

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **TESE** será disponibilizado somente a partir de 07/05/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**Variantes genéticas e fatores associados ao risco
de hemorragia digestiva alta: um estudo de caso-
controle**

Marcela Forgerini

Orientadora: Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni

Coorientadora: Prof. Dr. Maria Teresa Herdeiro

Araraquara- SP

2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**Variantes genéticas e fatores associados ao risco
de hemorragia digestiva alta: um estudo de caso-
controle**

Marcela Forgerini

(Bolsista FAPESP nº 2018/07501-9)

Tese apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas,
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de
Fármacos e Medicamentos, para obtenção
do título de Doutor em Ciências
Farmacêuticas.

Orientadora: Prof. Dr. Patrícia de Carvalho Mastroianni

Coorientadora: Prof. Dr. Maria Teresa Herdeiro

Araraquara- SP

2021

F721v Forgerini, Marcela.
Variantes genéticas e fatores associados ao risco de hemorragia
digestiva alta: um estudo de caso-controle / Marcela Forgerini. –
Araraquara: [S.n.], 2021.
127 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de
Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de
Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e
Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Patrícia de Carvalho Mastroianni.
Coorientadora: Maria Teresa Herdeiro.

1. Hemorragia gastrointestinal. 2. Efeitos Colaterais e Reações
Adversas Relacionados a Medicamentos. 3. Farmacogenética. 4.
Farmacovigilância. 5. Úlcera péptica. I. Mastroianni, Patrícia de Carvalho,
orient. II. Herdeiro, Maria Teresa, coorient. III. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Determinantes genéticos da hemorragia gastrointestinal associada ao uso de ácido acetilsalicílico como agente antiplaquetário: um estudo de caso-controle

AUTORA: MARCELA FORGERINI

ORIENTADORA: PATRICIA DE CARVALHO MASTROIANNI

COORIENTADORA: MARIA TERESA FERREIRA HERDEIRO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: Sem Área de Conhecimento pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. PATRICIA DE CARVALHO MASTROIANNI (Participação Virtual)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. MARIO HIROYUKI HIRATA (Participação Virtual)
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas / Universidade de São Paulo

Prof. Dr. CLESLEI FERNANDO ZANELLI (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP

Profa. Dra. FERNANDA RODRIGUES SOARES (Participação Virtual)
Departamento de Genética / Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM

Profa. Dra. FABIANA ROSSI VARALLO (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

Araraquara, 07 de maio de 2021

DEDICATÓRIA

À Deus, por sempre me amparar e por conduzir os meus passos mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Eduardo e Lucimara, e minha irmã Roberta por todo o apoio e confiança oferecidos ao longo desta jornada. Minha eterna gratidão, pois, sem vocês essa vitória não seria possível.

Aos amigos que carrego no meu coração. Agradeço as amigas da minha cidade natal, as da graduação na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) e as que Universidade Estadual Paulista (UNESP) me proporcionou. Em especial, a República Agridoce e República Santa Dose, por serem abrigo e aconchego nos dias de luta e por vibrarem em todas as minhas vitórias.

Não poderia deixar de agradecer a todos que contribuíram para a minha formação, mas em especial as minhas orientadoras da UNIFAL-MG: Professora Dr Sandra Maria Oliveira Moraes Veiga e Dr Luciene Alves Moreira Marques. Gratidão por terem participado ativamente da minha formação profissional e pessoal, e por sempre acreditarem em mim da maneira mais humana possível.

E por fim, a todos que de alguma maneira contribuíram para o meu amadurecimento científico, pessoal e na condução desse estudo. Deus colocou muitos anjos para me ampararem nessa trajetória e não teria sido possível sem a contribuição de cada um deles.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Dr Patrícia de Carvalho Mastroianni por todas as oportunidades, ensinamentos e amadurecimento científico. A nossa trajetória foi marcada por muitas dificuldades e lutas, mas também de muitas vitórias. A minha eterna gratidão por todo o aprendizado e por sempre acreditar em mim. Essa jornada não seria possível sem o seu apoio e confiança.

À minha coorientadora Professora Dr Maria Teresa Herdeiro por todas as discussões científicas e ensinamentos.

À cada um dos integrantes do grupo de pesquisa Núcleo de Atenção Farmacêutica (NAF), em especial a Geovana Schiavo, que além de orientada, é uma amiga que sempre acreditou em mim e confiou no meu trabalho. Sou muito grata por compartilhar essa jornada de amadurecimento científico com você.

À Professora Dr Fabiana Rossi Varallo por todas as discussões científicas, apoio e amizade. Agradeço por todas as oportunidades que tive de trabalhar com você e por você confiar em mim e no meu potencial. Você é uma inspiração de ser humano e profissional.

Ao Professor Dr Romeu Magnani por todos os ensinamentos e aulas de estatística, que foram muito desafiadoras devido as restrições impostas pela pandemia COVID-19, mas que se tornaram os momentos mais esperados da minha semana. Minha eterna gratidão por ser esse educador incrível e por ter acreditado no meu potencial. Os seus ensinamentos irão muito além da presente tese e contribuirão para toda a minha jornada acadêmica.

À Dr Rosa Camila Lucchetta por todos os aprendizados, oportunidades e por todo o trabalho que construímos juntas.

Ao Gustavo Urbano por todos os ensinamentos e por todas as vezes que me ajudou, sendo sempre muito gentil e humano.

Ao Professor Dr Tales Rubens de Nadai por ter viabilizado a condução deste estudo.

Ao Professor Dr Adolfo Figueiras pelos ensinamentos metodológicos e pela oportunidade de visita técnica à Universidade de Santiago de Compostela.

Ao Msc Francisco Barbosa Junior por toda assessoria ao banco de dados do presente estudo, ensinamentos, amizade e pelas longas conversas.

A Nayara Telles e Gabriele Castro pelo apoio e pela contribuição na organização do banco de dados.

Ao Hospital Estadual de Américo Brasiliense e por toda a equipe de profissionais tão humanos que me acolheram tão bem e alegraram todos os meus dias de recrutamento de pacientes.

Ao Centro de Medicina Genômica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em especial à Ana Julia Machry por toda a colaboração nas análises genéticas, paciência e ensinamentos.

Ao Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e em especial ao Professor Dr Alexandre Fabro Todorovic e Sabrina Setembre Batah pelo acolhimento e colaboração nas análises genéticas.

Ao Laboratório de Biologia Molecular e de Microrganismos da UNESP, por terem me recebido tão bem e em especial ao Professor Dr Cleslei Fernando Zanelli, Dr Maria Olivia Masieiro e Professora Dr Tatiana Souza Moreira por todos os ensinamentos.

Ao Núcleo de Atendimento à Comunidade da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP pela colaboração nos exames de sorologia à *Helicobacter pylori*.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UNESP por ter me proporcionado uma jornada de crescimento e amadurecimento pessoal e científico.

Às agências de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – processo 2017/24193-3; 2018/07501-9); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – processo 401060/2014-4) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – código de financiamento 001) que foram essenciais para realização deste estudo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada (HDA) é uma emergência digestiva associada à alta morbimortalidade e é considerada uma reação adversa a medicamento grave. A presença de variantes genéticas tem sido sugerida como um importante fator de risco para HDA, principalmente em genes envolvidos no metabolismo de medicamentos e em mecanismos fisiológicos de agregação plaquetária e proteção gástrica. **OBJETIVO:** Investigar a associação de variantes genéticas nos genes *PTGSI*, *NOS3*, *CYP2C9*, *VKORC1* e *ABCB1* e o risco de HDA. **METODOLOGIA:** Foi conduzido um estudo caso-controle pareado por gênero e idade (± 5 anos) no complexo hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **Caso:** pacientes com diagnóstico de HDA confirmado mediante endoscopia digestiva alta (EDA) ou intervenção cirúrgica. **Controle:** pacientes submetidos à cirurgia leve não relacionadas à problemas gastrointestinais. Os dados foram coletados por meio de entrevistas e coleta de sangue (5 mL). **Variável dependente:** HDA. **Variável independente:** variante genética. **Variáveis de confusão:** etnia, escolaridade, índice de massa corpórea, histórico familiar de úlcera, histórico pessoal de doenças gastrointestinais (úlcera, hemorragia, dispepsia), sorologia para *Helicobacter pylori*, comorbidades, farmacoterapia em uso, hábitos de vida (tabaco, álcool e café) e consistência da entrevista. Foi proposta a análise dos seguintes genes e variantes: *PTGSI* (rs1330344, rs3842787, rs10306114, rs5788), *NOS3* (rs2070744, rs1799983 e repetição em série de número variável (VNTR) no íntron 4 da *eNOS*), *CYP2C9* (rs1057910 e rs1799853), *VKORC1* (rs9923231) e *ABCB1* (rs1045642). A genotipagem foi conduzida por meio da reação em cadeia da polimerase em tempo real com o ensaio *TaqPath ProAmp* (AppliedBiosystems, Foster City, USA) e a determinação da VNTR no íntron 4 da *eNOS* por meio da reação em cadeia da polimerase e análise de fragmentos (ABI3130, AppliedBiosystems, Foster City, USA). A sorologia por *Helicobacter pylori* foi determinada por concentração de IgG no plasma dos participantes, por meio da técnica de quimiluminescência. Os dados da entrevista, análise genética e laboratorial foram digitados na plataforma *Research Electronic Data Capture*. Como controle de qualidade, a frequência genotípica das variantes genéticas foi avaliada por meio do Equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. **Análise estatística:** modelos de regressão logística não condicional (programa SPSS). **RESULTADOS:** Foram elegíveis 200 casos e 706 controles, sendo a maioria do gênero masculino [grupo caso: 145 (72,5%) e grupo controle: 512 (72,5%)], autodeclarados brancos [grupo caso: 134 (67,3%) e grupo controle: 516 (73,5%)] e com média de idade de 60,2 ($\pm 16,3$) e 59,8 ($\pm 15,8$) anos, respectivamente. A frequência de admissões hospitalares por HDA foi de 7,1% e estima-se que sete a cada cem pacientes submetidos à EDA foram diagnosticados com HDA. Todas as variantes atenderam ao Equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. Foram identificados seis polimorfismos de nucleotídeo único (rs1330344, rs10306114, rs2070744, rs1799983, rs1045642 e rs9923231) e VNTR no íntron 4 da *eNOS* que podem modificar a magnitude de risco de HDA em usuários de ácido acetilsalicílico. Quando foram considerados os usuários de anti-inflamatório não esteroide, as onze variantes genéticas avaliadas neste estudo foram associadas ao risco de HDA. Como fatores de risco independentes para HDA foram identificadas as variáveis: histórico pessoal prévio de úlcera (p-valor: $< 0,001$); sorologia reagente para *Helicobacter pylori* (p-valor: 0,029); uso de anticoagulantes (p-valor: $< 0,001$), ácido acetilsalicílico (p-valor: $< 0,001$) e anti-inflamatórios não esteroidais (p-valor: $< 0,001$); consumo > 15 cigarros/dia (p-valor: $< 0,001$) e consumo de > 30 gramas de álcool/dia (p-valor: $< 0,001$). **CONCLUSÃO:** Trata-se de um estudo inédito na população brasileira e que contribui com a análise de três variantes inéditas no escopo da HDA: rs1330344 (*PTGSI*), rs2070744 (*NOS3*) e rs1045642 (*ABCB1*). Os nossos achados evidenciam que a presença das variantes genéticas avaliadas pode modificar a magnitude do risco de HDA em usuários de ácido acetilsalicílico e/ou de anti-inflamatórios não esteroidais, além de outras variáveis de risco independente para HDA. Por fim, os nossos achados sugerem a necessidade de uma terapia individualizada, considerando o monitoramento do uso de medicamentos e identificação de fatores prévios de risco para HDA a fim de promover a segurança do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Hemorragia gastrointestinal; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Farmacogenética; Farmacovigilância; Úlcera péptica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Upper gastrointestinal bleeding secondary to complicated peptic disease (UGIB) is a digestive emergency associated with high morbidity and mortality and is considered a serious adverse drug reaction. The presence of genetic variants has been suggested as an important risk factor for UGIB, mainly in genes involved in drug metabolism and in physiological mechanisms of platelet aggregation and gastric protection. **OBJECTIVE:** To investigate the association of genetic variants in the *PTGS1*, *NOS3*, *CYP2C9*, *VKORC1* and *ABCB1* genes and the risk of UGIB. **METHODOLOGY:** A case-control study paired by sex and age (± 5 years) was conducted in the hospital complex of Clinical Hospital of the Ribeirão Preto Medical School of the University of São Paulo. **Case:** patients diagnosed with UGIB confirmed by upper digestive endoscopy (UDE) or surgical intervention. **Control:** patients undergoing mild surgery not related to gastrointestinal problems. Data were collected through interviews and blood collection (5 mL). *Dependent variable:* UGIB. *Independent variable:* genetic variant. *Confounding variables:* ethnicity, schooling, body mass index, family history of ulcer, personal history of gastrointestinal diseases (ulcer, hemorrhage, dyspepsia), serology for *Helicobacter pylori*, comorbidities, drug therapy in use, lifestyle (tobacco, alcohol and coffee) and consistency of the interview. The analysis of the following genes and variants were proposed: *PTGS1* (rs1330344, rs3842787, rs10306114, rs5788), *NOS3* (rs2070744, rs1799983 and variable number tandem repeats (VNTR) in intron 4), *CYP2C9* (rs1057910 and rs1799853), *VKORC1* (rs9923231). The genotyping were carried out through the real-time polymerase chain reaction with the TaqPath ProAmp assay (*AppliedBiosystems, Foster City, USA*) and the determination of VNTR in intron 4 of *eNOS* through polymerase chain reaction and fragment analysis (ABI3130, *AppliedBiosystems, Foster City, USA*). *Helicobacter pylori* serology was determined by IgG concentration in the participants' plasma, using the chemiluminescence technique. The interview data, genetic and laboratory analysis were entered into the *Research Electronic Data Capture* platform. For genotyping control, the genotypic frequency of the genetic variants was assessed using the Hardy-Weinberg Equilibrium. *Statistical analysis:* unconditional logistic regression models (SPSS program). **RESULTS:** 200 cases and 706 controls were eligible. Most participants were male [case group: 145 (72.5%) and control group: 512 (72.5%)], self-declared white [case group: 134 (67.3%) and control group: 516 (73.5%)] and with a mean age of 60.2 (± 16.3) and 59.8 (± 15.8) years, respectively. The frequency of hospital admissions for UGIB was 7.1% and it is estimated that seven out of every hundred patients undergoing UDE were diagnosed with UGIB. All the genetic variants attend the Hardy-Weinberg Equilibrium. Six single nucleotide polymorphisms (rs1330344, rs10306114, rs2070744, rs1799983, rs1045642 and rs9923231) and VNTR in intron 4 of *eNOS* can modify the UGIB risk magnitude in users of low-dose aspirin. When considering users of non-steroidal anti-inflammatory drugs, the eleven genetic variants evaluated in this study were associated with the risk of UGIB. As independent risk factors for UGIB were identified the following variables: previous personal history of ulcer (p-value: <0.001); reagent serology for *Helicobacter pylori* (p-value: 0.029); use of anticoagulants (p-value: <0.001), low-dose aspirin (p-value: <0.001) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (p-value: <0.001); consumption > 15 cigarettes/day (p-value: <0.001) and consumption of > 30 grams of alcohol/day (p-value: <0.001). **CONCLUSION:** This is an unprecedented study in the Brazilian population and which contributes to the analysis of three new variants within the scope of UGIB: rs1330344 (*PTGS1*), rs2070744 (*NOS3*) and rs1045642 (*ABCB1*). Our findings show that the presence of the evaluated genetic variants can modify the magnitude of the risk of UGIB in low-dose aspirin users and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs, in addition to other independent risk variables for UGIB. Finally, our findings suggest the need for individualized therapy, considering the monitoring of drug therapy use and the identification of previous risk factors for UGIB in order to promote patient safety.

KEYWORDS: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Gastrointestinal Hemorrhage; Peptic ulcer; Pharmacogenetics; Pharmacovigilance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Descrição das atividades conduzidas nas quatro etapas do estudo (clínica, genética, laboratorial e epidemiológica).	39
Figura 2. Plot de discriminação alélica da variante rs1330344 do gene <i>PTGSI</i>	48
Figura 3. Análise do produto da reação em cadeia da polimerase de uma amostra em gel de agarose 1,2%.	50
Figura 4. Perfil de eletroforese do <i>ladder GeneScan™ 1000ROX™</i> (<i>Applied Biosystems, Foster City, USA</i>).	51
Figura 5. Análise de fragmentos no equipamento AB13130, sendo o primeiro gráfico referente ao genótipo selvagem (420 pares de base; b/b; 5 repetições), o segundo ao heterozigoto (393 e 420 pares de bases; a/b) e o homozigoto para o alelo variante (393 pares de bases; a/a; 4 repetições).	53

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1. Fluxograma de identificação e elegibilidade de casos diagnosticados com hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada mediante endoscopia digestiva alta (n= 180) e controles (n=706) recrutados no complexo hospitalar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no período de julho de 2016 a março de 2020.	62
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de Forrest considerando o tipo de sangramento, estigmata endoscópica e risco de ressangramento.....	20
Quadro 2. Classificação de Sakita considerando o estágio da úlcera e descrição dos achados endoscópicos.	20
Quadro 3. Determinação do fenótipo do gene <i>CYP2C9</i> considerando a combinação de alelos e o fenótipo predito.	30
Quadro 4. Variáveis e fontes de dados e mensuração.....	42
Quadro 5. Descrição dos genes e polimorfismos de nucleotídeo único analisados de acordo com o número de identificação (rs), identificação da troca de base nitrogenada do DNA, código do ensaio da <i>Applied Biosystem</i> , fenótipo e genótipo.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparação da reação em cadeia da polimerase para validação do protocolo de análise da repetição em série de número variável do íntron 4 do gene <i>eNOS</i>	49
Tabela 2. Descrição do preparo dos mix para reação em cadeia da polimerase e para eletroforese capilar.....	52
Tabela 3. Descrição das variáveis demográficas e clínicas dos participantes casos (n=200) e controles (n=706) do complexo hospitalar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no período de julho de 2016 a março de 2020.	62
Tabela 4. Frequência dos sinais e sintomas clínicos dos participantes do grupo caso (n=200) nos 30 dias anteriores a internação, complexo hospitalar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no período de julho de 2016 a março de 2020.	64
Tabela 5. Descrição da frequência dos genótipos dos polimorfismos de nucleotídeo único nos genes <i>PTGS1</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>ABCB1</i> , <i>VKORC1</i> e repetição em série de número variável (VNTR) do íntron 4 da <i>eNOS</i> e as respectivas análises de <i>Equilíbrio de Hardy–Weinberg</i> entre casos e controles recrutados no complexo hospitalar do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, no período de julho de 2016 a março de 2020.	65
Tabela 6. Razão de chances de hemorragia digestiva alta secundária à úlcera péptica complicada após modelo de regressão logística binária multivariado considerando as variantes genéticas estratificadas em homozigoto para o alelo selvagem, heterozigoto e homozigoto para o alelo variante.	67
Tabela 7. Razão de chances de hemorragia digestiva alta secundária à úlcera péptica complicada após modelo de regressão logística binária multivariado considerando as variantes genéticas estratificadas em homozigoto para o alelo selvagem e presença da variação genética agrupando heterozigoto e homozigoto para o alelo variante.	69
Tabela 8. Modelo de regressão logística para avaliar a influência da repetição em série de número variável (VNTR) do íntron 4 da <i>eNOS</i> e o risco de hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada.....	71
Tabela 9. Modelo de regressão logística para as variantes genéticas localizadas nos genes <i>PTGS1</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>ABCB1</i> e <i>VKORC1</i> considerando interação multiplicativa com o uso de usuários de ácido acetilsalicílico (AAS) e o risco de hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada.	72
Tabela 10. Modelo de regressão logística para as variantes genéticas localizadas nos genes <i>PTGS1</i> , <i>NOS3</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>ABCB1</i> e <i>VKORC1</i> considerando interação multiplicativa com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e o risco de hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

AINEs: anti-inflamatório não esteroideal

EDA: endoscopia digestiva alta

HDA: hemorragia digestiva alta

Heab: Hospital Estadual de Américo Brasiliense

HGI: hemorragia gastrointestinal

IC: intervalo de confiança

OR: *odds ratio*

PCR: Reação em cadeia da polimerase

RedCap: *Research Electronic Data Capture*

SNP: *Single nucleotide polymorphism*

VNTR: *Variable number tandem repeat*

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO	17
2) REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1) Hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada: da etiologia ao diagnóstico.....	19
2.1.1 Infecção por <i>Helicobacter pylori</i> e o risco de hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada	21
2.1.2 Uso de medicamentos e o risco de hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada.....	22
2.2) Susceptibilidade genética e o risco de hemorragia digestiva alta secundária à doença péptica complicada.....	26
3) OBJETIVOS	36
Objetivo principal.....	36
Objetivos específicos	36
Hipóteses do estudo.....	36
4) METODOLOGIA E CASUÍSTICA	37
4.1) Estudo 1. Revisão sistemática	37
4.2) Estudo 2. Estudo observacional do tipo caso-controle.....	37
4.2.1. Aspectos éticos.....	37
4.2.2. Desenho.....	38
4.2.3. Local.....	39
4.2.4. Participantes	39
4.2.5. Período e coleta de dados	41
4.2.6. Variáveis.....	42
4.2.7. Fonte de dados e mensuração	42
4.2.8. Análise genética	45
4.2.8.1. Análise de polimorfismo de nucleotídeo único	46
4.2.8.2. Análise da repetição em série de número variável do íntron 4 do gene <i>eNOS</i>	49
4.2.9. Análise laboratorial: sorologia para <i>Helicobacter pylori</i>	53
4.2.10. Tabulação de dados	54
4.2.11. Viés.....	54
4.2.12. Cálculo do tamanho amostral.....	55
4.2.13. Análises estatísticas.....	55
4.2.13.1. Equilíbrio de <i>Hardy-Weinberg</i>	55
4.2.13.2. Modelo de regressão logística binária	56
5) RESULTADOS.....	60
(I) Revisão sistemática das variantes genéticas associadas ao risco de HDA.....	60

(II)	Perfil epidemiológico dos participantes dos grupos caso e controle.....	60
(III)	Análise genética	65
(IV)	Fatores associados a HDA.....	66
6)	DISCUSSÃO	76
7)	FORTALEZAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	86
8)	CONCLUSÃO	87
9)	REFERÊNCIAS.....	89
10)	LISTA DE ANEXOS.....	106
ANEXO 1: Registro da revisão sistemática no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42020167658).		106
ANEXO 2: Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.		110
ANEXO 3: Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.		114
ANEXO 4. Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes do grupo caso. .		119
ANEXO 5. Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes do grupo controle.		122
ANEXO 6. Termo de consentimento para guarda para guarda de material biológico		125
11)	LISTA DE APÊNDICE	127
APÊNDICE 1: Flowchart do processo de análise e monitoramento das endoscopias digestivas alta dos pacientes admitidos na Unidade de Urgência e Emergência do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.		127

1) INTRODUÇÃO

A hemorragia digestiva alta (HDA) é considerada uma emergência médica associada a hospitalizações (LAINE, 2016) e alta morbimortalidade devido à necessidade de intervenções cirúrgicas, readmissões hospitalares e mortalidade intra-hospitalar (QUAN et al., 2014).

A HDA possui etiologia varicosa e não varicosa (FEINMAN; HAUT, 2014), sendo a etiologia não varicosa a de maior incidência (LANAS et al., 2018) e com uma taxa de mortalidade que varia de 1.1 a 11% (JAIRATH et al., 2012b) e em até 26% em pacientes hospitalizados (HEARNshaw et al., 2011).

Uma das causas mais frequentes de HDA de etiologia não varicosa é a doença péptica complicada decorrente de úlceras pépticas (duodenais e gástricas) e erosões gastroduodenais (LANAS et al., 2018). A HDA não varicosa também pode ser considerada uma reação adversa a medicamento grave (PIRMOHAMED et al., 2004) e estima-se que sete a cada cem pacientes admitidos e submetidos à endoscopia digestiva alta em um hospital terciário, são diagnosticados com HDA (FORGERINI et al., 2021c).

A presença de variantes genéticas tem sido sugerida como importante fator de risco para HDA secundária à doença péptica complicada (FIGUEIRAS et al., 2016; MALLAH et al., 2020) e para a reincidência de sangramento (KIM et al., 2003). Por meio de uma revisão sistemática foram identificadas variantes genéticas relevantes no escopo da HDA (FORGERINI et al., 2021a) e no que concerne o uso de medicamentos, os estudos têm identificado variantes genéticas associadas à HDA em usuários de ácido acetilsalicílico (AAS) (MALLAH et al., 2020; SHIOTANI et al., 2011, 2014; SHIOTANI; FUJITA; NISHIO, 2015) e de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (FIGUEIRAS et al., 2016; PILOTTO et al., 2007). No entanto, não é de nosso conhecimento nenhum estudo que tenha avaliado a presença de variantes genéticas envolvidas no risco de HDA secundária à doença péptica complicada na população brasileira (FORGERINI et al., 2021a).

Além das variantes genéticas e o uso de medicamentos, comorbidades (CROOKS; WEST; CARD, 2013), infecção por *Helicobacter pylori* (SOSTRES; LANAS, 2011) e hábitos de vida como consumo de álcool e tabaco (CROOKS; WEST; CARD, 2013) também tem sido sugeridos como importantes fatores de risco, independentes, para HDA secundária à doença péptica complicada.

Neste contexto, é proposta a análise de variantes genéticas envolvidas em processos fisiológicos de proteção gástrica e na cascata de agregação plaquetária (variantes nos genes *PTGS1* e *NOS3*) (BRZOZOWSKI et al., 2005; LANAS, 2008), assim como na farmacocinética de medicamentos (variantes nos genes *ABCB1* e *VKOCR1*) (BAHAR et al., 2017; SHIOTANI et al., 2014; ZHOU et al., 2008), e em especial, no metabolismo dos AINEs (variantes no gene *CYP2C9*) (FIGUEIRAS et al., 2016).

Portanto, pretendeu-se investigar a influência de onze variantes genéticas nos genes *PTGS1*, *NOS3*, *CYP2C9*, *ABCB1* e *VKOCR1* no risco de HDA secundária à doença péptica complicada considerando variáveis de confundimento importantes (e.g., comorbidades, infecção por *Helicobacter pylori*, farmacoterapia em uso e hábitos de vida), além de estimar a frequência dessas variantes genéticas na população brasileira.

8) CONCLUSÃO

Estudo 1. Revisão sistemática

Essa revisão sistemática forneceu um mapeamento de evidências das variantes genéticas associadas ao risco de HDA e não foi identificado nenhum estudo conduzido na população brasileira.

Foram identificados 17 estudos e o risco de HDA de etiologia não varicosa foi reportado na presença de variantes genéticas nos genes *NOS3*, *PTGS1*; *PTGS2*; *PLA2G7*; *GP1BA*; *GRS*; *IL1RN*; *F13A1*; *CDKN2B-AS1*; *DPP6*; *TBXA2R*; *TNF-alfa*; *VKORC1*; *CYP2C9*; e *AGT*; e o risco de HDA provavelmente incluindo a etiologia varicosa de variantes genéticas nos genes *CHST2*; *UGT*; *TBXA2R*; *GP1BA*; e *CYP2C8* (alelo *CYP2C8* * 3).

Estudo 2. Estudo observacional do tipo caso-controle

Trata-se de um estudo inédito no Brasil e que fornece um arcabouço de evidências a respeito da frequência de admissões hospitalares por HDA secundária à úlcera péptica complicada, o perfil epidemiológico desses pacientes, além de uma análise do risco de HDA incluindo variáveis epidemiológicas, clínicas, genéticas e hábitos de vida.

A frequência de admissões hospitalares por HDA secundária à doença péptica complicada foi de 7,1% e sete a cada cem pacientes submetidos a EDA foram diagnosticados com HDA. Também foi identificada uma redução na frequência de admissões por HDA ao longo do estudo (9,3% – 5,7).

Considerando o perfil epidemiológico dos participantes elegíveis neste estudo, a maioria era homem [grupo caso: 145 (72,5%) e grupo controle: 512 (72,5%)] e autodeclarados brancos [grupo caso: 134 (67,3%) e grupo controle: 516 (73,5%)] e com média de idade de 60,2 ($\pm 16,3$) e 59,8 ($\pm 15,8$) anos, respectivamente. As comorbidades mais frequentes entre os participantes foram hipertensão arterial [grupo caso: 104 (52,0%) e grupo controle: 371 (52,5%)], diabetes *mellitus* [grupo caso: 38 (19,1%) e grupo controle: 158 (22,4%)] e dislipidemia [grupo caso: 22 (11,0%) e grupo controle: 165 (23,4%)]. Ainda, 142 casos (76,2%) e 388 controles (57,6%) eram reagentes para sorologia de *Helicobacter pylori* e a maioria dos participantes era abstinência [grupo caso: 103 (51,5%) e grupo controle: 392 (55,5%)] e não tabagista [grupo caso: 136 (70,1%) e grupo controle: 580 (84,7%)].

Foram identificados como fatores de risco independentes para HDA as seguintes variáveis: histórico prévio de úlcera (p-valor: $< 0,001$); sorologia reagente para *Helicobacter pylori* (p-valor: 0,029); uso de anticoagulantes (p-valor: $< 0,001$), AAS (p-valor: $< 0,001$) e AINEs (p-valor: $< 0,001$); consumo superior a 15 cigarros/dia (p-valor: $< 0,001$) e consumo > 30 gramas de álcool/dia (p-valor: $< 0,001$).

Quando o uso de AAS e AINEs foi avaliado apenas como uma variável de confundimento, nenhuma das variantes genéticas avaliadas neste estudo foi associado ao risco de HDA.

Foram associadas ao risco de HDA as onze variantes genéticas avaliadas neste estudo em usuários de AINEs (rs1330344, rs3842787, rs10306114, rs5788, rs2070744, rs1799983, VNTR no íntron 4 da *eNOS*; alelos *2 e *3 do gene *CYP2C9*; rs1045642 e rs9923231) e as variantes rs1330344, rs10306114, rs2070744, rs1799983, rs1045642, rs9923231 e VNTR no íntron 4 da *eNOS* em usuários de AAS.

Para a promoção da segurança do paciente, os nossos achados sugerem a necessidade de uma terapia personalizada, especialmente para usuários de AAS e AINEs, além do monitoramento do uso desses medicamentos e de possíveis reações adversas a medicamento relacionadas. Ademais, é essencial a identificação de pacientes com alto risco de sangramento, considerando não apenas os aspectos genéticos, mas as demais variáveis identificadas como fatores de risco para HDA nesse estudo.

9) REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, N. S. Prevention of Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants. **The American Journal of Gastroenterology Supplements**, v. 3, n. 1, p. 2–12, 2016.
- ABRAHAM, N. S.; SINGH, S.; ALEXANDER, G. C.; HEIEN, H.; HAAS, L. R.; CROWN, W.; SHAH, N. D. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. **BMJ**, v. 350, n. apr24 2, p. h1857–h1857, 2015.
- AGENO, W.; GALLUS, A. S.; WITTKOWSKY, A.; CROWTHER, M.; HYLEK, E. M.; PALARETI, G. Oral Anticoagulant Therapy. **Chest**, v. 141, n. 2, p. e44S–e88S, 2012.
- AGÚNDEZ, J. A.; BLANCA, M.; CORNEJO-GARCÍA, J. A.; GARCÍA-MARTÍN, E. Pharmacogenomics of cyclooxygenases. **Pharmacogenomics**, v. 16, n. 5, p. 501–522, 2015.
- AL-MAHAYRI, Z. N.; AL JAIBEJI, H. S.; SAAB, Y.; SOLIMAN, K.; AL-GAZALI, L.; PATRINOS, G. P.; ALI, B. R. VKORC1 variants as significant predictors of warfarin dose in Emiratis. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 12, p. 47–57, 2019.
- ALMEIDA, V. C. O.; RIBEIRO, D. D.; GOMES, K. B.; GODARD, A. L. B. Polymorphisms of CYP2C9, VKORC1, MDR1, APOE and UGT1A1 Genes and the Therapeutic Warfarin Dose in Brazilian Patients with Thrombosis: A Prospective Cohort Study. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 18, n. 6, p. 675–683, 2014.
- AWTRY, E. H.; LOSCALZO, J. Aspirin. **Circulation**, v. 101, n. 10, p. 1206–1218, 2000.
- BAHAR, M. A.; SETIAWAN, D.; HAK, E.; WILFFERT, B. **Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: A systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6**, 2017.
- BAJPAI, M.; ROSKOS, L. K.; SHEN, D. D.; LEVY, R. H. Roles of cytochrome P450C9 and cytochrome P450C19 in the stereoselective metabolism of phenytoin to its major metabolite. **Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals**, v. 24, n. 12, p. 1401–3, 1996.
- BARKUN, A. N.; ALMADI, M.; KUIPERS, E. J.; LAINE, L.; SUNG, J.; TSE, F.; LEONTIADIS, G. I.; ABRAHAM, N. S.; CALVET, X.; CHAN, F. K. L.; DOUKETIS, J.; ENNS, R.; GRALNEK, I. M.; JAIRATH, V.; JENSEN, D.; LAU, J.; LIP, G. Y. H.; LOFFROY, R.; MALUF-FILHO, F.; MELTZER, A. C.; REDDY, N.; SALTZMAN, J. R.; MARSHALL, J. K.; BARDOU, M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. **Annals of Internal Medicine**, v. 171, n. 11, p. 805, 2019.
- BARKUN, A. N.; MARTEL, M.; TOUBOUTI, Y.; RAHME, E.; BARDOU, M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 69, n. 4, p. 786–799, 2009.
- BERGER, J. S.; RONCAGLIONI, M. C.; AVANZINI, F.; PANGRAZZI, I.; TOGNONI, G.; BROWN, D. L. **Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials**, American Medical Association, 2006.
- BHASKER, C. R.; MINERS, J. O.; COULTER, S.; BIRKETT, D. J. Allelic and functional variability of cytochrome P450C9. **Pharmacogenetics**, v. 7, n. 1, p. 51–58, 1997.
- BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020.

BLANCO, G.; MARTÍNEZ, C.; LADERO, J. M.; GARCIA-MARTIN, E.; TAXONERA, C.; GAMITO, F. G.; DIAZ-RUBIO, M.; AGUNDEZ, J. A. G. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 18, n. 1, p. 37–43, 2008.

BOWMAN, L.; MAFHAM, M.; STEVENS, W.; HAYNES, R.; AUNG, T.; CHEN, F.; BUCK, G.; COLLINS, R.; ARMITAGE, J. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. **American Heart Journal**, v. 198, p. 135–144, 2018.

BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P. C.; KONTUREK, S. J.; BRZOZOWSKA, I.; PAWLIK, T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. **Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society**, v. 56 Suppl 5, p. 33–55, 2005.

BURKITT, M. D.; DUCKWORTH, C. A.; WILLIAMS, J. M.; PRITCHARD, D. M. Helicobacter pylori -induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. **Disease Models & Mechanisms**, v. 10, n. 2, p. 89–104, 2017.

CALLEN, D. F.; BAKER, E.; SIMMERS, R. N.; SESHADRI, R.; RONINSON, I. B. Localization of the human multiple drug resistance gene, MDR1, to 7q21.1. **Human Genetics**, v. 77, n. 2, p. 142–144, 1987.

CARLI, D. M. De; PIRES, R. C.; ROHDE, S. L.; KAVALCO, C. M.; FAGUNDES, R. B. PEPTIC ULCER FREQUENCY DIFFERENCES RELATED TO H. PYLORI OR AINES. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. 1, p. 46–49, 2015.

CARVAJAL, A.; ORTEGA, S.; DEL OLMO, L.; VIDAL, X.; AGUIRRE, C.; RUIZ, B.; CONFORTI, A.; LEONE, R.; LÓPEZ-VÁZQUEZ, P.; FIGUEIRAS, A.; IBÁÑEZ, L. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. **PLoS ONE**, v. 6, n. 5, p. e19819, 2011.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; SIMMONS, D. L. The cyclooxygenases. **Genome biology**, v. 5, n. 9, p. 241, 2004.

CHATTERJEE, S.; DUREJA, G. P.; KADHE, G.; MANE, A.; PHANSALKAR, A. A.; SAWANT, S.; KAPATKAR, V. Cross-Sectional Study for Prevalence of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal, Cardiac and Renal Complications in India: Interim Report. **Gastroenterology Research**, v. 8, n. 3–4, p. 216–221, 2015.

CHEN, C. J.; CLARK, D.; UEDA, K.; PASTAN, I.; GOTTESMAN, M. M.; RONINSON, I. B. Genomic organization of the human multidrug resistance (MDR1) gene and origin of P-glycoproteins. **The Journal of biological chemistry**, v. 265, n. 1, p. 506–14, 1990.

CHEN, J.; CHATTERJEE, N. Exploiting Hardy-Weinberg equilibrium for efficient screening of single SNP associations from case-control studies. **Human heredity**, v. 63, n. 3–4, p. 196–204, 2007.

CHEY, W. D.; LEONTIADIS, G. I.; HOWDEN, C. W.; MOSS, S. F. Correction: ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. **American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 7, p. 1102, 2018.

CHO, C. . Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders. **Journal of Physiology-Paris**, v. 95, n. 1–6, p. 253–256, 2001.

CHUBAK, J.; WHITLOCK, E. P.; WILLIAMS, S. B.; KAMINENI, A.; BURDA, B. U.; BUIST, D.

S. M.; ANDERSON, M. L. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 12, p. 814, 2016.

COELHO, A. V. C.; SILVA, S. P. S.; DE ALENCAR, L. C. A.; STOCCO, G.; CROVELLA, S.; BRANDÃO, L. A. C.; GUIMARÃES, R. L. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 12, p. 1286–1293, 2013.

COLLINS, R.; PETO, R.; HENNEKENS, C.; DOLL, R.; BUBES, V.; BURING, J.; DUSHKESAS, R.; GAZIANO, M.; BRENNAN, P.; MEADE, T.; RUDNICKA, A.; HANSSON, L.; WARNOLD, I.; ZANCHETTI, A.; AVANZINI, F.; RONCAGLIONI, M. C.; TOGNONI, G.; CHOWN, M.; BAIGENT, C.; BARTON, I.; BAXTER, A.; BHALA, N.; BLACKWELL, L.; BOREHAM, J.; BOWMAN, L.; BUCK, G.; EMBERSON, J.; GODWIN, J.; HALLS, H.; HOLLAND, L.; KEARNEY, P.; REITH, C.; WILSON, K.; PATRONO, C. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. **The Lancet**, v. 373, n. 9678, p. 1849–1860, 2009.

COOKE, G. E.; DOSHI, A.; BINKLEY, P. F. Endothelial nitric oxide synthase gene: prospects for treatment of heart disease. **Pharmacogenomics**, v. 8, n. 12, p. 1723–1734, 2007.

CROOKS, C. J.; WEST, J.; CARD, T. R. Comorbidities Affect Risk of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. **Gastroenterology**, v. 144, n. 7, p. 1384–1393.e2, 2013.

CRYER, B.; FELDMAN, M. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **The American Journal of Medicine**, v. 104, n. 5, p. 413–421, 1998.

DANIS, N.; TEKIN, F.; AKARCA, U. S.; UNAL, N. G.; ERDOGAN, E. I.; AKAT, K.; DEMIRKOPARAN, U.; KARASU, Z.; TURAN, I.; ORUC, N.; AYDIN, A.; ERSOZ, G.; VARDAR, R.; OZUTEMIZ, O.; GUNSAR, F. Changing patterns of upper gastrointestinal bleeding over 23 years in Turkey. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 10, p. 877–882, 2019.

DE ABAJO, F. J.; MONTERO, D.; GARCIA RODRIGUEZ, L. A.; MADURGA, M. Antidepressants and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v. 98, n. 3, p. 304–310, 2006.

DE MARTEL, C.; PARSONNET, J. Helicobacter pylori Infection and Gender: A Meta-Analysis of Population-Based Prevalence Surveys. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, n. 12, p. 2292–2301, 2006.

DOÑA, I.; BLANCA-LÓPEZ, N.; CORNEJO-GARCÍA, J. A.; TORRES, M. J.; LAGUNA, J. J.; FERNÁNDEZ, J.; ROSADO, A.; RONDÓN, C.; CAMPO, P.; AGÚNDEZ, J. A.; BLANCA, M.; CANTO, G. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 41, n. 1, p. 86–95, 2011.

DUBOIS, R. W.; MELMED, G. Y.; HENNING, J. M.; LAINE, L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 19, n. 2, p. 197–208, 2004.

EPPLEIN, M.; SIGNORELLO, L. B.; ZHENG, W.; PEEK, R. M.; MICHEL, A.; WILLIAMS, S. M.; PAWLITA, M.; CORREA, P.; CAI, Q.; BLOT, W. J. Race, African Ancestry, and Helicobacter pylori Infection in a Low-Income United States Population. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 20, n. 5, p. 826–834, 2011.

ESTANY-GESTAL, A.; SALGADO-BARREIRA, A.; SÁNCHEZ-DIZ, P.; FIGUEIRAS, A. Influence of CYP2C9 genetic variants on gastrointestinal bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 21, n. 7, p. 357–364, 2011.

EVERHART, J. E.; KRUSZON-MORAN, D.; PEREZ-PEREZ, G. I.; TRALKA, T. S.; MCQUILLAN, G. Seroprevalence and Ethnic Differences in *Helicobacter pylori* Infection among Adults in the United States. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 181, n. 4, p. 1359–1363, 2000.

FEINMAN, M.; HAUT, E. R. Upper Gastrointestinal Bleeding. **Surgical Clinics of North America**, v. 94, n. 1, p. 43–53, 2014.

FIGUEIRAS, A.; ESTANY-GESTAL, A.; AGUIRRE, C.; RUIZ, B.; VIDAL, X.; CARVAJAL, A.; SALADO, I.; SALGADO-BARREIRA, A.; RODELLA, L.; MORETTI, U.; IBÁÑEZ, L.; LÓPEZ, P.; SÁNCHEZ-DIZ, P.; RUANO, A.; DOMÍNGUEZ, E.; ORTEGA, S.; DE PANCORBO, M. M.; RUIZ, P.; CONFORTI, A.; LEONE, R. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 26, n. 2, p. 66–73, 2016.

FISCHBACH, L.; EVANS, E. L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 3, p. 343–357, 2007.

FLOCKHART, D. A.; O’KANE, D.; WILLIAMS, M. S.; WATSON, M. S.; FLOCKHART, D. A.; GAGE, B.; GANDOLFI, R.; KING, R.; LYON, E.; NUSSBAUM, R.; O’KANE, D.; SCHULMAN, K.; VEENSTRA, D.; WILLIAMS, M. S.; WATSON, M. S. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. **Genetics in Medicine**, v. 10, n. 2, p. 139–150, 2008.

FORGERINI, M.; LUCCHETTA, R. C.; MASTROIANNI, P. de C. Genetic polymorphisms associated with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review protocol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 40, n. 40:e626, 2019.

FORGERINI, M.; LUCCHETTA, R. C.; URBANO, G.; DE NADAI, T. R.; DE CARVALHO MASTROIANNI, P. Genetic polymorphisms associated with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 21, n. 1, p. 20–36, 2021. a.

FORGERINI, M.; URBANO, G.; NADAI, T. R. De; MASTROIANNI, P. de C. Genetic variants of upper gastrointestinal bleeding secondary to complicated peptic disease: a case-control study. **Open Science Framework (OSF)**, 2021. b.

FORGERINI, M.; URBANO, G.; NADAI, T. R. De; ZAPATA-CACHAFEIRO, M.; KEMP, R.; MASTROIANNI, P. de C. Epidemiological profile of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding secondary to peptic disease in a tertiary referral Brazilian hospital. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 2, 2021. c.

FORREST, J. . A. H.; FINLAYSON, N. D. . D. C.; SHEARMAN, D. J. . J. C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. **The Lancet**, v. 304, n. 7877, p. 394–397, 1974.

FRANCO, M. C.; NAKAO, F. S.; RODRIGUES, R.; MALUF-FILHO, F.; PAULO, G. A. De; LIBERA, E. Della. Proposal of a clinical care pathway for the management of acute upper gastrointestinal bleeding. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. 4, p. 283–292, 2015.

GABRIEL, S. E. Risk for Serious Gastrointestinal Complications Related to Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. **Annals of Internal Medicine**, v. 115, n. 10, p. 787, 1991.

GALLERANI, M.; SIMONATO, M.; MANFREDINI, R.; VOLPATO, S.; VIGNA, G. .; FELLIN, R.

- Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, n. 1, p. 103–110, 2004.
- GARCÍA-CLOSAS, M.; LUBIN, J. H. Power and sample size calculations in case-control studies of gene-environment interactions: comments on different approaches. **American journal of epidemiology**, v. 149, n. 8, p. 689–92, 1999.
- GARCIA-GONZALEZ, M. A.; LANAS, A.; SAVELKOUL, P. H. M.; SANTOLARIA, S.; BENITO, R.; CRUSIUS, J. B. A.; PEÑA, A. S. Association of interleukin 1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 134, n. 3, p. 525–531, 2003.
- GARCIA-GONZALEZ, M. A.; SAVELKOUL, P. H. M.; BENITO, R.; SANTOLARIA, S.; CRUSIUS, J. B. A.; PENA, A. S.; LANAS, A. No allelic variant associations of the IL-1 and TNF gene polymorphisms in the susceptibility to duodenal ulcer disease. **International Journal of Immunogenetics**, v. 32, n. 5, p. 299–306, 2005.
- GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A.; BARREALES TOLOSA, L. Risk of Upper Gastrointestinal Complications Among Users of Traditional NSAIDs and COXIBs in the General Population. **Gastroenterology**, v. 132, n. 2, p. 498–506, 2007.
- GAZIANO, J. M.; BROTONS, C.; COPPOLECCHIA, R.; CRICELLI, C.; DARIUS, H.; GORELICK, P. B.; HOWARD, G.; PEARSON, T. A.; ROTHWELL, P. M.; RUILOPE, L. M.; TENDERA, M.; TOGNONI, G. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 392, n. 10152, p. 1036–1046, 2018.
- GOODMAN, T.; FERRO, A.; SHARMA, P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 222–232, 2008.
- GRAHAM, D. Y.; SMITH, J. L.; SPJUT, H. J.; TORRES, E. Gastric adaptation. Studies in humans during continuous aspirin administration. **Gastroenterology**, v. 95, n. 2, p. 327–33, 1988.
- GRALNEK, I. M.; NEEMAN, Z.; STRATE, L. L. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 11, p. 1054–1063, 2017.
- GROENEN, M. J.; KUIPERS, E. J.; HANSEN, B. E.; OUWENDIJK, R. J. T. Incidence of Duodenal Ulcers and Gastric Ulcers in a Western Population: Back to Where It Started. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 9, p. 604–608, 2009.
- GROZA, I.; MATEI, D.; TANȚĂU, M.; TRIFA, A. P.; CRIȘAN, S.; VESA, Ș. C.; BOCȘAN, C.; BUZOIANU, A. D.; ACALOVSCI, M. VKORC1-1639 G>A Polymorphism and the Risk of Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 26, n. 1, p. 13–18, 2017.
- GUAN, Z.; WU, K.; LI, R.; YIN, Y.; LI, X.; ZHANG, S.; LI, Y. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 44, n. 6, p. 858–867, 2019.
- GUO, C.-G.; CHEUNG, K. S.; ZHANG, F.; CHAN, E. W.; CHEN, L.; WONG, I. C.; LEUNG, W. K. Incidences, temporal trends and risks of hospitalisation for gastrointestinal bleeding in new or chronic low-dose aspirin users after treatment for Helicobacter pylori : a territory-wide cohort study. **Gut**, v. 69, n. 3, p. 445–452, 2020.
- GUPTA, A.; BAH, M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 20, n. 11, p. 62, 2016.

HALUSHKA, M. K.; WALKER, L. P.; HALUSHKA, P. V. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 73, n. 1, p. 122–30, 2003.

HARO, C. P.; FEY, A. Análise do perfil epidemiológico , tratamento e evolução dos pacientes com hemorragia digestiva alta atendidos no pronto socorro do Hospital Regional Alto Vale. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 39, n. 3, p. 51–56, 2010.

HEARNSHAW, S. A.; LOGAN, R. F. A. A.; LOWE, D.; TRAVIS, S. P. L. L.; MURPHY, M. F.; PALMER, K. R. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. **Gut**, v. 60, n. 10, p. 1327–1335, 2011.

HIROTA, T.; EGUCHI, S.; IEIRI, I. Impact of Genetic Polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the Pharmacokinetics of Clinically Used Drugs. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 28, n. 1, p. 28–37, 2013.

HOLSTER, I. L.; VALKHOFF, V. E.; KUIPERS, E. J.; TJWA, E. T. T. L. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 145, n. 1, p. 105–112.e15, 2013.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied Logistic Regression**. [s.l.] : Wiley, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118548387>>
HREINSSON, J. P.; GUMUNDSSON, S.; KALAITZAKIS, E.; BJÖRNSSON, E. S. Lower gastrointestinal bleeding: Incidence, etiology, and outcomes in a population-based setting. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2013.

HUANG, J. Q.; SRIDHAR, S.; HUNT, R. H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. **The Lancet**, v. 359, n. 9300, p. 14–22, 2002.

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA. **Amostra: Estudo caso-controle**. 1995.

INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 8, p. 753–764, 2009.

JAIRATH, V.; KAHAN, B.; LOGAN, R.; HEARNSHAW, S.; DORÉ, C.; TRAVIS, S.; MURPHY, M.; PALMER, K. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. **Endoscopy**, v. 44, n. 08, p. 723–730, 2012. a.

JAIRATH, V.; MARTEL, M.; LOGAN, R. F. A.; BARKUN, A. N. Why Do Mortality Rates for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding Differ around the World? A Systematic Review of Cohort Studies. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 8, p. 537–543, 2012. b.

JOHNSON, J. A.; GONG, L.; WHIRL-CARRILLO, M.; GAGE, B. F.; SCOTT, S. A.; STEIN, C. M.; ANDERSON, J. L.; KIMMEL, S. E.; LEE, M. T. M.; PIRMOHAMED, M.; WADELIUS, M.; KLEIN, T. E.; ALTMAN, R. B. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 4, p. 625–629, 2011.

JOSHI, M. S.; MINEO, C.; SHAUL, P. W.; BAUER, J. A. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 11, p. 2655–2663, 2007.

KIM, H.-S.; HWANG, K.-Y.; CHUNG, I.-K.; PARK, S.-H.; LEE, M.-H.; KIM, S.-J.; HONG, S.-Y.

Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Gene Polymorphism in Patients with Gastric Ulcer Complicated with Bleeding. **Journal of Korean Medical Science**, v. 18, n. 1, p. 58, 2003.

KIRCHHOF, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. **European Heart Journal**, v. 37, n. 38, p. 2893–2962, 2016.

KLEIN, M. E.; PARVEZ, M. M.; SHIN, J.-G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 9, p. 2368–2379, 2017.

KRISHNA KUMAR, D.; SHEWADE, D. G.; LORIOT, M.-A.; BEAUNE, P.; BALACHANDER, J.; SAI CHANDRAN, B. V.; ADITHAN, C. Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 and GGCX genetic variants on warfarin maintenance dose and explicating a new pharmacogenetic algorithm in South Indian population. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 1, p. 47–56, 2014.

KUGAI, M.; UCHIYAMA, K.; TSUJI, T.; YORIKI, H.; FUKUI, A.; QIN, Y.; HIGASHIMURA, Y.; MIZUSHIMA, K.; YOSHIDA, N.; KATADA, K.; KAMADA, K.; HANDA, O.; TAKAGI, T.; KONISHI, H.; YAGI, N.; YOSHIKAWA, T.; SHIRASAKA, Y.; TAMAI, I.; NAITO, Y.; ITOH, Y. MDR1 is related to intestinal epithelial injury induced by acetylsalicylic acid. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 32, n. 4, p. 942–950, 2013.

KUO, C.-L.; DUAN, Y.; GRADY, J. Unconditional or Conditional Logistic Regression Model for Age-Matched Case–Control Data? **Frontiers in Public Health**, v. 6, 2018.

LADEIRA, M. S. P.; SALVADORI, D. M. F.; RODRIGUES, M. A. M. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 335–342, 2003.

LAINE, L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2–selective inhibitors☆. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 32, n. 3, p. 25–32, 2002.

LAINE, L. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 24, p. 2367–2376, 2016.

LAINE, L.; MCQUAID, K. R. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 1, p. 33–47, 2009.

LANAS-GIMENO, A.; LANAS, A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 16, n. 6, p. 673–685, 2017.

LANAS, A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. **Arthritis Research & Therapy**, v. 10, n. Suppl 2, p. S4, 2008.

LANAS, A.; BAJADOR, E.; SERRANO, P.; ARROYO, M.; FUENTES, J.; SANTOLARIA, S. Effects of Nitrate and Prophylactic Aspirin on Upper Gastrointestinal Bleeding: A Retrospective Case–Control Study. **Journal of International Medical Research**, v. 26, n. 3, p. 120–128, 1998.

LANAS, Á.; CARRERA-LASFUENTES, P.; ARGUEDAS, Y.; GARCÍA, S.; BUJANDA, L.; CALVET, X.; PONCE, J.; PEREZ-AÍSA, Á.; CASTRO, M.; MUÑOZ, M.; SOSTRES, C.; GARCÍA-RODRÍGUEZ, L. A. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 5, p. 906–912.e2, 2015.

LANAS, A.; CHAN, F. K. L. Peptic ulcer disease. **The Lancet**, v. 390, n. 10094, p. 613–624, 2017.

LANAS, A.; DUMONCEAU, J.-M. M.; HUNT, R. H.; FUJISHIRO, M.; SCHEIMAN, J. M.; GRALNEK, I. M.; CAMPBELL, H. E.; ROSTOM, A.; VILLANUEVA, C. C.; SUNG, J. J. Y. Y. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18020, 2018.

LANAS, A.; WU, P.; MEDIN, J.; MILLS, E. J. Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal Bleeding in a Meta-Analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 9, p. 762- 768.e6, 2011.

LANGSTED, A.; NORDESTGAARD, B. Smoking is Associated with Increased Risk of Major Bleeding: A Prospective Cohort Study. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 119, n. 01, p. 039–047, 2019.

LAPORTE, J. R.; CARNÉ, X.; VIDAL, X.; MORENO, V.; JUAN, J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **The Lancet**, v. 337, n. 8733, p. 85–89, 1991.

LAU, J. Y. W.; CHUNG, S. C. S.; LEUNG, J. W.; LO, K. K.; YUNG, M. Y.; LI, A. K. C. The Evolution of Stigmata of Hemorrhage in Bleeding Peptic Ulcers: A Sequential Endoscopic Study. **Endoscopy**, v. 30, n. 06, p. 513–518, 1998.

LAU, J. Y. W.; YU, Y.; TANG, R. S. Y.; CHAN, H. C. H.; YIP, H.-C.; CHAN, S. M.; LUK, S. W. Y.; WONG, S. H.; LAU, L. H. S.; LUI, R. N.; CHAN, T. T.; MAK, J. W. Y.; CHAN, F. K. L.; SUNG, J. J. Y. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 14, p. 1299–1308, 2020.

LEE, C. R.; GOLDSTEIN, J. A.; PIEPER, J. A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. **Pharmacogenetics**, v. 12, n. 3, p. 251–263, 2002.

LEE, Y.-C.; CHIANG, T.-H.; CHOU, C.-K.; TU, Y.-K.; LIAO, W.-C.; WU, M.-S.; GRAHAM, D. Y. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 150, n. 5, p. 1113- 1124.e5, 2016.

LEERDAM, M. E.; VREEBURG, E. M.; RAUWS, E. A. J.; GERAEDTS, A. A. M.; TIJSSEN, J. G. P.; REITSMA, J. B.; TYTGAT, G. N. J. Acute upper GI bleeding: did anything change?. Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 7, p. 1494–1499, 2003.

LEPPER, E. R.; NOOTER, K.; VERWEIJ, J.; ACHARYA, M. R.; FIGG, W. D.; SPARREBOOM, A. Mechanisms of resistance to anticancer drugs: the role of the polymorphic ABC transporters ABCB1 and ABCG2. **Pharmacogenomics**, v. 6, n. 2, p. 115–138, 2005.

LI, J.; ZHANG, L.; ZHOU, H.; STONEKING, M.; TANG, K. Global patterns of genetic diversity and signals of natural selection for human ADME genes. **Human Molecular Genetics**, v. 20, n. 3, p. 528–540, 2011.

LI, X.; CAO, J.; FAN, L.; WANG, Q.; YE, L.; CUI, C.-P.; WANG, Y.-Z.; LIU, L.; LI, B.; WU, R.; ZHOU, F.; ZHANG, J. Genetic Polymorphisms of HO-1 and COX-1 Are Associated With Aspirin Resistance Defined by Light Transmittance Aggregation in Chinese Han Patients. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 19, n. 5, p. 513–521, 2013.

LI, X.; LIN, Y.; ZHANG, R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 132

case-control studies. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 26, n. 2, p. 160–170, 2019.

LI, X.; ZHAO, K.; MA, N.; SUN, S.; MIAO, Z.; ZHAO, Z. Association of ABCB1 promoter methylation with aspirin exposure, platelet function, and clinical outcomes in Chinese intracranial artery stenosis patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 10, p. 1261–1269, 2017.

LI, Z.; ZOU, D.; MA, X.; CHEN, J.; SHI, X.; GONG, Y.; MAN, X.; GAO, L.; ZHAO, Y.; WANG, R.; YAN, X.; DENT, J.; SUNG, J. J.; WERNERSSON, B.; JOHANSSON, S.; LIU, W.; HE, J. Epidemiology of Peptic Ulcer Disease: Endoscopic Results of the Systematic Investigation of Gastrointestinal Disease in China. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 12, p. 2570–2577, 2010.

LIM, L.; HO, K.; CHAN, Y.; TEOH, P.; KHOR, C.; LIM, L.; RAJNAKOVA, A.; ONG, T.; YEOH, K. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. **Endoscopy**, v. 43, n. 04, p. 300–306, 2011.

LIPPI, G.; DANESE, E.; FAVALORO, E. Harms and Benefits of Using Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Narrative Overview. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 45, n. 02, p. 157–163, 2019.

MACÍAS, Y.; GÓMEZ TABALES, J.; GARCÍA-MARTÍN, E.; AGÚNDEZ, J. A. G. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 16, n. 4, p. 319–332, 2020.

MALLAH, N.; ZAPATA-CACHAFEIRO, M.; AGUIRRE, C.; IBARRA-GARCÍA, E.; PALACIOS-ZABALZA, I.; MACÍAS-GARCÍA, F.; DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, J. E.; PIÑEIRO-LAMAS, M.; IBÁÑEZ, L.; VIDAL, X.; VENDRELL, L.; MARTIN-ARIAS, L.; SÁINZ-GIL, M.; VELASCO-GONZÁLEZ, V.; FIGUEIRAS, A. Influence of Polymorphisms Involved in Platelet Activation and Inflammatory Response on Aspirin-Related Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case-Control Study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2020.

MAREE, A. O.; CURTIN, R. J.; CHUBB, A.; DOLAN, C.; COX, D.; O'BRIEN, J.; CREAN, P.; SHIELDS, D. C.; FITZGERALD, D. J. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 3, n. 10, p. 2340–5, 2005.

MARSDEN, P. A.; HENG, H. H.; SCHERER, S. W.; STEWART, R. J.; HALL, A. V.; SHI, X. M.; TSUI, L. C.; SCHAPPERT, K. T. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. **The Journal of biological chemistry**, v. 268, n. 23, p. 17478–88, 1993.

MARTÍNEZ, C.; BLANCO, G.; LADERO, J. M.; GARCÍA-MARTÍN, E.; TAXONERA, C.; GAMITO, F. G.; DIAZ-RUBIO, M.; AGÚNDEZ, J. A. G. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. **British Journal of Pharmacology**, v. 141, n. 2, p. 205–208, 2004.

MCJUNKIN, B.; SISSOKO, M.; LEVIEN, J.; UPCHURCH, J.; AHMED, A. Dramatic Decline in Prevalence of Helicobacter pylori and Peptic Ulcer Disease in an Endoscopy-referral Population. **The American Journal of Medicine**, v. 124, n. 3, p. 260–264, 2011.

MCNEIL, J. J.; NELSON, M. R.; WOODS, R. L.; LOCKERY, J. E.; WOLFE, R.; REID, C. M.; KIRPACH, B.; et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 16, p. 1519–1528, 2018.

MEGA, J. L.; CLOSE, S. L.; WIVIOTT, S. D.; SHEN, L.; WALKER, J. R.; SIMON, T.; ANTMAN, E. M.; BRAUNWALD, E.; SABATINE, M. S. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and

cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. **The Lancet**, v. 376, n. 9749, p. 1312–1319, 2010.

MIYAMOTO, Y. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T->C mutation associated with coronary spastic angina. **Human Molecular Genetics**, v. 9, n. 18, p. 2629–2637, 2000.

MONTES, R.; NANTES, Ó.; ALONSO, Á.; ZOZAYA, J. M.; HERMIDA, J. The influence of polymorphisms of VKORC1 and CYP2C9 on major gastrointestinal bleeding risk in anticoagulated patients. **British Journal of Haematology**, v. 143, n. 5, p. 727–733, 2008.

MORAES, S. A. De; SOUZA, J. M. P. De. Metodologia caso-controle em epidemiologia de doenças cardiovasculares: II - Análise de dados. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. 82–88, 1998.

MUSUMBA, C. O.; JORGENSEN, A.; SUTTON, L.; VAN EKER, D.; ZHANG, E.; O'HARA, N.; CARR, D. F.; PRITCHARD, D. M.; PIRMOHAMED, M.; O'HARA, N.; CARR, D. F.; PRITCHARD, D. M.; PIRMOHAMED, M. CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 93, n. 2, p. 195–203, 2013.

NAGASSAKI, S.; SERTÓRIO, J. T. C.; METZGER, I. F.; BEM, A. F.; ROCHA, J. B. T.; TANUS-SANTOS, J. E. eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 41, n. 7, p. 1044–1049, 2006.

NAGATA, N.; NIIKURA, R.; SEKINE, K.; SAKURAI, T.; SHIMBO, T.; KISHIDA, Y.; TANAKA, S.; AOKI, T.; OKUBO, H.; WATANABE, K.; YOKOI, C.; AKIYAMA, J.; YANASE, M.; MIZOKAMI, M.; UEMURA, N. Risk of peptic ulcer bleeding associated with Helicobacter pylori infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: A case-control study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 30, n. 2, p. 292–298, 2015.

NAKAYAMA, M.; YASUE, H.; YOSHIMURA, M.; SHIMASAKI, Y.; KUGIYAMA, K.; OGAWA, H.; MOTOYAMA, T.; SAITO, Y.; OGAWA, Y.; MIYAMOTO, Y.; NAKAO, K. T -786 →C Mutation in the 5'-Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated With Coronary Spasm. **Circulation**, v. 99, n. 22, p. 2864–2870, 1999.

NARAYANAN, M.; REDDY, K. M.; MARSICANO, E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. **Missouri medicine**, v. 115, n. 3, p. 219–224, 2018.

NAWAZ, S. K.; RANI, A.; YOUSAF, M.; NOREEN, A.; ARSHAD, M. Genetic etiology of coronary artery disease considering NOS 3 gene variant rs1799983. **Vascular**, v. 23, n. 3, p. 270–276, 2015.

NEGOVAN, A.; VOIDĂZAN, S.; PANTEA, M.; MOLDOVAN, V.; BATAGA, S.; COZLEA, L.; MOCAN, S.; BANESCU, C. AGT A-20C (rs5050) gene polymorphism and ulcer occurrence in patients treated with low-dose aspirin: a case-control study / Polimorfismul AGT A-20C și ulceralele gastro-duodenale la pacienții sub tratament cu aspirină în doze antiagregante: studiu caz-contr. **Romanian Review of Laboratory Medicine**, v. 23, n. 2, 2015.

OAKLAND, K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 42–43, p. 101610, 2019.

OAKLAND, K.; GUY, R.; UBEROI, R.; HOGG, R.; MORTENSEN, N.; MURPHY, M. F.; JAIRATH, V. Acute lower GI bleeding in the UK: Patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. **Gut**, 2018.

OLDENBURG, J.; WATZKA, M.; ROST, S.; MÜLLER, C. R. VKORC1: Molecular target of

coumarins. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. SUPPL. 1, p. 1–6, 2007.

OLIVEIRA-PAULA, G. H.; LACCHINI, R.; TANUS-SANTOS, J. E. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. **Gene**, v. 575, n. 2, p. 584–599, 2016.

PALMA-BARQUEROS, V.; BOHDAN, N.; REVILLA, N.; VICENTE, V.; BASTIDA, J. M.; RIVERA, J. PTGS1 gene variations associated with bleeding and platelet dysfunction. **Platelets**, p. 1–7, 2020.

PANCHENKO, E.; KROPACHEVA, E.; DOBROVOLSKY, A.; TITAEVA, E.; ZEMLYANSKAYA, O.; TROFIMOV, D.; GALKINA, I.; LIFSHITS, G.; VEREINA, N.; SINITSIN, S.; VOROBYEVA, N.; GREHOVA, L.; ZATEYSHCHIKOV, D.; ZOTOVA, I.; VAVILOVA, T.; SIROTKINA, O.; GRONTKOVSKAYA, A. CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 20, n. 5, p. 687–694, 2020.

PANNACH, S.; GOETZE, J.; MARTEN, S.; SCHREIER, T.; TITTL, L.; BEYER-WESTENDORF, J. Management and outcome of gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants or antiplatelet drugs. **Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 12, p. 1211–1220, 2017.

PEARCE, N. Analysis of matched case-control studies. **BMJ**, p. i969, 2016.

PELETEIRO, B.; BASTOS, A.; FERRO, A.; LUNET, N. Prevalence of Helicobacter pylori Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, n. 8, p. 1698–1709, 2014.

PENA, S. D. J.; DI PIETRO, G.; FUCHSHUBER-MORAES, M.; GENRO, J. P.; HUTZ, M. H.; KEHDY, F. de S. G.; KOHLRAUSCH, F.; MAGNO, L. A. V.; MONTENEGRO, R. C.; MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A. De; MORAES, M. R. De; OJOPI, É. B.; PERINI, J. A.; RACCIOPI, C.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, Â. K. C.; RIOS-SANTOS, F.; ROMANO-SILVA, M. A.; SORTICA, V. A.; SUAREZ-KURTZ, G. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, p. e17063, 2011.

PERINI, J.; STRUCHINER, C.; SILVA-ASSUNÇÃO, E.; SANTANA, I.; RANGEL, F.; OJOPI, E.; DIAS-NETO, E.; SUAREZ-KURTZ, G. Pharmacogenetics of Warfarin: Development of a Dosing Algorithm for Brazilian Patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 84, n. 6, p. 722–728, 2008.

PIAZUELO, E.; FUENTES, J.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M. A.; JIMÉNEZ, P.; LANAS, A.; GARCÍA-GONZÁLEZ, M. A.; JIMÉNEZ, P.; LANAS, A. A case-control study of the association between polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase and glycoprotein IIIa genes and upper gastrointestinal bleeding in users of low-dose aspirin. **Clinical therapeutics**, v. 30, n. 1, p. 121–30, 2008.

PILOTTO, A.; SERIPA, D.; FRANCESCHI, M.; SCARCELLI, C.; COLAIZZO, D.; GRANDONE, E.; NIRO, V.; ANDRIULLI, A.; LEANDRO, G.; DI MARIO, F.; DALLAPICCOLA, B. Genetic Susceptibility to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Related Gastroduodenal Bleeding: Role of Cytochrome P450 2C9 Polymorphisms. **Gastroenterology**, v. 133, n. 2, p. 465–471, 2007.

PIQUE, J. M.; WHITTLE, B. J. R.; ESPLUGUES, J. V. The vasodilator role of endogenous nitric oxide in the rat gastric microcirculation. **European Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 2–3, p. 293–6, 1989.

PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A. K.; WALLEY, T. J.;

- FARRAR, K.; PARK, B. K.; BRECKENRIDGE, A. M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMJ**, v. 329, n. 7456, p. 15–19, 2004.
- POSTULA, M.; KAPLON-CIESLICKA, A.; ROSIAK, M.; KONDRACKA, A.; SERAFIN, A.; FILIPIAK, K. J.; CZLONKOWSKI, A.; OPOLSKI, G.; JANICKI, P. K. Genetic determinants of platelet reactivity during acetylsalicylic acid therapy in diabetic patients: Evaluation of 27 polymorphisms within candidate genes. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 9, n. 11, p. 2291–2301, 2011.
- PRAXEDES, M. F. S.; MARTINS, M. A. P.; MOURÃO, A. O. M.; GOMES, K. B.; REIS, E. A.; SOUZA, R. P.; CAMPOS, E. I. F.; RIBEIRO, D. D.; ROCHA, M. O. C. Non-genetic factors and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1: predictive algorithms for TTR in Brazilian patients on warfarin. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 76, n. 2, p. 199–209, 2020.
- QUAN, S.; FROLKIS, A.; MILNE, K.; MOLODECKY, N.; YANG, H.; DIXON, E.; BALL, C. G.; MYERS, R. P.; GHOSH, S.; HILSDEN, R.; VAN ZANTEN, S. V.; KAPLAN, G. G. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: Incidence and outcomes. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 46, p. 17568, 2014.
- RADOMSKI, M. W.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. **British journal of pharmacology**, v. 92, n. 3, p. 639–46, 1987.
- RAMOS, E.; DOUMATEY, A.; ELKAHLOUN, A. G.; SHRINER, D.; HUANG, H.; CHEN, G.; ZHOU, J.; MCLEOD, H.; ADEYEMO, A.; ROTIMI, C. N. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 14, n. 3, p. 217–222, 2014.
- RAO, P.; KNAUS, E. E. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 2, p. 81, 2008.
- RENDIC, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. **Drug Metabolism Reviews**, v. 34, n. 1–2, p. 83–448, 2002.
- RENDIC, S.; CARLO, F. J. Di. Human Cytochrome P450 Enzymes: A Status Report Summarizing Their Reactions, Substrates, Inducers, and Inhibitors. **Drug Metabolism Reviews**, v. 29, n. 1–2, p. 413–580, 1997.
- RETTIE, A. E.; KORZEKWA, K. R.; KUNZE, K. L.; LAWRENCE, R. F.; EDDY, A. C.; AOYAMA, T.; GELBOIN, H. V.; GONZALEZ, F. J.; TRAGER, W. F. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. **Chemical Research in Toxicology**, v. 5, n. 1, p. 54–59, 1992.
- RIEDER, M. J.; REINER, A. P.; GAGE, B. F.; NICKERSON, D. A.; EBY, C. S.; MCLEOD, H. L.; BLOUGH, D. K.; THUMMEL, K. E.; VEENSTRA, D. L.; RETTIE, A. E. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 22, p. 2285–2293, 2005.
- ROBERT, A.; OLAFSSON, A. S.; LANCASTER, C.; WEI-RONG ZHANG. Interleukin-1 is cytoprotective, antisecretory, stimulates PGE2 synthesis by the stomach, and retards gastric emptying. **Life Sciences**, v. 48, n. 2, p. 123–134, 1991.
- RODRIGUES-SOARES, F.; KEHDY, F. S. G.; SAMPAIO-COELHO, J.; ANDRADE, P. X. C.; CÉSPEDES-GARRO, C.; ZOLINI, C.; AQUINO, M. M.; BARRETO, M. L.; HORTA, B. L.; LIMA-

COSTA, M. F.; PEREIRA, A. C.; LLERENA, A.; TARAZONA-SANTOS, E. Genetic structure of pharmacogenetic biomarkers in Brazil inferred from a systematic review and population-based cohorts: a RIBEF/EPIGEN-Brazil initiative. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 18, n. 6, p. 749–759, 2018.

RODRIGUES-SOARES, F.; SUAREZ-KURTZ, G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 124, n. 5, p. 538–549, 2019.

ROTHWELL, P. M.; COOK, N. R.; GAZIANO, J. M.; PRICE, J. F.; BELCH, J. F. F.; RONCAGLIONI, M. C.; MORIMOTO, T.; MEHTA, Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. **The Lancet**, v. 392, n. 10145, p. 387–399, 2018.

ROZHKOV, A.; SYCHEV, D. A.; KAZAKOV, R. E. ABCB1 polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 27, n. s1, p. S15–S16, 2015.

SAIZ-RODRÍGUEZ, M.; BELMONTE, C.; ROMÁN, M.; OCHOA, D.; JIANG-ZHENG, C.; KOLLER, D.; MEJÍA, G.; ZUBIAUR, P.; WOJNICZ, A.; ABAD-SANTOS, F. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 123, n. 4, p. 474–485, 2018.

SAKITA, T. Endoscopy in diagnosis of early gastric cancer. **Clin Gastroenterol.**, v. 2, p. 345–60, 1973.

SARIN, N.; MONGA, N.; ADAMS, P. C. Time to Endoscopy and Outcomes in Upper Gastrointestinal Bleeding. **Canadian Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 7, p. 489–493, 2009.

SCHEINER, M. A. M.; DAMASCENO, A. M.; MAIA, R. C. ABCB1 single nucleotide polymorphisms in the Brazilian population. **Molecular Biology Reports**, v. 37, n. 1, p. 111–118, 2010.

SCHLESSELMAN, J. **Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis**. [s.l.] : Oxford University Press, 1982.

SCOTT, S. A.; EDELMANN, L.; KORNREICH, R.; ERAZO, M.; DESNICK, R. J. CYP2C9 , CYP2C19 and CYP2D6 allele frequencies in the Ashkenazi Jewish population. **Pharmacogenomics**, v. 8, n. 7, p. 721–730, 2007.

SCOTT, S. A.; KHASAWNEH, R.; PETER, I.; KORNREICH, R.; DESNICK, R. J. Combined CYP2C9 , VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. **Pharmacogenomics**, v. 11, n. 6, p. 781–791, 2010.

SERRANO, M. T.; LANAS, A. I.; LORENTE, S.; SAINZ, R. Cytokine effects on pepsinogen secretion from human peptic cells. **Gut**, v. 40, n. 1, p. 42–48, 1997.

SERRANO, T.; PIAZUELO, E.; BENITO, R.; SANTOLARIA, S.; LANAS, A. Bleeding duodenal ulcer and association with polymorphism of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 05, p. 996–1000, 2002.

SETIA, M. Methodology series module 2: Case-control studies. **Indian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 2, p. 146, 2016.

SHIOTANI, A.; FUJITA, Y.; NISHIO, K. Low-Dose Aspirin-Associated Upper and Mid Gastrointestinal Tract Damage and Gene Polymorphism. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 35, p. 5066–72, 2015.

SHIOTANI, A.; MURAO, T.; FUJITA, Y.; FUJIMURA, Y.; SAKAKIBARA, T.; NISHIO, K.; HARUMA, K. Single nucleotide polymorphism markers for low-dose aspirin-associated peptic ulcer and ulcer bleeding. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 29, n. S4, p. 47–52, 2014.

SHIOTANI, A.; NISHI, R.; YAMANAKA, Y.; MURAO, T.; MATSUMOTO, H.; TARUMI, K. I.; KAMADA, T.; SAKAKIBARA, T.; HARUMA, K. Renin-angiotensin system associated with risk of upper GI mucosal injury induced by low dose aspirin: Renin angiotensin system genes' polymorphism. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 2, p. 465–471, 2011.

SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 3, p. 387–437, 2004.

SMITH, D. K.; DEMETRIOU, T.; WEBER, C. Aspirin for primary prevention: USPSTF recommendations for CVD and colorectal cancer. **The Journal of family practice**, v. 68, n. 3, p. 146–151, 2019.

SOLTANI BANAVANDI, M. J.; SATARZADEH, N. Association between VKORC1 gene polymorphism and warfarin dose requirement and frequency of VKORC1 gene polymorphism in patients from Kerman province. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 20, n. 4, p. 574–578, 2020.

SOSTRES, C.; LANAS, A. Epidemiology and Demographics of Upper Gastrointestinal Bleeding: Prevalence, Incidence, and Mortality. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 21, n. 4, p. 567–581, 2011.

STANLEY, A. J.; LAINE, L.; DALTON, H. R.; NGU, J. H.; SCHULTZ, M.; ABAZI, R.; ZAKKO, L.; THORNTON, S.; WILKINSON, K.; KHOR, C. J. L.; MURRAY, I. A.; LAURSEN, S. B. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. **BMJ**, p. i6432, 2017.

STRATE, L. L.; SINGH, P.; BOYLAN, M. R.; PIAWAH, S.; CAO, Y.; CHAN, A. T. A Prospective Study of Alcohol Consumption and Smoking and the Risk of Major Gastrointestinal Bleeding in Men. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. e0165278, 2016.

SUAREZ-KURTZ, G.; AMORIM, A.; DAMASCENO, A.; HUTZ, M. H.; MORAES, M. O. De; OJOPI, É. B.; PENA, S. D.; PERINI, J. A.; PRATA, M. J.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, Â.; ROMANO-SILVA, M. A.; TEIXEIRA, D.; STRUCHINER, C. J. VKORC1 polymorphisms in Brazilians: comparison with the Portuguese and Portuguese-speaking Africans and pharmacogenetic implications. **Pharmacogenomics**, v. 11, n. 9, p. 1257–1267, 2010.

SUAREZ-KURTZ, G.; GENRO, J. P.; DE MORAES, M. O.; OJOPI, E. B.; PENA, S. D. J.; PERINI, J. A.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.; ROMANO-SILVA, M. A.; SANTANA, I.; STRUCHINER, C. J. Global pharmacogenomics: Impact of population diversity on the distribution of polymorphisms in the CYP2C cluster among Brazilians. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 12, n. 3, p. 267–276, 2012.

SUISSA, S.; BOURGAULT, C.; BARKUN, A.; SHEEHY, O.; ERNST, P. Antihypertensive drugs and the risk of gastrointestinal bleeding. **American Journal of Medicine**, v. 105, n. 3, p. 230–235, 1998.

SWEN, J. J.; NIJENHUIS, M.; DE BOER, A.; GRANDIA, L.; MAITLAND-VAN DER ZEE, A. H.; MULDER, H.; RONGEN, G. A. P. J. M.; VAN SCHAIK, R. H. N.; SCHALEKAMP, T.; TOUW, D. J.; VAN DER WEIDE, J.; WILFFERT, B.; DENEER, V. H. M.; GUCHELAAR, H.-J. Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 5, p. 662–673, 2011.

TANG, H.-L.; LI, Y.; HU, Y.-F.; XIE, H.-G.; ZHAI, S.-D. Effects of CYP2C19 Loss-of-Function Variants on the Eradication of *H. pylori* Infection in Patients Treated with Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy Regimens: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e62162, 2013.

TARGOWNIK, L. E.; NABALAMBA, A. Trends in Management and Outcomes of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: 1993–2003. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 12, p. 1459–1466.e1, 2006.

TAVARES, L. C.; MARCATTO, L. R.; SOARES, R. A. G.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C.; SANTOS, P. C. J. L. Association Between ABCB1 Polymorphism and Stable Warfarin Dose Requirements in Brazilian Patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 2018.

TORRES, M. J.; BARRIONUEVO, E.; KOWALSKI, M.; BLANCA, M. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 34, n. 3, p. 507–524, 2014.

TSUJIMOTO, S.; MOKUDA, S.; MATOBA, K.; YAMADA, A.; JOUYAMA, K.; MURATA, Y.; OZAKI, Y.; ITO, T.; NOMURA, S.; OKUDA, Y. The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 7, p. e0200023, 2018.

UCAR, M.; ALAGOZLU, H.; SAHIN, S.; OZDEMIR, O. The relationship between CYP2C9 gene polymorphisms and upper gastrointestinal bleeding in patients who used warfarin. **Medicinski Glasnik**, v. Feb;10, n. 1, p. 50–4, 2013.

ULEHLOVA, J.; SLAVIK, L.; KUCEROVA, J.; KRCOVA, V.; VACLAVIK, J.; INDRAK, K. Genetic Polymorphisms of Platelet Receptors in Patients with Acute Myocardial Infarction and Resistance to Antiplatelet Therapy. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 18, n. 9, p. 599–604, 2014.

VAN LEERDAM, M. E. E. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. v. 22, n. 2, p. 209–224, 2008.

VAN OIJEN, M. G. H.; LAHEIJ, R. J. F.; KOETSIER, M.; DE KLEINE, E.; TE MORSCHE, R. H. M.; VAN KERKHOVEN, L. A. S.; JANSEN, J. B. M. J.; DRENT, J. P. H. Effect of a Specific Cyclooxygenase-Gene Polymorphism (A-842G/C50T) on the Occurrence of Peptic Ulcer Hemorrhage. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, n. 12, p. 2348–2352, 2006.

VAN OIJEN, M.; KOETSIER, M.; LAHEIJ, R.; ROELOFS, H.; TE MORSCHE, R.; PETERS, W.; VERHEUGT, F.; JANSEN, J.; DRENT, J. Genetic Polymorphisms in UDP-Glucuronosyltransferase 1A6 Are Not Associated with NSAIDs-Related Peptic Ulcer Haemorrhage. **Drug Metabolism Letters**, v. 3, n. 3, p. 199–204, 2009.

VANE, J. R.; BAKHLE, Y. S.; BOTTING, R. M. CYCLOOXYGENASES 1 AND 2. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 38, n. 1, p. 97–120, 1998.

VANHOUTTE, P. M.; SHIMOKAWA, H.; FELETOU, M.; TANG, E. H. C. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. **Acta Physiologica**, v. 219, n. 1, p. 22–96, 2017.

VECOLI, C. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms in Cardiovascular Disease. In: **Vitamins and Hormones**. [s.l: s.n.]. p. 387–406.

VERBELEN, M.; WEALE, M. E.; LEWIS, C. M. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? **The Pharmacogenomics Journal**, v. 17, n. 5, p. 395–402, 2017.

VIANNA-JORGE, R.; PERINI, J.; RONDINELLI, E.; SUAREZ-KURTZ, G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 76, n. 1, p. 18–26, 2004.

VIANNA, C. A.; GONZÁLEZ, D. A.; MATIJASEVICH, A. Utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de doenças cardiovasculares: um estudo de base populacional. v. 28, n. 6, p. 1122–1132, 2012.

VOGEL, L. K.; SÆBØ, M.; HØYER, H.; KOPP, T. I.; VOGEL, U.; GODIKSEN, S.; FRENZEL, F. B.; HAMFJORD, J.; BOWITZ-LOTHE, I. M.; JOHNSON, E.; KURE, E. H.; ANDERSEN, V. Intestinal PTGS2 mRNA Levels, PTGS2 Gene Polymorphisms, and Colorectal Carcinogenesis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. e105254, 2014.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; POCKOCK, S. J.; GÖTZSCHE, P. C.; VANDENBROUCKE, J. P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 4, p. 344–349, 2008.

WACHOLDER, S.; MCLAUGHLIN, J. K.; SILVERMAN, D. T.; MANDEL, J. S. Selection of controls in case-control studies: I. Principles. **American Journal of Epidemiology**, 1992.

WADELIUS, M.; CHEN, L. Y.; DOWNES, K.; GHORI, J.; HUNT, S.; ERIKSSON, N.; WALLERMAN, O.; MELHUS, H.; WADELIUS, C.; BENTLEY, D.; DELOUKAS, P. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 5, n. 4, p. 262–270, 2005.

WALLACE, J. L.; MILLER, M. J. S. Nitric oxide in mucosal defense: A little goes a long way. **Gastroenterology**, v. 119, n. 2, p. 512–520, 2000.

WANG, F.; MENG, W.; WANG, B.; QIAO, L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. **Cancer Letters**, v. 345, n. 2, p. 196–202, 2014.

WANG, J.; DUDLEY, D.; WANG, X. L. Haplotype-Specific Effects on Endothelial NO Synthase Promoter Efficiency. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 22, n. 5, 2002.

WANG, J.; SHETE, S. Using Both Cases and Controls for Testing Hardy-Weinberg Proportions in a Genetic Association Study. **Human Heredity**, v. 69, n. 3, p. 212–218, 2010.

WANG, T. Association between TNF- α polymorphisms and the risk of upper gastrointestinal bleeding induced by aspirin in patients with coronary heart disease. **Annals of Human Genetics**, v. 83, n. 3, p. 124–133, 2019.

WANG, X. L.; MAHANEY, M. C.; SIM, A. S.; WANG, J.; WANG, J.; BLANGERO, J.; ALMASY, L.; BADENHOP, R. B.; WILCKEN, D. E. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 17, n. 11, p. 3147–53, 1997.

WHITLOCK, E. P.; BURDA, B. U.; WILLIAMS, S. B.; GUIRGUIS-BLAKE, J. M.; EVANS, C. V. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 12, p. 826, 2016.

WIDDERSHOVEN, J.; VAN MUNSTER, P.; DE ABREU, R.; BOSMAN, H.; VAN LITH, T.; VAN DER PUTTEN-VAN MEYEL, M.; MOTOHARA, K.; MATSUDA, I. Four methods compared for measuring des-carboxy-prothrombin (PIVKA-II). **Clinical chemistry**, v. 33, n. 11, p. 2074–8, 1987.

WOODAHL, E.; HO, R. (Section A: Molecular, Structural, and Cellular Biology of Drug Transporters) The Role of MDR1 Genetic Polymorphisms in Interindividual Variability in P-glycoprotein Expression and Function. **Current Drug Metabolism**, v. 5, n. 1, p. 11–19, 2004.

WU, Y.; HU, Y.; YOU, P.; CHI, Y.-J. J.; ZHOU, J.-H. H.; ZHANG, Y.-Y. Y.; LIU, Y.-L. L. Study of Clinical and Genetic Risk Factors for Aspirin-induced Gastric Mucosal Injury. **Chinese medical journal**, v. 129, n. 2, p. 174–80, 2016.

WYATT, J. E.; PETTIT, W. L.; HARIRFOROOSH, S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 12, n. 6, p. 462–467, 2012.

YANG, W.; ZILOV, A.; SOEWONDO, P.; BECH, O. M.; SEKKAL, F.; HOME, P. D. Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 88, p. S3–S9, 2010.

ZALTMAN, C.; DE SOUZA, H. S. P.; CASTRO, M. E. C.; SOBRAL, M. de F. S.; DIAS, P. C. P.; LEMOS, V. Upper gastrointestinal bleeding in a Brazilian hospital: A retrospective study of endoscopic records. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, n. 2, p. 74–80, 2002.

ZHANG, K.; BAI, P.; SHI, S.; ZHOU, B.; WANG, Y.; SONG, Y.; RAO, L.; ZHANG, L. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population: Evidence from a Meta analysis. **Thrombosis Research**, 2012.

ZHANG, M.-X.; OU, H.; SHEN, Y. H.; WANG, J.; WANG, J.; COSELLI, J.; LI WANG, X. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by small RNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 47, p. 16967–16972, 2005.

ZHANG, M.-X.; ZHANG, C.; SHEN, Y. H.; WANG, J.; LI, X.-N.; CHEN, L.; ZHANG, Y.; COSELLI, J. S.; WANG, X. L. Effect of 27nt Small RNA on Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression. **Molecular Biology of the Cell**, v. 19, n. 9, p. 3997–4005, 2008.

ZHOU, S.-F.; MING DI, Y.; CHAN, E.; DU, Y.-M.; CHOW, V.; XUE, C.; LAI, X.; WANG, J.-C.; LI, C.; TIAN, M.; DUAN, W. Clinical Pharmacogenetics and Potential Application in Personalized Medicine. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 8, p. 738–784, 2008.