

DISTÚBIOS FARMACOLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO IRRACIONAL DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS POR IDOSOS HIPERTENSOS

PHARMACOLOGICAL DISORDERS ASSOCIATED WITH THE IRRATIONAL USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BY HYPERTENSIVE ELDERLY PEOPLE

Rafael Augusto Araujo da Silva¹, Lorena Gabriele Santos Carvalho¹, Laynara Santos Silva Amaral²

¹Discente do Curso de Farmácia da Faculdade de Imperatriz, Imperatriz, Maranhão – Brasil

²Docente do Curso de Farmácia da Faculdade de Imperatriz, Imperatriz, Maranhão – Brasil

E-mail: rafaelaugustoaraujodasilva@gmail.com

Academic Editor: Gabriel da Silva Martins

Received: 10/10/2024

Review: 2/4/2025

Accepted: 2/4/2025

Como citar esse artigo: Silva RA, Carvalho LGS, Amaral LSS. DISTÚBIOS FARMACOLÓGICOS ASSOCIADOS AO USO IRRACIONAL DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS POR IDOSOS HIPERTENSOS. Revista Acadêmica de Iniciação Científica. 2023; Vol.3:e004. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15330921>

Resumo

Introdução: Os AINES pertencem as classes de medicamentos mais utilizados em todo o mundo, sendo o melhor caminho para aliviar dores reumáticas. Entretanto, seu uso inadequado pode reduzir os efeitos de fármacos anti-hipertensivos. **Objetivo:** Esse artigo tem como objetivo evidenciar problemas causados pelo uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais com anti-hipertensivos, de acordo dados atualizados sobre as interações medicamentosas dessas duas classes de medicamentos. **Metodologia:** Para isso, foi feito uma busca com artigos científicos priorizando as publicações dos últimos 5 anos nas bases de dados da PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ScienceDirect e Scientific Electronic Library Online (SciELO) sobre as possíveis interações medicamentosas dos AINES com anti-hipertensivos e seus problemas a longo prazo por paciente hipertenso. Sendo assim, foram utilizados os descritores em ciência da saúde (DeCS), “Anti-inflamatórios”, “hipertensão” e “automedicação”. **Resultados e discussões:** Nesse estudo nota-se que a inibição da prostaglandina e os efeitos retentivos de sódio causados ??pelos AINES podem atenuar os efeitos de alguns anti-hipertensivos, mais especificamente diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ademais, um ensaio clínico randomizado e controlado implica claramente o acetaminofeno no aumento significativo da pressão arterial após apenas 2 semanas de uso diário. **Considerações finais:** Dessa forma, apesar do uso dos AINES serem a preferencial forma de tratamentos a dores, exigem atenção cuidadosa aos regimes de farmacoterapia. Os prescritores devem se atentar com as condições dos pacientes para equilibrar entre o controle efetivo da dor e as possíveis interações medicamentosas que frequentemente afetam negativamente o controle da PA.

Descritores: AINES; Hipertensão; Interações Medicamentosas.

Área de Concentração: Ciências da Saúde



1. INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, o envelhecimento traz consigo distúrbios musculoesqueléticos (MSK) sendo caracterizados pelo enfraquecimento dos ossos e articulações, resultado de processos inflamatórios ou degenerativos que afetam os tecidos musculoesqueléticos (Wolf et al., 2022). Outra condição que se acentua na população mais idosa é a hipertensão arterial (HA), sendo os países latino-americanos, especificamente o Brasil, detendo altas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (Barroso et al., 2020).

O número de pessoas que convivem com hipertensão arterial ou tomam medicamentos para tratá-la dobrou entre 1990 e 2019, indo de 650 milhões para 1,3 bilhão de enfermos (OMS, 2023). Além disso, uma pesquisa conduzida nos Estados Unidos (Case et al., 2020) revela que os idosos atuais relatam sentir menos dor em comparação aos adultos de meia-idade. Assim, é provável que os idosos no futuro sintam mais dor e, conseqüentemente, necessitem de um suporte mais significativo do setor de saúde.

Somando-se a isso, um estudo feito na universidade federal do Rio Grande do Norte (Marinho et al., 2021) sobre o padrão de consumo de medicamentos entre idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde, a classe de medicamentos mais usados são as dos anti-hipertensivos, estando os anti-inflamatórios na posição de número 5 nos mais consumidos. 29,5% dos participantes estão acima de 75 anos, evidenciando o maior consumo de medicamentos por conta do envelhecimento, e entre estes, majoritariamente medicamentos *over the counter* (OTC, de venda livre), fármacos adquiridos sem prescrição médica (Amador et al., 2023).

Um dos problemas mais importantes nos sistemas de saúde mundiais são as políticas de saúde relacionadas ao acesso e ao uso racional de medicamentos, especialmente nos países em desenvolvimento (Herrera, 2019). Portanto, é frequente observar que nesses países os medicamentos de venda livre (OTC) são utilizados sem considerar as possíveis conseqüências do uso indiscriminado.

Nisso, podemos destacar os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que representam um grupo terapêutico mais vendido devido ao seu elevado consumo: 23% da população mundial utiliza AINEs e 5% de todos os medicamentos prescritos em todo o mundo pertencem a este grupo terapêutico (Montinari et al., 2019; Zhou et al., 2014). Boa parte de seu consumo elevado é devido a sua disponibilidade sem prescrição médica e a falta de informação a respeito dos potenciais riscos que representam para a população.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos ou orais seguidos de paracetamol (acetaminofeno) ou opioides constituem a farmacoterapia de primeira linha, e são a principal escolha para tratar problemas reumáticos (Kolasinski et al., 2020; Bannuru et al., 2019). Nos Estados Unidos, 65% dos pacientes com osteoartrite recebem prescrição de AINEs e 71% de opioides para o controle da dor, e as prescrições de opioides para dor musculoesquelética aumentaram em 70% entre 2001 e 2010 (Laroche et al., 2015).

Nesse contexto, configura-se como um problema quando relacionamos o uso de AINEs na população idosa. Em pacientes hipertensos, o controle inadequado da doença representa um risco cardiovascular, uma vez que a dor crônica e o uso frequente de AINEs são fatores que podem elevar a pressão arterial (PA) (Reynolds et al., 2023). Ademais, foi documentado que os AINEs diminuem a eficácia de alguns anti-hipertensivos (Aguñaga et al., 2024). Portanto, a interação entre esses medicamentos (AINEs e anti-hipertensivos) resulta em um controle inadequado da doença e, como conseqüência, eleva o risco cardiovascular para o paciente.

Assim, o objetivo deste artigo é ressaltar os efeitos na saúde de idosos hipertensos que usam AINEs para tratar dores musculoesqueléticas, em detrimento do



controle de sua pressão arterial, analisando os riscos associados ao uso combinado desses medicamentos conforme a literatura existente.

2. METODOLOGIA

Foi feito uma busca sistemática em bases de dado nacionais e internacionais, de modo qualitativo e quantitativo, para identificar estudos que relataram associações entre medicamentos das classes dos AINES e anti-hipertensivos nos idosos. Para isso, os artigos científicos coletados para a realização dessa pesquisa precisavam seguir certos critérios: Serem dos últimos 5 anos; utilização de descritores de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde); abordarem as questões sobre interações medicamentosas dos anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes hipertensos e apresentarem dados que forneçam suporte a esse problema na saúde pública. As bases de dados utilizadas foram a PubMed, LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), ScienceDirect e [Scientific Electronic Library Online \(SciELO\)](#).

3. RESULTADOS

O aumento da expectativa de vida também eleva a chance do surgimento de uma ou mais patologias crônicas, como a hipertensão, osteoartrite, entre outras (Fajreldines et al., 2021). Segundo Inglis et al. (2024) “adultos mais velhos e aqueles com fragilidade provavelmente têm reserva fisiológica reduzida, farmacocinética e farmacodinâmica alteradas.” Isso significa que eles estão mais suscetíveis a sofrer efeitos adversos da IP (sigla em inglês para Prescrição Inadequada).

Considerando isso, o uso de AINEs junto com medicamentos anti-hipertensivos deve ser cuidadosamente avaliado, pois pode interferir no controle da pressão arterial. Segundo um estudo feito pela Academia Nacional de Medicina do México (Aguñaga et al., 2014) “a interação entre esses medicamentos (AINE e anti-hipertensivos) promove mau controle da doença e, conseqüentemente, aumenta o risco cardiovascular para o paciente. O uso da elevação da pressão arterial induzida pelos AINEs ocorre a partir da segunda semana após o início do seu uso.”

Os AINEs comumente utilizados para alívio de dores pelo seu efeito analgésico, produzem seu efeito principalmente pela inibição da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), resultando na diminuição da produção de prostaglandinas envolvidas na dor e na inflamação (Piszczatoski, 2022). Costuma ser a principal linha de medicamentos para tratar a osteoartrite (OA).

A OA surgiu como um contribuinte proeminente para a incapacidade, particularmente devido ao aumento da população idosa e às taxas crescentes de obesidade. Conseqüentemente, a sua prevalência ultrapassou os níveis históricos (Hunter et al., 2019). Nos últimos anos, tem havido uma maior compreensão do que causa a dor na OA e da sua patogênese (Hunter et al., 2019). De acordo com Cioroianu et al (2024) numa pesquisa relacionado a pessoas suspeita com osteoartrite, das 113 que apresentavam a doença, 86,9% apresentavam hipertensão arterial.

Foi observado que alguns anti-inflamatórios não esteroidais tem influência sobre a pressão arterial. Isso por que a inibição da prostaglandina e a retenção de sódio causados pelos AINEs podem atenuar os efeitos de alguns anti-hipertensivos, mais especificamente os diuréticos e inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Smith et al., 2019).

3.1 terapia farmacológica anti-hipertensiva

A hipertensão é definida como uma pressão arterial sistólica/diastólica $\geq 140/90$ mm Hg, e é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV), além



de ser a principal causa de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) em todo o mundo. “Afeta aproximadamente 31% da população adulta global (cerca de 1,4 mil milhões) e é caracterizada por uma prevalência crescente que deverá exceder os 1,6 mil milhões até 2025 (Forouzanfar et al., 2017; Mills KT et al., 2016).”

Os medicamentos anti-hipertensivos de primeira linha recomendados pela Organização Mundial da Saúde incluem agentes tiazídicos e semelhantes a tiazídicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores do receptor da angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos de ação prolongada (Renjuan Li et al. 2023). Atualmente, os inibidores sintéticos da ECA têm sido amplamente utilizados para o tratamento da hipertensão.

Os antagonistas seletivos do adrenoreceptor beta-1 também previnem efetivamente eventos de doenças cardiovasculares, mas previnem o AVC em menor grau do que outros agentes e, portanto, são agentes de segunda linha, a menos que uma indicação convincente esteja presente (Oliver M. et al, 2024). Os inibidores da ECA, junto com os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), previnem a vasoconstrição mediada pela angiotensina II, a retenção de sódio e a retenção de água (Oliver M. et al, 2024).

3.2 Interações medicamentosas entre AINES e anti-hipertensivos

A interação entre anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e anti-hipertensivos pode variar dependendo de diversos fatores, como o tipo específico de medicamento, a forma como é administrado (comprimido, injeção, etc.), o uso concomitante de outros medicamentos (polifarmácia) e as condições de saúde preexistentes do paciente. Partindo desse princípio, pesquisas demonstram que pacientes hipertensos apresentam uma maior vulnerabilidade às interações medicamentosas e frequentemente utilizam AINEs em combinação com anti-hipertensivos (Subramanian et al, 2018; Almeida et al, 2022).

Um estudo com pacientes hipertensos com osteoartrite (AO) indica que os AINEs orais têm efeitos terapêuticos semelhantes quando administrados em doses que oferecem resultados comparáveis. No entanto, pode haver diferenças entre os AINEs quanto ao risco de efeitos colaterais, como alterações na pressão arterial. Como exemplo, em uma análise realizada ao longo de 24 horas em pacientes tratados com celecoxibe, não foram observadas alterações significativas na pressão arterial sistólica. Em contraste, revisões sobre ibuprofeno e naproxeno mostraram uma variação de 2 a 4 mmHg. Além disso, os inibidores da COX-2, como valdecoxib e lumiracoxib, têm um impacto reduzido na pressão arterial, enquanto rofecoxib e etoricoxib estão associados a um aumento da hipertensão quando comparados com AINEs não seletivos e placebo (Piszczatoski et al., 2022).

Como resultado, 3,4% dos pacientes apresentaram doenças cardiovasculares e eventos renais, em sua maioria após o uso de ibuprofeno. Leowattana (2018) também reporta o uso de inibidores de ECA ou BRAs em associação com AINEs como fator de risco para injúria renal. Foi relatado, ademais, que todos os AINEs, quando utilizados em doses eficazes para reduzir a inflamação e a dor, podem aumentar a pressão arterial não apenas em pacientes com hipertensão inicial, mas também em indivíduos normotensos; o aumento médio da pressão arterial é de 3/2 mmHg. Art., mas pode variar significativamente, até valores de pressão arterial sistólica acima de 200 mm Hg. Arte. (Karateev A.2018; MacIntyre IM. et al. 2022).

“Em relação à influência do paracetamol na terapia anti-hipertensiva, não há evidências de que haja um aumento sustentado da PA causado pelo uso do paracetamol em pacientes com hipertensão tratada. Entretanto, um pequeno aumento (~ 4mmHg) na

PA sistólica mostra um grau de dose-dependência por seu uso a longo prazo.¹⁴ Contudo, a curto prazo, os riscos de alterações são extremamente baixos,¹⁰ como se observa na duração de uso na prescrição em odontologia que clinicamente não ultrapassa 5 dias de uso (Sousa et al., 2019, p. 93)."

3.2.1 *Ibuprofeno e Nimesulida*

Alguns dados, sobre os AINES, como o Ibuprofeno, promovem alterações sobre a pressão arterial, isso porque ao inibir a síntese das prostaglandinas renais, promove vasoconstrição renal e consequentemente a redução da perfusão e função dos rins, restando, assim, o sódio, desregulando o controle da PA (Wongrakpanich S, et al., 2018). Além disso, a retenção de sódio no soro devido a elevação da aldosterona por conta dos AINES, contribuem para a hipertensão (Kumar B, et al., 2015).

Num estudo, foi relatado que o Ibuprofeno possui interações com alguns diuréticos anti-hipertensivos, como a hidroclorotiazida. Possivelmente ocorre uma competição entre os fármacos na depuração tubular (Checker DI. 2018). Outros efeitos do uso dessas duas classes de medicamentos é alterações na função renal, desequilíbrio eletrolítico, além de evitar a eficácia da terapia anti-hipertensiva, o mesmo valendo pros IECAs (Secoli S, 2010).

Essas alterações são mínimas, porém cruciais para o controle da PA. Levando isso em conta, tal desregulação vale também para outros AINES que partilham do mesmo mecanismo de ação, como a nimesulida, que compartilha diversas propriedades farmacológicas, com a exceção do seu grau de afinidade para a COX-1 e COX-2 (Moore N. et al., 2015).

3.2.2 *Dipirona*

Quanto à pressão arterial, a dipirona provoca uma variação limitada. Embora induza vasodilatação nas veias, inicialmente causa vasoconstrição nas artérias. Porém, com o tempo e com o aumento das doses ocorre um relaxamento vascular, que pode estar associado à camada endotelial das veias e das artérias. (Hoenicka et al., 2017). Assim, além de a dipirona aparentar possuir um mecanismo de ação para o alívio da dor semelhante ao do paracetamol, ela também não exerce uma influência clinicamente relevante sobre a pressão arterial dos pacientes (Sousa et al., 2019).

3.2.3 *Diclofenaco de potássio*

Dados recentes indicam que a inibição das enzimas COX pode afetar o estresse oxidativo. As mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia, geram espécies reativas de oxigênio (ROS), que normalmente são neutralizadas e eliminadas pelo sistema antioxidante celular. No entanto, um aumento no estresse oxidativo pode levar a uma produção excessiva de ROS, prejudicando o funcionamento celular e promovendo a apoptose. A acumulação elevada de ROS pode causar danos estruturais e comprometimentos às mitocôndrias. Como o coração possui uma alta concentração de mitocôndrias devido à sua intensa demanda energética, ele se torna especialmente vulnerável a complicações cardiovasculares, como fibrose e disfunção cardíaca (Thai et al., 2023).

4. DISCUSSÕES

Em tratamentos com anti-inflamatórios não-esteroidais e anti-hipertensivos, o mais consensual é a implementação de recomendações para a diminuição da dor, e o controle da PA em pacientes hipertensos. Levando em conta que de 4 em cada 10

pacientes com OA também tenham hipertensão concomitante, os indivíduos que apresentam isso necessitarão de tratamento para ambas as condições (Verdecchia P, et al., 2010). Mudanças de estilo de vida são meios para reverter certos problemas, como perda de peso e melhora da dieta contribuem para o alívio de dores articulares e controle da pressão arterial, porém, a contribuição dos medicamentos na terapia é imprescindível no auxílio aos tratamentos anti-hipertensivos (Piszczatoski et al., 2022).

De acordo com um estudo feito por Lin T, Solomon D, Tedeschi S, et al. (2017), AINES tópicos estão associados a risco menores na alteração da PA, em comparação aos AINES orais. Ao exemplo do diclofenaco, que podem ser comercializados sem receita médica, sendo uma boa alternativa para dores articulares, no joelho, mãos e cotovelos. No caso dos AINES orais, os agentes seletivos de COX-2 não apresentam alterações significativas na PA, então, caso necessário, optar por celecoxibe no tratamento da dor, apesar do alto custo e flexibilidade limitada nos ajustes de dosagem (Piszczatoski et al., 2022).

Sobre os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs), não se tem muitos estudos sobre suas interações com os AINES, já que os mesmos não necessitam das prostaglandinas renais para realizar sua função (Sousa, et al., 2019). Dessa forma, anti-hipertensivos da categoria dos BCCs são preferíveis no controle da PA em pacientes que tratam a osteoartrite, ou dores musculoesqueléticas com AINES (Kolasinski S. et al., 2019). Porém, requerem mais estudos sobre o uso de BCCs com os AINES, em relação ao controle da pressão sistólica.

Quando se trata de idosos, os prescritores sempre devem ficar atentos as condições dos pacientes, sobre possíveis interações medicamentosas, principais recomendações de uso, e outras alternativas farmacológicas. Sempre levar em consideração que os AINES são inapropriados para muitos pacientes, principalmente em pessoas acima de 65 anos (Ubeda et al., 2012). As evidências apresentadas e revisadas corroboram para a atenção no uso de AINES devido os seus efeitos colaterais na pressão arterial e possíveis problemas cardiovasculares.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, fica evidente as possíveis consequências do uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em pacientes idosos hipertensos, analisando a correlação entre esses fármacos e seus impactos na pressão arterial, bem como as interações medicamentosas entre AINEs e anti-hipertensivos. Embora as respostas possam variar, é fundamental destacar que o uso de AINEs em doses eficazes pode alterar a pressão arterial, tanto em hipertensos quanto em indivíduos com pressão arterial normal. Nesse contexto, é essencial identificar e analisar as ações e interações dos medicamentos frequentemente empregados, como os AINEs, com o objetivo de assegurar uma terapia e orientação apropriadas, especialmente para pacientes idosos e/ou hipertensos. Tal abordagem visa prevenir a redução da eficácia do tratamento, a manifestação de efeitos adversos, a deterioração da qualidade de vida, o aumento de despesas adicionais, bem como outras complicações associadas. Dessa forma, a implementação cuidadosa dessas estratégias é crucial para otimizar o cuidado e promover o bem-estar dos pacientes.

6. SUPORTE FINANCEIRO

Não houve apoio financeiro para a execução deste trabalho.

7. CONFLITOS DE INTERESSE

Não houveram conflitos de interesse na execução deste trabalho.

ABSTRACT

Introduction: NSAIDs are one of the most used classes of medications worldwide, being the best way to relieve rheumatic pain. However, its inappropriate use can reduce the effects of antihypertensive drugs. **Objective:** This article aims to highlight problems caused by the concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives, according to updated data on the drug interactions of these two classes of medications. **Methodology:** For this, a search was carried out with scientific articles prioritizing publications from the last 5 years in the databases of PubMed, Virtual Health Library (VHL), ScienceDirect and Scientific Electronic Library Online (SciELO) on the possible drug interactions of NSAIDs with antihypertensives and their long-term problems per hypertensive patient. Therefore, the descriptors in health science (DeCS), "Anti-inflammatories", "hypertension" and "self-medication" were used. **Literature review:** In this study, it is noted that the inhibition of prostaglandin and the sodium-retentive effects caused by NSAIDs can attenuate the effects of some antihypertensives, more specifically diuretics and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. Furthermore, a randomized, controlled clinical trial clearly implicates acetaminophen in significantly increasing blood pressure after just 2 weeks of daily use. **Conclusion:** Therefore, despite the use of NSAIDs being the preferred form of pain treatment, careful attention to pharmacotherapy regimens is required. Prescribers must pay attention to patients' conditions to balance between effective pain control and possible drug interactions that often negatively affect BP control.

Keywords: Anti-inflammatories; Hypertension; Self-medication; Drug Interactions.

REFERÊNCIAS

Aguiñaga-Martínez N, Zavala-Rubio JdD, Ramírez-Ruiz M, Hernández-Garza AJ, Segura-Chico M, De la Mata-Márquez MJ, et al. Prescription of non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs in outpatient hypertensive patients. *Gac Med Mex.*2024;160(2):163-169. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.M24000889>.

Alviz-Amador A, Bastos-Zayas H, Garcia-Valdelamar J. Hábitos de consumo de medicamentos isentos de prescrição por estudantes de saúde em Cartagena-Colômbia. *Univ. Salud [Internet].* 5º de maio de 2023 [citado 2º de setembro de 2024];25(2):E9-E18. Disponível em: <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/6419>.

Almeida, A. S. de S.; Falcão Júnior, F. V.; Cunha, D. C. M. da.; ARAUJO, N. G. M.; VERAS, L. M. C. Pharmacological effects of the association between antihypertensives and non-steroid anti-inflammatory agents: an updated review. *Research, Society and Development, [S. l.]*, v. 11, n. 4, p. e58611427729, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27729. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27729>. Acesso em: 10 sep. 2024.

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.

Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. Diretrizes da OARSI para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho, quadril e poliarticular. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27 :1578-89. 10.1016/j.joca.2019.06.011 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].



Case A, Deaton A, Stone AA. Decoding the mystery of American pain reveals a warning for the future. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Oct 6;117(40):24785-24789. doi: 10.1073/pnas.2012350117. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32958666; PMCID: PMC7547221.

Checker DI. Medscape. [Online].; 2018 [cited 2018 junho 11. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Cioroianu, george ovidiu et al. The therapeutic benefits of NSAIDs and physical therapy in knee osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol* 2024, 65(2):217–224. ISSN (print) 1220–0522, ISSN (online) 2066–8279.

Fajreldines, Ana Virgínia et al. Polimedicação, prescrição inapropriada e eventos adversos a medicamentos em idosos hospitalizados: um problema de segurança do paciente. **Rev. ciência. quim. fazenda.**, Bogotá, v. 2, pág. 522-532, agosto de 2021. Disponível em <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182021000200522&lng=en&nrm=iso>. acesso em 05 de setembro de 2024. Epub 05 de novembro de 2021. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n2.92951>.

Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Hoenicka M, Gorki H, Traeger K, Liebold A. Selective venous vasodilator properties of the analgesic metamizole (dipyrone) in a human ex vivo model-implications for postoperative pain management. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2017 May;390(5):519-526. doi: 10.1007/s00210-017-1347-6. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28144710.

Inglis JM, Caughey G, Thynne T, Brotherton K, Liew D, Mangoni AA, Shakib S. Inappropriate prescribing and association with readmission or mortality in hospitalised older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2024 Aug 29;24(1):718. doi: 10.1186/s12877-024-05297-3. PMID: 39210280; PMCID: PMC11363439.

Jiménez Herrera L. Access to medicines in Costa Rica and the rest of Latin America. *Ver. Cuba Salud Pública [Internet]*. 2019;45(4):e1635. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2019.v45n4/e1635/es>.

Karateev A.E. Desestabilização da hipertensão arterial como complicação da terapia com antiinflamatórios não esteroides: a importância do problema. *Reumatologia moderna*. 2018;12(2):64-72 [Karateev AE. Hipertensão desestabilizada como complicação da terapia com antiinflamatórios não esteroidais: a importância do problema. *Revista Moderna de Reumatologia*. 2018;12(2):64-72 (em russo)]. doi: [10.14412/1996-7012-2018-2-64-72](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72).

Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. Diretriz do American College of Rheumatology/Arthritis Foundation de 2019 para o tratamento da osteoartrite da mão, quadril e joelho. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72 :149-62. 10.1002/acr.24131.

Kumar B, Swee M. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in a Patient With Hypertension. *A Teachable Moment*. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6): 892-993.



Larochelle MR, Zhang F, Ross-Degnan D, Wharam JF. Tendências na prescrição de opioides e coprescrição de hipnóticos sedativos para dor musculoesquelética aguda e crônica: 2001-2010. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24 :885-92. 10.1002/pds.3776 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

Leowattana, W. (2018). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Acute Kidney Injury (AKI). *J Nephrol Forecast*. 2018; 1 (1), 1003.

Lin T, Solomon D, Tedeschi S, et al. Risco comparativo de desfechos cardiovasculares entre AINEs tópicos e orais não seletivos em pacientes taiwaneses com artrite reumatoide. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006874.

MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, et al. Uso regular de paracetamol e pressão arterial em pessoas com hipertensão: o ensaio PATH-BP. *Circulação*. 2022;145(6):416-23. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015).

Marinho, Josefa et al. Standard drug consumption: a study with elderly people in Primary Health Care. Consumo estándar de drogas: un estudio con personas mayores en Atención Primaria de Salud. *Rev. Bras. Enferm*. vol.74 no.3 2021. Epub 18-Jun-2021 *versão On-line* ISSN 1984-0446*versão impressa* ISSN 0034-7167.

Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. Os primeiros 3.500 anos de história da aspirina desde suas raízes —Um resumo conciso. *Vascul Pharmacol*. 2019; 113:1-8. DOI:10.1016/j.vph.2018.10.008.

Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1061-75.

Oliver M. Todd, Matthew Knight, Joshua A. Jacobs, Catherine G. Derington, James P. Sheppard, Adam P. Bress, Pharmacologic Treatment of Hypertension in Older Adults, *linics in Geriatric Medicine*, 2024, ISSN 0749-0690, <https://doi.org/10.1016/j.cger.2024.04.004>.

Piszczański, CR, & Smith, SM (2022). Considerações farmacológicas ao tratar pacientes hipertensos para osteoartrite. *Opinião de especialista em farmacoterapia*. 23 (15), 1673–1676. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2133601>

Renjuan Li, Yongliang Zhuang, Lin Lin, Lirong Li, Xuejing Fan, Liping Sun, in vitro simulated gastrointestinal digestion stability and in vivo antihypertensive effect of the peptide KYPHVF and its network pharmacology, *Journal of Functional Foods*, Volume 107, 2023, 105672, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105672>.

Reynolds CA, Minic Z. Doença Cardiovascular Associada à Dor Crônica: O Papel da Atividade do Nervo Simpático. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5378. doi: [10.3390/ijms24065378](https://doi.org/10.3390/ijms24065378).

Ruschitzka, F., Borer, J. S., Krum, H., Flammer, A. J., Yeomans, N. D., Libby, P., & Nissen, S. E. (2017). Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *European heart journal*, 38(44), 3282-3292.



Secoli S. P P P Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. Rev Bras Enferm. 2010; 63(1): 136-40.

Smith S, Cooper-DeHoff, RM. Combinação de dose fixa Amlodipina/Celecoxib (Consensi) para hipertensão e osteoartrite. Am J Med. 2019;132(2):172–174.

Sousa, Iago, et al. Implicações clínicas do uso de aines em pacientes hipertensos: interações medicamentosas na odontologia clinical implications of nsaid use in hypertensive patients: drugs interactions in dentistry. Rev Bras Hipertens 2019; Vol.26(3):91-6

Subramanian, A., Adhimoolam, M., & Kannan, S. (2018). Study of drug–drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital. Perspectives in clinical research, 9(1), 9.

Thai PN, Ren L, Xu W, Overton J, Timofeyev V, Nader CE, Haddad M, Yang J, Gomes AV, Hammock BD, Chiamvimonvat N, Sirish P. Chronic Diclofenac Exposure Increases Mitochondrial Oxidative Stress, Inflammatory Mediators, and Cardiac Dysfunction. Cardiovasc Drugs Ther. 2023 Feb;37(1):25-37. doi: 10.1007/s10557-021-07253-4. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499283; PMCID: PMC8904649.

Ubeda, Amalia; FERRÁNDIZ, M. Luisa; MAICAS, Nuria; GOMEZ, Cristina; BONET, Montserrat; PERIS, Jose E. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the stopp-start criteria compared with the beers criteria. **Pharmacy Practice (Internet)**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 83-91, jun. 2012. SciELO Espana/Repisalud. <http://dx.doi.org/10.4321/s1886-36552012000200004>.

Valenzuela-Ortiz M, Sánchez Ruiz-cabello FJ, Uberos J, Checa Ros AF, Valenzuela Ortiz, Agustín Morales MC, et al. Self-medication, self-prescription and medicating «by proxy» in paediatrics. Na Pediatr [Internet]. 2017;86(5):264-269. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.06.002.

Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Treatment strategies for osteoarthritis patients with pain and hypertension. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2010 Aug;2(4):229–240.

Wolf J, França EB, Assunção AA. The burden of low back pain, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and gout and their respective attributable risk factors in Brazil: results of the GBD 2017 study. Rev Soc Bras Med Trop. 2022 Jan 28;55(suppl 1):e0285. doi: 10.1590/0037-8682-0285-2021. PMID: 35107535; PMCID: PMC9009435.

Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado k, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal AntiInflammatory Drug Use in The Elderly. Aging Dis. 2018; 9(1): 143-150.