Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32433

USO PROLONGADO DE AINES E RISCO DE SANGRAMENTO GASTROINTESTINAL EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTICOAGULANTE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PROLONGED NSAID USE AND RISK OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS RECEIVING ANTICOAGULANT THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW

USO PROLONGADO DE AINE Y RIESGO DE HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Guilherme Medeiros Souza Soares[1]
Guilherme Motta Souza[2]
Thadson Luiz Vitorio Andrade[3]
Caio Novaes Rubem[4]
Eduardo Gomes Silva Sampaio[5]
Gustavo Cruz Matos de Oliveira[6]
Lucas Gouveia de Carvalho Teixeira[7]

RESUMO: Objetivo: Analisar a associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante. Métodos: Revisão sistemática orientada pelo PRISMA e pela metodologia do Joanna Briggs Institute. Foram pesquisadas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, LILACS e SciELO, com inclusão de estudos originais publicados entre 2020 e 2025, em português, inglês ou espanhol. Cinco estudos observacionais compuseram a síntese qualitativa. Resultados: Os estudos que compararam diretamente a terapia combinada com a monoterapia anticoagulante apontaram maior risco de sangramento gastrointestinal com a associação. As populações incluíram pacientes com fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e usuários de anticoagulantes orais diretos. Houve diferenças nos comparadores e na definição de exposição; um estudo incluiu aspirina e outro avaliou principalmente rivaroxabana versus apixabana. A duração da exposição não foi uniformemente definida. Conclusão: As evidências sugerem associação entre uso concomitante de AINEs e anticoagulantes e maior risco gastrointestinal, sem permitir estabelecer um limiar universal de duração segura. A prescrição exige avaliação individualizada, consideração de alternativas e acompanhamento clínico.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides. Anticoagulantes. Hemorragia gastrointestinal.

[1] Estudante de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).
[2] Estudante de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).
[3] Estudante de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).
[4] Estudante de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).
[5] Estudante de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).
[6] Estudante de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).
[7] Orientador. Professor doutor do curso de Medicina do Centro de Excelência (UNEX).

ABSTRACT: Objective: To analyze the association between nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and gastrointestinal bleeding risk in patients receiving anticoagulant therapy. Methods: A systematic review guided by PRISMA and Joanna Briggs Institute methodology. PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, LILACS and SciELO were searched for original studies published between 2020 and 2025 in Portuguese, English or Spanish. Five observational studies were included in the qualitative synthesis. Results: Studies directly comparing combined therapy with anticoagulant monotherapy reported greater gastrointestinal bleeding risk with concomitant treatment. Populations included patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism and users of direct oral anticoagulants. Comparators and exposure definitions differed across studies; one included aspirin and another primarily compared rivaroxaban with apixaban. Exposure duration was not consistently defined. These differences limit the interpretation of prolonged use and prevent direct comparison of all findings. Conclusion: The evidence suggests an association between concomitant NSAID and anticoagulant use and greater gastrointestinal bleeding risk, without establishing a universally safe exposure duration. Prescribing requires individualized assessment, consideration of alternatives and clinical follow-up.

Keywords: Anti-inflammatory agents, non-steroidal. Anticoagulants. Gastrointestinal hemorrhage.

RESUMEN: Objetivo: Analizar la asociación entre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Métodos: Revisión sistemática orientada por PRISMA y la metodología del Joanna Briggs Institute. Se consultaron PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, LILACS y SciELO, incluyendo estudios originales publicados entre 2020 y 2025, en portugués, inglés o español. Cinco estudios observacionales integraron la síntesis cualitativa. Resultados: Los estudios que compararon directamente el tratamiento combinado con la monoterapia anticoagulante indicaron mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal con la asociación. Las poblaciones incluyeron pacientes con fibrilación auricular, tromboembolismo venoso y usuarios de anticoagulantes orales directos. Se observaron diferencias en los comparadores y las definiciones de exposición; un estudio incluyó aspirina y otro comparó principalmente rivaroxabán con apixabán. La duración de la exposición no se definió uniformemente. Conclusión: Las evidencias sugieren una asociación entre el uso concomitante de AINE y anticoagulantes y mayor riesgo gastrointestinal, sin establecer una duración universalmente segura. La prescripción requiere evaluación individualizada, consideración de alternativas y seguimiento clínico.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Anticoagulantes. Hemorragia gastrointestinal.

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são utilizados no tratamento da dor e da inflamação em diferentes condições clínicas. Seus efeitos terapêuticos devem ser considerados em conjunto com o risco de lesões da mucosa e sangramento gastrointestinal [1].

A terapia anticoagulante é amplamente empregada na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos, como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso, sendo fundamental para a redução da morbimortalidade cardiovascular [2,3]. No entanto, o uso desses fármacos está intrinsecamente relacionado ao aumento do risco de sangramentos, especialmente quando associados a outros medicamentos que interferem na hemostasia [4].

Estudos observacionais apontam associação entre uso concomitante de AINEs e anticoagulantes e maior risco de sangramento [5]. A análise do estudo ARISTOTLE identificou aumento de sangramento maior e não maior clinicamente relevante, mas não de sangramento gastrointestinal, mostrando que os desfechos não devem ser tratados como equivalentes [4]. Idade, comorbidades e características da exposição precisam ser considerados na interpretação dos resultados [6,7].

Considerando a elevada frequência de uso dessas classes farmacológicas na prática clínica, estudos que aprofundem a compreensão sobre essa interação medicamentosa tornam-se fundamentais para orientar a tomada de decisão terapêutica e reduzir a ocorrência de eventos adversos. A análise dos riscos associados ao uso concomitante de AINEs e anticoagulantes pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais seguras de prescrição e monitoramento, promovendo maior segurança ao paciente [4,6].

Diante disso, o objetivo desta revisão sistemática é analisar a associação entre o uso de AINEs e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante, com foco na compreensão dos principais mecanismos envolvidos e dos impactos clínicos dessa interação.

2 MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [8] e com a metodologia preconizada pelo Joanna Briggs Institute (JBI) [9]. Um protocolo PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/) foi publicado sob o número CRD420251243254.

A revisão sistemática viabiliza a avaliação crítica e a síntese dos dados disponíveis na literatura mediante métodos reprodutíveis, contribuindo para decisões orientadas por evidências científicas [10].

A estratégia PICO desta revisão sistemática foi estruturada para investigar os efeitos do uso de anti-inflamatórios não esteroides e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante. A população (P) compreende indivíduos em uso de terapia anticoagulante, independentemente de características clínicas ou contexto geográfico, conforme

descrito nos estudos incluídos. A intervenção ou exposição (I) corresponde ao uso de AINEs em diferentes tipos, doses e durações de tratamento. O comparador (C), quando presente, inclui indivíduos em terapia anticoagulante que não utilizam AINEs ou que fazem uso de diferentes regimes terapêuticos, dependendo do delineamento metodológico de cada estudo. Os desfechos (O) avaliados incluem a ocorrência de sangramento gastrointestinal associado ao uso concomitante de AINEs em pacientes, abrangendo episódios de hemorragia gastrointestinal alta ou baixa, necessidade de hospitalização, complicações clínicas decorrentes do sangramento e outros eventos adversos relacionados descritos na literatura. Buscou responder a seguinte pergunta: qual a associação entre o uso de AINEs e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante, e quais os mecanismos fisiopatológicos envolvidos?

2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2020 a 2025, que abordaram associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante. Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos, observacionais do tipo coorte, prospectivos ou retrospectivos, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, sem restrição geográfica. Foram excluídos artigos duplicados, estudos sem acesso ao texto completo, revisões, relatos e séries de casos, editoriais, cartas ao editor e trabalhos acadêmicos não publicados. Estudos que avaliaram o uso de AINEs ou anticoagulantes isoladamente, sem análise da associação entre essas terapias ou sem relação direta com eventos de sangramento gastrointestinal foram descartados.

2.3 Fontes de informação

A busca estratificada foi realizada em bases amplamente reconhecidas na literatura científica, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, ScienceDirect, Scopus e Web of Science. Essas bases foram selecionadas por sua relevância na área da saúde e por sua capacidade de abranger pesquisas de múltiplos países e contextos. Além da busca eletrônica, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos incluídos, conforme recomendado nas boas práticas de revisão sistemática, ampliando a sensibilidade da busca e reduzindo o risco de omissão de estudos potencialmente relevantes.

2.4 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi elaborada a partir da combinação de descritores controlados dos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), associados a termos livres relevantes, combinados por operadores booleanos (AND e OR), com o objetivo de garantir ampla sensibilidade e especificidade na identificação dos estudos. Em português, foram utilizados descritores como "Anti-inflamatórios Não Esteroides", "AINEs", "Anticoagulantes", "Terapia Anticoagulante", "Hemorragia Gastrointestinal" e "Sangramento Gastrointestinal" (Quadro 1). Em inglês, foram empregados os termos "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents", "NSAIDs", "Anticoagulants", "Anticoagulant Therapy", "Gastrointestinal Hemorrhage" e "Gastrointestinal Bleeding". As combinações foram estruturadas para identificar estudos que abordassem a associação entre o uso de AINEs e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante. Os estudos recuperados foram organizados em planilhas de triagem e gerenciados com auxílio de softwares como Mendeley® e Zotero®.

Quadro 1 – Estratégia de busca estratificada por base de dado

Base de Dados	Estratégia de Busca	Nº de estudos encontrados
PubMed/MEDLINE	("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] OR NSAIDs OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs") AND ("Gastric Ulcer"[Mesh] OR "Peptic Ulcer"[Mesh] OR "Gastrointestinal Hemorrhage"[Mesh] OR "Gastric Mucosa"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "gastrointestinal complications" OR "gastric injury" OR "mucosal damage") AND (prostaglandins OR "Prostaglandins"[Mesh]) Filters: 2020–2025; English, Portuguese, Spanish	n= 1.276
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("nonsteroidal anti-inflammatory drugs" OR NSAIDs OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal") AND ("gastric ulcer" OR "duodenal ulcer" OR "gastrointestinal complications" OR "gastric mucosa" OR "gastrointestinal bleeding" OR "mucosal injury") AND (prostaglandins OR "drug toxicity")) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2026	n=708
Web of Science	TS=(("nonsteroidal anti-inflammatory drugs" OR NSAIDs) AND ("gastric ulcer" OR "duodenal ulcer" OR "gastrointestinal complications" OR "gastric mucosa" OR "gastrointestinal bleeding" OR "mucosal damage") AND (prostaglandins OR "drug toxicity")) Timespan: 2020–2025; Languages: English, Portuguese, Spanish	n=562
ScienceDirect	("nonsteroidal anti-inflammatory drugs" OR NSAIDs) AND ("gastric ulcer" OR "duodenal ulcer" OR "gastrointestinal complications" OR "gastric mucosa" OR "gastrointestinal bleeding"	n=314

Base de Dados	Estratégia de Busca	Nº de estudos encontrados
	OR "mucosal injury") AND (prostaglandins OR "drug toxicity") AND 2020–2025	
LILACS	("Anti-Inflamatórios Não Esteroides" OR AINEs OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents") AND ("Úlcera Gástrica" OR "Úlcera Duodenal" OR "Complicações Gastrointestinais" OR "Mucosa Gástrica" OR "Hemorragia Gastrointestinal") AND ("Prostaglandinas" OR "Toxicidade por Medicamentos") Filtros: 2020–2025; idiomas PT/EN/ES	n=162
SciELO	("anti-inflamatórios não esteroides" OR AINEs OR "nonsteroidal anti-inflammatory drugs") AND ("úlcera gástrica" OR "úlcera duodenal" OR "complicações gastrointestinais" OR "mucosa gástrica" OR "hemorragia gastrointestinal") AND (prostaglandinas OR "toxicidade por medicamentos") Filtros: 2020–2025	n=70

Fonte: Os autores, 2026.

2.5 Seleção dos estudos

As referências foram selecionadas mediante aplicação das estratégias de pesquisa exportadas para a plataforma digital Rayyan Qatar Computing Research Institute (Rayyan QCRI- https://rayyan.qcri.org) [11]. A seleção dos estudos foi conduzida em três etapas sucessivas, conforme o fluxograma PRISMA. Inicialmente, os títulos foram avaliados e aqueles claramente não relacionados ao tema foram excluídos. Em seguida, os resumos dos estudos potencialmente relevantes foram analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos que permaneceram elegíveis foram lidos na íntegra para confirmação da pertinência e avaliação metodológica. As etapas foram realizadas por dois revisores independentes, e eventuais discordâncias foram solucionadas por consenso ou com o auxílio de um terceiro avaliador. Todo o processo de seleção foi documentado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

2.6 Processo de coleta de dados

A coleta dos dados foi realizada com o uso de um formulário padronizado, no aplicativo Microsoft Excel® 2018, construído especificamente para esta revisão e foi realizada entre dezembro de 2025 e março de 2026. Foram extraídas informações referentes aos autores, ano de publicação, país de origem do estudo, tipo e desenho metodológico, características da população analisada, tipo de anticoagulante utilizado, tipo de AINEs empregado e uso concomitante dessas terapias, bem como dose e duração da exposição. Também foram coletados dados sobre os desfechos clínicos relacionados ao sangramento gastrointestinal, mecanismos de toxicidade

descritos, complicações gastrointestinais observadas e eventuais estratégias de prevenção ou tratamento relatadas nos estudos. A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores, com o objetivo de garantir maior consistência e reduzir potenciais vieses. Eventuais divergências foram discutidas entre os revisores até a obtenção de consenso.

2.7 Itens de dados

Os itens extraídos foram organizados em grupos temáticos, permitindo uma análise comparativa entre os estudos. Foram reunidas informações sobre as características da população, incluindo idade média, condições clínicas e número de participantes; características da exposição aos AINEs, como dose, tempo de uso e tipo de fármaco; e detalhes sobre os mecanismos fisiopatológicos descritos, como inibição de prostaglandinas ou danos diretos à mucosa. Também foram registrados os desfechos clínicos.

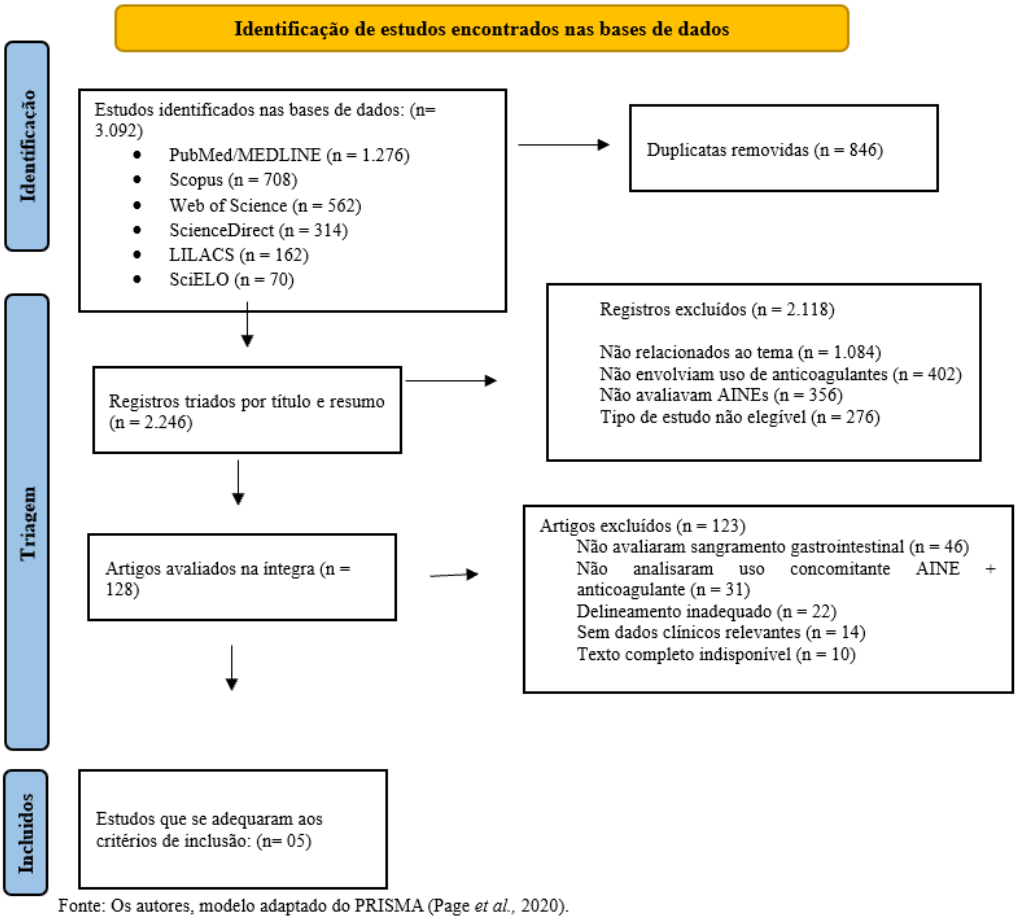
2.8 Avaliação da qualidade metodológica e/ou risco de viés

Os estudos observacionais foram avaliados quanto à qualidade metodológica por meio dos instrumentos do Joanna Briggs Institute (JBI), apropriados para estudos não randomizados, considerando o delineamento específico de cada pesquisa. As ferramentas do JBI contemplam critérios relacionados à seleção dos participantes, mensuração das exposições e desfechos, identificação e controle de fatores de confusão, bem como a adequação das análises estatísticas. A avaliação foi conduzida por dois revisores independentes, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso, com a participação de um terceiro avaliador. Os estudos foram classificados conforme o atendimento aos critérios estabelecidos, permitindo identificar o risco de viés e a qualidade metodológica das evidências incluídas.

3 RESULTADOS

Foram identificados 3.092 registros nas seis fontes pesquisadas. Após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de elegibilidade, cinco estudos compuseram a síntese qualitativa. O processo de seleção está apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Processo de seleção, triagem e inclusão dos estudos



Fonte: Os autores, modelo adaptado do PRISMA (Page *et al.*, 2020).

A caracterização dos estudos incluídos na revisão evidencia aspectos metodológicos e principais achados relacionados ao uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e anticoagulantes. Observa-se que todos os estudos selecionados possuem delineamento observacional, com predomínio de estudos de coorte, realizados em diferentes países, como Reino Unido, Dinamarca, Coreia do Sul e Estados Unidos, o que confere diversidade geográfica às evidências analisadas (Quadro 2).

As populações investigadas foram compostas, majoritariamente, por pacientes em uso de anticoagulantes orais, incluindo indivíduos com fibrilação atrial, histórico de tromboembolismo venoso e usuários de anticoagulantes orais diretos, como apixabana e rivaroxabana. Nos estudos que compararam diretamente a combinação à monoterapia, os resultados indicaram que o uso concomitante de AINEs está associado a um aumento significativo do risco de eventos hemorrágicos, especialmente sangramento gastrointestinal, quando comparado ao uso isolado de anticoagulantes.

Além disso, alguns estudos destacaram o aumento do risco de sangramentos maiores, reforçando a relevância clínica desta interação medicamentosa. De maneira geral, os achados evidenciam um padrão consistente na literatura, indicando que a coprescrição de AINEs em pacientes anticoagulados deve ser realizada com cautela, considerando o potencial elevado de eventos adversos graves.

Quadro 2 – Caracterização dos estudos incluídos

Autor/AnoPaís	Tipo de Estudo	População/Amostra	Objetivos	Principais resultados
Penner et al. (2022),Reino Unido	Coorte	Pacientes em uso de anticoagulantes orais	Avaliar se o uso concomitante de AINEs e anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento, AVC e embolia sistêmica.	A coprescrição de AINEs com anticoagulantes foi associada a um aumento significativo do risco de sangramento maior, incluindo sangramento gastrointestinal.
Olsen et al., (2020)Dinamarca	Coorte	Pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes	Investigar o risco de sangramento gastrointestinal associado ao uso combinado de anticoagulantes orais e AINEs.	O uso concomitante de AINEs aumentou significativamente o risco de sangramento gastrointestinal em comparação com pacientes anticoagulados sem uso de AINEs.
Petersen et al. (2025)Dinamarca	Coorte	Pacientes em uso de anticoagulantes após tromboembolismo venoso	Analisar o risco de sangramento em pacientes com tromboembolismo venoso em uso de anticoagulantes e AINEs.	O uso concomitante de AINEs e anticoagulantes esteve associado a aumento significativo do risco de eventos hemorrágicos, incluindo sangramento gastrointestinal, quando comparado ao uso isolado de anticoagulantes.
Lee e Cha (2024)Coreia do Sul	Coorte retrospectiva	Pacientes em uso de anticoagulantes com ou sem AINEs	Avaliar a associação entre uso concomitante de AINEs e anticoagulantes e risco de sangramento gastrointestinal.	Maior risco gastrointestinal com terapia combinada; a definição de exposição incluiu aspirina.
Worsham et al., 2024Estados Unidos	Estudo observacional retrospectivo	Pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (apixabana ou rivaroxabana)	Investigar o impacto do uso de AINEs nas taxas de sangramento em pacientes em uso de rivaroxabana ou apixabana.	Não houve diferença significativa entre rivaroxabana e apixabana. A comparação não comprova aumento gastrointestinal pela associação com AINEs.

Fonte: Os autores, 2026.

Quadro 3 – Avaliação da qualidade metodológica (JBI) dos estudos de coorte

Critérios (JBI)	Penner et al., (2022)	Olsen et al. (2020)	Petersen et al., (2025)	Lee et al., (2024)	Worsham et al., (2024)
1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados da mesma população?	V	V	V	V	V
2. As exposições foram mensuradas de forma semelhante entre os grupos?	V	V	V	V	V
3. A exposição foi mensurada de forma válida e confiável?	V	V	V	V	V
4. Os fatores de confusão foram identificados?	X	V	V	X	X
5. Foram descritas estratégias para lidar com fatores de confusão?	X	V	V	X	X
6. Os participantes estavam livres do desfecho no início do estudo?	V	V	V	V	V

Critérios (JBI)	Penner et al., (2022)	Olsen et al. (2020)	Petersen et al., (2025)	Lee et al., (2024)	Worsham et al., (2024)
7. Os desfechos foram mensurados de forma válida e confiável?	V	V	V	V	V
8. O tempo de seguimento foi adequado para ocorrência dos desfechos?	V	V	V	V	V
9. O seguimento foi completo e perdas foram descritas?	V	V	V	V	V
10. Foram utilizadas estratégias para lidar com perdas no seguimento?	V	V	V	V	V
11. Foi utilizada análise estatística apropriada?	V	V	V	V	V

Fonte: Os autores, 2026.

Legenda: V e X reproduzem os julgamentos registrados pelos autores no TCC. Não foi calculado escore global, pois a matriz contém 11 itens e a classificação parcial requer justificativa por domínio.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar a associação entre o uso de AINEs e o risco de sangramento gastrointestinal em pacientes sob terapia anticoagulante. Buscou-se identificar através das evidências disponíveis na literatura, o impacto do uso concomitante dessas terapias sobre a ocorrência de eventos hemorrágicos, bem como compreender os principais mecanismos envolvidos nesse processo.

Os estudos de Penner et al. [12], Schjerning Olsen et al. [7] e Petersen et al. [13] apontaram associação entre a exposição concomitante e maior ocorrência de sangramento gastrointestinal. Lee e Cha [14] também identificaram maior risco, embora a definição de exposição incluísse aspirina. Worsham et al. [15] avaliaram principalmente diferenças entre rivaroxabana e apixabana, o que exige interpretação distinta.

No estudo conduzido por Penner et al. [12], foi observado que a prescrição de AINEs com anticoagulantes orais esteve associada ao aumento significativo do risco de sangramento, incluindo episódios de hemorragia gastrointestinal. De maneira semelhante, Schjerning Olsen et al. [7], ao avaliarem pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes, identificaram maior incidência de sangramento gastrointestinal entre aqueles que utilizam AINEs concomitantemente, em comparação com pacientes que não faziam uso desses fármacos.

O risco pode ser compreendido pela combinação dos efeitos sobre a coagulação e a proteção da mucosa. Os anticoagulantes reduzem a formação ou a atividade de fatores da coagulação, conforme seu mecanismo de ação. Os AINEs podem reduzir prostaglandinas gastroprotetoras, favorecendo erosões e úlceras; os efeitos plaquetários variam com a

seletividade e o fármaco. A presença de anticoagulação pode agravar o sangramento decorrente dessas lesões [1,2].

Worsham et al. [15] não identificaram diferença estatisticamente significativa nas taxas de sangramento entre rivaroxabana e apixabana nos grupos analisados. Esse resultado não demonstra segurança da associação com AINEs e tampouco confirma aumento específico de sangramento gastrointestinal. Em contraste, Lee e Cha [14] compararam a terapia combinada com a monoterapia anticoagulante e observaram maior risco gastrointestinal. A inclusão de aspirina na categoria de exposição limita a extrapolação desse achado para AINEs utilizados exclusivamente como analgésicos.

Os resultados desta revisão destacam a necessidade de cautela na prescrição de AINEs em pacientes sob terapia anticoagulante. Estratégias como a avaliação individualizada do risco-benefício, a utilização da menor dose eficaz pelo menor tempo possível e a consideração de alternativas terapêuticas para o manejo da dor devem ser priorizadas. Além disso, a adoção de medidas de gastroproteção e a monitorização clínica desses pacientes são fundamentais para reduzir a ocorrência de eventos adversos. A gastroproteção não elimina todos os riscos e deve ser individualizada [1].

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, destaca-se o número reduzido de estudos incluídos, o que pode limitar a generalização dos achados, especialmente diante da heterogeneidade clínica das populações analisadas. Diante das diferenças entre as comparações realizadas, a baixa quantidade de evidências disponíveis pode restringir a força das conclusões.

Outra limitação relevante refere-se ao predomínio de estudos observacionais, especialmente coortes retrospectivas, os quais, embora adequados para investigar associações, estão sujeitos a vieses inerentes, como confundimento residual e viés de seleção, impossibilitando a inferência de causalidade.

A duração da exposição não foi definida de forma uniforme entre os estudos. O período de acompanhamento não deve ser interpretado como uso contínuo de AINEs. Essa heterogeneidade limita as conclusões específicas sobre uso prolongado e impede a determinação de uma relação dose-tempo-risco a partir da síntese apresentada.

5 CONCLUSÃO

Os estudos comparativos incluídos apontam associação entre o uso concomitante de AINEs e anticoagulantes e maior risco de sangramento gastrointestinal. Entretanto, as diferenças entre populações, comparadores e definições de exposição limitam a generalização. Os resultados não permitem estabelecer um limiar universal de duração segura nem quantificar um efeito específico do uso prolongado para todos os AINEs.

Diante disso, destaca-se a importância da avaliação criteriosa do risco-benefício na prescrição de AINEs em pacientes anticoagulados, priorizando estratégias como o uso da menor dose eficaz pelo menor tempo possível, a consideração de terapias alternativas e a adoção de medidas de gastroproteção. Além disso, a monitorização clínica desses pacientes é fundamental para a prevenção de eventos adversos.

Recomenda-se a realização de novos estudos com delineamentos robustos, que explorem de forma mais detalhada os fatores modificadores de risco e estratégias seguras de manejo, contribuindo para o aprimoramento da prática clínica baseada em evidências.

REFERÊNCIAS

1. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Clin Med (Lond). 2021;21(2):131-4. doi:10.7861/clinmed.2021-0039.

2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 13a ed. Porto Alegre: AMGH; 2018.

3. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019;140(2):e125-51. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.

4. Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, et al. Patients with atrial fibrillation taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants in the ARISTOTLE trial. Circulation. 2020;141(1):10-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041296.

5. Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML, Lindhardsen J, Olesen JB, Raunsø J, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: a nationwide cohort study. Ann Intern Med. 2014;161(10):690-8. doi:10.7326/M13-1581.

6. Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. Concomitant oral anticoagulant and nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):255-67. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.063.

7. Schjerning Olsen AM, McGettigan P, Gerds TA, Fosbøl EL, Olesen JB, Sindet-Pedersen C, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulation and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(5):292-300. doi:10.1093/ehjcvp/pvz069.

8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

9. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI manual for evidence synthesis. Adelaide: JBI; 2024. doi:10.46658/JBIMES-24-01.

10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024. Available from: https://training.cochrane.org/handbook.

11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4.

12. Penner LS, Gavan SP, Ashcroft DM, Peek N, Elliott RA. Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism? Br J Clin Pharmacol. 2022;88(11):4789-811. doi:10.1111/bcp.15371.

13. Petersen SR, Bonnesen K, Grove EL, Pedersen L, Schmidt M. Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism: a nationwide Danish study. Eur Heart J. 2025;46(1):58-68. doi:10.1093/eurheartj/ehae736.

14. Lee M, Cha JM. Real-world bleeding risk of anticoagulant and nonsteroidal anti-inflammatory drugs combotherapy versus anticoagulant monotherapy. Gut Liver. 2024;18(5):824-33. doi:10.5009/gnl230541.

15. Worsham R, Wood R, Radford AJ. Impact of NSAID use on bleeding rates for patients taking rivaroxaban or apixaban. Fed Pract. 2024;41(12):e1-e7. doi:10.12788/fp.0540.