

## **A INCIDÊNCIA DA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS APÓS USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS**

*Sara dos Santos Carolino Silva, Victor Salarolli Lorencini, Ryan Nogueira Lopes, Júlia Gomes Ribeiro, Luiza Fricks Cabellino, Gabriel Lopes Marcondes De Souza, Gustavo Marques Fim, Luiza Pilon Chiecon, Sara Zambon Silveira, Fernanda Dardengo Gava, Leticia Castelioni Fachin, Isabela Machado dos Reis*

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **Resumo**

**INTRODUÇÃO:** Hemorragia Gastrointestinal Alta (HGA) em crianças é uma condição clínica na qual suas causas são pouco relatadas na literatura, porém estudos demonstram correlação entre uso prolongado ou contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) com a incidência de casos na pediatria. **OBJETIVOS:** O presente estudo busca analisar por meio de uma revisão bibliográfica estudos e análises mais aprofundados sobre o uso prolongado de AINES e a incidência de HGA em pacientes menores de idade. **METODOLOGIA:** Revisão Bibliográfica realizada no período de junho a julho de 2023. As buscas da literatura foram feitas nas bases de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram encontrados 238 artigos e após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 18 artigos foram selecionados para a composição da coletânea. **RESULTADOS:** Os diferentes estudos analisados demonstram que apesar dos AINES serem preditores de lesão na mucosa gástrica, tendem a exercer papel indireto na causa de hemorragia Gastrointestinal Alta. Nesse sentido, a maioria dos casos estudados os pacientes possuem outro fator de risco para referida complicação- haja vista uma lesão intestinal pré-existente, correlacionado a automedicação, sobretudo, a administração medicamentosa sem a posologia correta por pais/responsáveis. **CONCLUSÃO:** O mecanismo de lesão pelo de AINES já é conhecido, porém, ainda existem divergências sobre o assunto em questão. É imprescindível que os pais ou responsáveis atentem-se à posologia ideal prescrita por médicos, respeitando o intervalo de administração do medicamento, evitando assim o seu uso irregular e, portanto, suas consequências mais vigorosas sobre a correlação AINES e HGA em crianças, uma vez que são casos de alta complexidade podendo precisar de atendimento e internação de urgência.

**Palavras-chave:** hemorragia. Alta. Pediátrica. Anti-inflamatório.

## **INCIDENCE OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PEDIATRIC PATIENTES AFTER THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS**

### **Abstract**

**INTRODUCTION:** Upper Gastrointestinal Bleeding (OGH) in children is a clinical condition in which its causes are rarely reported in the literature, but studies demonstrate a correlation between prolonged or continuous use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the incidence of cases in pediatrics. **OBJECTIVES:** The present study seeks to analyze, through a bibliographic review, more in-depth studies and analyzes on the prolonged use of NSAIDs and the incidence of HGA in underage patients. **METHODOLOGY:** Bibliographic review carried out from June to July 2023. Literature searches were carried out in the PubMed and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases. 238 articles were found and after applying inclusion and exclusion criteria, 18 articles were selected to form the collection. **RESULTS:** The different studies analyzed demonstrate that although NSAIDs are predictors of damage to the gastric mucosa, they tend to play an indirect role in causing Upper Gastrointestinal hemorrhage. In this sense, in the majority of cases studied, patients have another risk factor for this complication - given a pre-existing intestinal injury, correlated with self-medication, especially medication administration without the correct dosage by parents/guardians. **CONCLUSION:** The mechanism of injury caused by NSAIDs is already known, however, there are still disagreements on the subject in question. It is essential that parents or guardians pay attention to the ideal dosage prescribed by doctors, respecting the medication administration interval, thus avoiding its irregular use and, therefore, its more vigorous consequences on the NSAID and HGA correlation in children, since which are highly complex cases and may require urgent care and hospitalization.

**Keywords:** hemorrhage. High. Pediatric. Anti-inflammatory.

**Instituição afiliada-** 1- Graduando(a) em Medicina pela Faculdade Brasileira de Cachoeiro de Itapemirim - Multivix

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 29 de Agosto e publicado em 09 de Outubro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p718-726>

**Autor correspondente:** Sara dos Santos Carolino Silva - [saracarolino@gmail.com](mailto:saracarolino@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **1 INTRODUÇÃO**

A hemorragia digestiva possui duas formas de apresentação, sendo a hemorragia digestiva alta, com origem acima do ângulo de Treitz (ângulo constituído na altura da junção duodeno jejunal) e a hemorragia digestiva baixa que ocorre quando sua origem é abaixo do ângulo de Treitz (R12). A clínica apresenta-se de forma parecida, com a sintomatologia de náuseas, dores abdominais, melena, dispepsia e hematêmese (R.3)

Hemorragia do trato gastrointestinal em crianças é uma condição clínica na qual suas causas são pouco relatadas em literatura [ref-14]. Em casos leves são facilmente tratadas, no entanto, em casos severos, a internação é necessária. Estudos demonstram a correlação entre o uso prolongado ou contínuo de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) com a incidência de hemorragia gastrointestinal em crianças. [ref art 1].

Os anti-inflamatórios não esteroides são caracterizados como uma das classes de fármacos mais utilizados no mundo no que tange ao tratamento de febre, inflamação e analgesia nas diferentes faixas etárias, sendo seu uso na pediatria comum para alívio desses sintomas [ref art 9]. A lesão do trato gastrointestinal é um dos efeitos colaterais mais conhecidos deste fármaco uma vez que seu mecanismo básico é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), responsável por impedir a produção de prostaglandinas que atua na proteção da mucosa gastrointestinal, já que impede a produção de ácido clorídrico. A quebra dessa barreira de proteção pode ocasionar erosão, ulceração e hemorragia da mucosa do trato gastrointestinal [ref – art 4]. Essa disfunção do trato gastrointestinal é mais comum quando administrados anti-inflamatórios não seletivos, que inibem tanto a COX 1, quanto a COX 2, quando comparados aos AINES seletivos, que inibem apenas a COX 2 [ref – art1].

Este trabalho possui como objetivo a revisão bibliográfica, tendo em vista que por ser pouco fundamentada torna-se necessário o estudo e análises mais aprofundadas da correlação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroides e a incidência de hemorragia do trato gastrointestinal em crianças.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica realizada no período de junho a julho de 2023. As buscas da literatura foram feitas nas bases de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO) por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Hemorragia Gastrointestinal) AND (Complicação) AND (Pediatria) AND (Criança) AND (Anti-inflamatórios). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês; publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de

resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 238 artigos. Dos quais, 238 artigos pertenciam à base de dados PubMed e 10 artigos ao Scielo. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos na base de dados PubMed e 2 artigos na Scielo, sendo utilizados um total de 18 estudos para compor a coletânea.

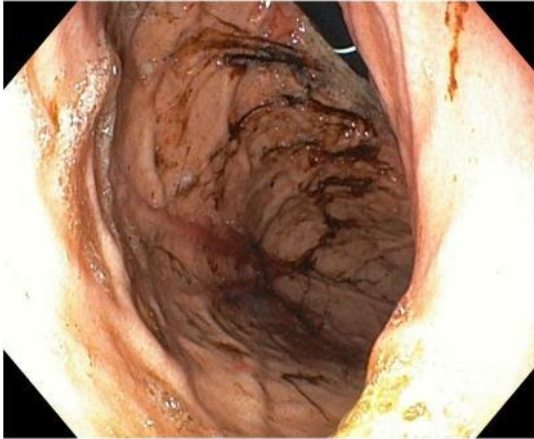
### **3 RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS**

Essa análise sistemática de pacientes pediátricos com hemorragia digestiva alta derivada do uso de AINES está relacionada à administração e a posologia incorretas, tanto quanto fatores genéticos, como a história familiar prévia de úlcera péptica e infecção por *H. Pylori*.

Para Márginean M.O. *et al.* (2018), os anti-inflamatórios não esteroidais são medicamentos muito usados no público pediátrico pela segurança de suas moléculas, assim como o eficaz efeito analgésico, antipirético e inibidor da ação inflamatória. Contudo, de acordo com Renz L. *et al.* (2021), a automedicação sem consulta médica feita por pais e responsáveis incidiu no aumento de 49% nos últimos 10 anos, com destaque na faixa etária de 0 a 5 anos. O uso inadequado de tal grupo medicamentoso tem como consequência diversos sintomas gastrointestinais, como dispepsia, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, anemia e principalmente hemorragia digestiva alta - melena e hematêmese (CARDILE S. *et al.*, 2016).

O sangramento característico é advindo da lesão da mucosa gástrica, uma vez que os AINES apresentam duas categorias: os seletivos, os quais inibem apenas a COX-2, e os não seletivos, atuando tanto na COX-2 quanto na COX-1. A investigação liderada por Cardile S. *et al.* (2016) relatou que o mecanismo geral exerce a inibição das enzimas cicloxigenases, as quais são fundamentais para síntese de prostaglandinas, impedindo assim a secreção de bicarbonato para formação do muco gastroprotetor, reduzindo assim a microcirculação local, e tornando a membrana celular gástrica permeável em um ambiente ácido, aumentando a proliferação de células epiteliais (IGNAT A. *et al.*, 2015). No estudo de Bianciotto M. *et al.* (2013), foram analisados 486 casos de pacientes pediátricos com queixas de hemorragia digestiva, nos quais 353 deles foram expostos a no mínimo um tipo de medicação nas últimas 3 semanas, 17% administrado sem orientação médica e 81 dos casos utilizaram AINES. Nesse sentido, conforme Cardile S. *et al.* (2016) e Bianciotto M. *et al.* (2013), o tempo associado de uso e reação no trato

gastrointestinal foi de aproximadamente 4 dias, contrapondo a teoria de que as lesões à mucosa gástrica seriam diretamente influenciadas com o tempo de lesão a terapia a longo prazo.



**Fig. 2.** The endoscopic aspect of digested blood in gastric corpus and fornix, but without an active bleeding site

Os fatores de risco para o desenvolvimento de sangramento digestivo por AINES estão histórico familiar de úlcera péptica, infecção por *H. Pylori* e polimorfismos gênicos de interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa e enzima conversora de angiotensina (MÁRGINEAN M.O. et al., 2018). Entretanto, em concordância com Tekeli A. et al. (2022), os AINES têm a propriedade de predispor a lesão da mucosa gástrica, porém na maioria dos casos tal medicamento está como um papel causador indireto quando associado a outros fatores agressivos à mucosa. Um estudo por Autret-Leca E. et al. (2007) relacionado a farmacovigilância evidenciou, 61 casos de complicações relacionadas a hemorragia digestiva alta infantil entre a faixa etária de 11 meses a 15 anos, na qual 52% das crianças tinham algum outro fator de risco para complicações gastrointestinais induzidas por AINES.



**FIGURE 1.** Upper digestive endoscopy showing a 2/3 cm ovoid prepiloric ulceration



No estudo conduzido por Cardile S. et al. (2016), concluiu-se que a melhor estratégia profilática é o uso associado de medicamentos gastroprotetores, visto que 9,8% da população de estudo seguiram tal estratégia e tiveram êxito nos resultados. Outras medidas de prevenção consistem em evitar automedicação por pais e responsáveis, procurando ajuda médica para que sejam receitadas corretas posologias nos seus devidos intervalos de administração, a fim de impedir a condução da medicação a curtos prazos de uso dos AINES, que pode resultar em acúmulo de dose.

#### **4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Essa análise sistemática correlaciona a incidência de hemorragia gastrointestinal em pacientes pediátricos ao uso indiscriminado de AINES. Embora pouco fundamentadas, as complicações dessa medicação indevida incluem lesão da mucosa do trato digestivo, através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e por conseguinte, sangramentos que, não raro, necessitam de internação para abordagem urgente. É imprescindível que os pais ou responsáveis atentem-se à posologia ideal prescrita por médicos, respeitando o intervalo de administração do medicamento, evitando assim o seu uso irregular e, portanto, suas consequências. Entretanto, ainda existem impasses a serem discutidos no que tange o tema, dessa forma, torna-se necessário um estudo mais vigoroso da associação da hemorragia digestiva com o uso de anti-inflamatórios não esteroides.

#### **REFERÊNCIAS**

MÉRGINEAN, Maria Oana et al. Ibuprofeno, uma causa potencial de gastrite hemorrágica aguda em crianças - relato de caso. **The Journal of Critical Care Medicine**, v. 4, n. 4, pág. 143-146, 2018.

SORIANO, Lucía Cea et al. Incidência de hemorragia digestiva alta e baixa em novos usuários de aspirina em baixas doses. **Gastroenterologia Clínica e Hepatologia**, v. 17, n. 5, pág. 887-895. e6, 2019.

CARDILE, Sabrina et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 5, p. 1877, 2016.



Artigo 4 não achei

BIANCIOTTO, Manuela et al. Drug use and upper gastrointestinal complications in children: a case-control study. **Archives of disease in childhood**, v. 98, n. 3, p. 218-221, 2013.

ANYANWU, Lofty-John C.; MOHAMMAD, Aminu M. Hemorragia gastrointestinal após ingestão de AINEs em crianças. **Anais de Cirurgia Pediátrica**, v. 9, n. 2, pág. 87-89, 2013.

TITCHEN, Thirza; CRANSWICK, Noel; BEGGS, Sean. Reações adversas a medicamentos anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da COX-2 e paracetamol em um hospital pediátrico. **Jornal britânico de farmacologia clínica**, v. 59, n. 6, pág. 718-723, 2005.

IGNAT, Ancuta et al. ÚLCERA GÁSTRICA APÓS ADMINISTRAÇÃO DE CURTO PRAZO DE MEDICAMENTOS NÃO-ESTEROIDAIIS ANTI-INFLAMATÓRIOS EM CRIANÇA PEQUENA. **Jornal Romeno de Pediatria**, v. 64, n. 4, pág. 403, 2015.

Artigo 9 não achei

SZABÓ, Imre et al. PPIs prevent aspirin-induced gastrointestinal bleeding better than H2RAs: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 26, n. 4, p. 395-402, 2017.

MACÍAS, Yolanda et al. Lack of Major Involvement of Common CYP2C Gene Polymorphisms in the Risk of Developing Cross-Hypersensitivity to NSAIDs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 648262, 2021.

ALAM, Syed Mobashshir et al. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina aumentam o risco de sangramento gastrointestinal superior quando usados com AINEs: uma revisão sistêmica e meta-análise. **Relatórios Científicos**, v. 12, n. 1, pág. 14452, 2022.

GARCIA RODRIGUEZ, Luis A. et al. Low-dose aspirin and risk of upper/lower gastrointestinal bleeding by bleed severity: a cohort study with nested case-control analysis using primary care electronic health records from the United Kingdom. **Annals of medicine**, v. 51, n. 2, p. 182-192, 2019.

AUTRET-LECA, Élisabeth et al. Upper gastrointestinal complications associated with NSAIDs in children. **Therapie**, v. 62, n. 2, p. 173-176, 2007.

OWENSBY, Susan; TAYLOR, Kellee; WILKINS, Thad. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding in children. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 28, n. 1, p. 134-145, 2015.

TEKELI, Aysun et al. Avaliação da Hemorragia Digestiva Alta no Serviço de Urgência Pediátrica. 2023.

BEDENE, Ajda et al. Risk of drug-related upper gastrointestinal bleeding in the total population of the Netherlands: a time-trend analysis. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 9, n. 1, p. e000733, 2022.

RENZ, Lenice; DA SILVA, Andréia Ferreira; SUWA, Uziel Ferreira. Riscos associados à automedicação de anti-inflamatórios não esteróides em pacientes pediátricos: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 10, p. 97619-97630, 2021.



**A INCIDÊNCIA DA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS APÓS USO  
DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS**

Silva *et. al.*