOMÉ, 2017).

Figura 8: Pneumoperitônio sinalizado pela seta.



Fonte: ROCHA, Márcio. Ciclo 2: MED Cirurgia. 1ª edição, vol. 2. Rio de Janeiro: MEDERI Editora de especialidades médicas LTDA, 2022. Pág. 74.

Nessa situação uma opção utilizada como último recurso para UP seria o tratamento cirúrgico. Existem critérios precisos na literatura para este tipo de tratamento, sendo eles:

- Hemorragia;
- Perfuração;
- Obstrução;
- Caso o tratamento clínico não cicatrize a úlcera (intratabilidade);
- Em casos de recidivas constantes;

2.3. Metodologia:

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no mês de março de 2022, para qual foi utilizada fonte de pesquisa secundária, a partir de materiais contidos em livros, teses, dissertações, diretrizes, artigos e protocolos, os quais foram consultados em bases eletrônicas como Pub Med, Google acadêmico, Whitebook, MedCurso. A pesquisa se baseou em uma estratégia qualitativa, além de apresentar caráter exploratório, a fim de analisar sobre úlcera péptica por uso de anti-inflamatórios não esteroidais, bem como ampliar o conhecimento sobre as consequências pelo uso crônico destes medicamentos, as manifestações clínicas e seu tratamento.

Selecionou-se 29 estudos para pesquisa, cujos critérios de escolha foram aqueles que melhor se adequavam ao tema estudado, os que estavam disponíveis gratuitamente na base de dados e os disponíveis para leitura na íntegra. Desse total, os 29 foram introduzidos ao trabalho. Utilizou-se os critérios para tal inclusão: materiais que abordassem a fisiopatologia da Úlcera Péptica, reações adversas no uso de Anti-inflamatório não esteroidais, bem como as manifestações clínicas presentes além de seu tratamento, sendo estes, estudos de bases de dados confiáveis, com textos completos, os quais foram publicados no período de 2010 a 2022. Além disso, também foi utilizado a RESOLUÇÃO-RE No 3.259, DE 26 DE AGOSTO DE 2020, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

3. CONCLUSÃO

Ao finalizar este estudo, podemos concluir que a úlcera péptica (UP) é uma doença de importante prevalência na população em geral e que merece atenção na medicina, visto que, pode ser causada por anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), que são medicamentos constantemente prescritos para diversas patologias no dia-a-dia do médico e, por parecerem "inofensivos", além de sua venda não precisar de receita médica, muitos pacientes fazem uso contínuo indiscriminado, podendo levar à úlceras pépticas que podem causar qualquer sintoma gastrointestinal superior, como plenitude epigástrica, náusea, vômito ou azia, dor epigástrica (sendo este último sintoma por pelo menos um mês de duração). Por serem sintomas muito inespecíficos (com exceção da dor de longa duração), pode confundir o médico com várias outras doenças, como gastrite, infecção por *H. Pylori*, e outras.

Primordialmente, seria interessante, para uma significativa diminuição das UP, que os pacientes sejam muito bem orientados pelo seu médico sobre possíveis complicações com o uso incorreto e insistente dos AINEs, bem

como a venda destes medicamentos passe a ser exigido a apresentação de prescrição médica com dosagem já limitada, o que ajudaria a diminuir consideravelmente o uso incorreto dessa medicação e, conseqüentemente, a diminuição das UP por esta causa.

REFERÊNCIAS

1. ARAKAWA, Tetsuo et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 18, n. 35, p. 4811, 2012.
2. ATHENEU, Dangelo Editora; KOOGAN, Agur Editora Guanabara; ELSEVIER, Adam–Editora. *Anatomia Geral*.
3. BRAGA, Muriele Picoli; DA SILVA, Cristiane de Bona; ADAMS, Andréa Inês Horn. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. *Saúde (Santa Maria)*, v. 37, n. 2, p. 19-32, 2011.
4. CABRAL, Patricia Pinheiro. Úlcera gástrica refratária ao tratamento clínico: Relato de Caso. 2021.
5. CANELLA, Carolina Luz; THOMÉ, Helder Eslevos. Pneumoperitônio associado à ruptura de úlcera gástrica em um cão: relato de caso. *Nosso Clín.*, p. 34-36, 2017.
6. CARVALHO, Mafalda Marques Cirne Machado. Úlcera péptica: etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento. 2013. Tese de Doutorado. [sn].
7. CORREIA, Melissa Rodrigues. Papel regulatório das prostaglandinas produzidas a partir das vias COX-1 e COX-2, sobre a neovascularização durante a regeneração muscular esquelética, induzida pela injeção de veneno de serpente *Bothrops asper*. 2022.
8. CASALI, Jairo Júnior et al. Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da urease em pacientes com úlcera péptica perfurada. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 39, p. 93-98, 2012.
9. DA ROSA SOUSA, Samuel et al. Perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com úlcera gástrica e/ou duodenal em dois serviços de referência do extremo sul catarinense no período de um ano. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 46, n. 3, p. 59-69, 2017.
10. DE ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) MAIS VENDIDOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde*, 2021.

11. DE LIMA, Andressa Gomes et al. GASTRITE E ÚLCERA GÁSTRICA. Anuário Pesquisa e Extensão Unoesc Xanxerê, v. 6, p. e28102-e28102, 2021.
12. DE LIMA, A. P. V.; FILHO NETO, M. D. A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. BJSCR, 2013.
13. Endoscopia Digestiva Alta mostrando úlcera gástrica, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva, 2021. Disponível em: < <https://www.sped.pt/>>. Acesso em: 07/05/2022.
14. FERREIRA, Sara Alexandra da Silva. Evolução na abordagem farmacoterapêutica da úlcera péptica. 2013. Tese de Doutorado. [sn].
15. GOERSCH, Maria Clara da Silva. Fisiologia digestiva. 2022.
16. HELGADOTTIR, H.; BJORNSSON, E. S. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors International Journal of Molecular Sciences, 2019. Disponível em:
17. KIM, Heung Up. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. Clinical endoscopy, v. 48, n. 4, p. 285, 2015.
18. LIMA, Alana Silva; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. Revista de Iniciação Científica e Extensão, v. 1, n. Esp, p. 169-174, 2018.
19. MARANHAO, Marcius Vinicius Mulatinho et al. Antagonistas H2 da Histamina e Anestesia. Brazilian Journal of Anesthesiology, v. 43, n. 4, p. 283-288, 2020.
20. MARTINS, Angelica Arêa Leão et al. Hemorragia digestiva alta diagnóstico e tratamento: uma revisão de literatura. Pará Research Medical Journal, v. 3, n. 2, p. 0-0, 2019.
21. MATSUDA, Nilce Mitiko; MAIA, Celso Costa; TRONCON, Luiz Ernesto de Almeida. Dispepsia funcional: revisão de diagnóstico e fisiopatologia. Diagn. tratamento, 2010.
22. MICHEL B. Antiinflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Arq. Bras. Cardiol. vol.94, n.4, São Paulo, abr 2010.
23. MINISTÉRIO DA SAÚDE, MS. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. RESOLUÇÃO-RE No 3.259, DE 26 DE AGOSTO DE 2020 (Publicada no DOU no 165, de 27 de agosto de 2020)
24. NETTER, Frank H. Netter atlas de anatomia humana. Elsevier Brasil, 2018.
25. Rang, H. et al. (2007). Rand and Dale's Pharmacology. Londres, Elsevier.

26. Ricciotti, E. e Fitzgerald, G. A. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, pp. 986-1000.
27. ROCHA, Márcio. Ciclo 2: MED Cirurgia. 1ª edição, vol. 2. Rio de Janeiro: MEDERI Editora de especialidades médicas LTDA, 2022. Pág. 94.
28. ROMANE, Adriane Pessoa; LOUREIRO, Fernanda Freire; DA SILVA, Francisca Vitória Menezes. Reações adversas no uso de Anti-inflamatório não esteroidais (AINES) no Brasil: uma revisão sistemática Adverse reactions to nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDS) in Brazil: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 6, p. 54653-54661, 2021.
29. TONETO, Marcelo Garcia; OLIVEIRA, Fábioerson João Mocelin; LOPES, Maria Helena Itaquí. Evolução histórica da úlcera péptica: da etiologia ao tratamento. *Scientia medica*, v. 21, n. 1, p. 23-30, 2011.