

INSTITUTO HEALTH
PÓS GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

ATUAÇÃO DO FARMACEUTICO NA COMISSÃO DE CONTROLE DE
INFECCÃO HOSPITALAR: REVISÃO SISTEMÁTICA

GOIÂNIA

2018

INSTITUTO HEALTH
PÓS GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Leiliane Bessa de Oliveira
Reginalva Luciano dos Santos
Romis Antônio Rodrigues Cunha

**ATUAÇÃO DO FARMACEUTICO NA COMISSÃO DE CONTROLE DE
INFECÇÃO HOSPITALAR: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Health, como requisito para a
obtenção do título de Especialista em
Farmácia Hospitalar.

ORIENTADOR: PROF. : Dr. Edson Sidião de Souza Junior

GOIÂNIA
2018

Resumo

A hipertensão arterial é a mais predominante doença vascular no mundo e o mais potente fator de risco para doenças cerebrovasculares, uma das principais causas de morte no Brasil. O envelhecimento também é acompanhado de aumento progressivo de doenças reumáticas e ou dores aguda e crônica decorrente de processos inflamatórios. E como tratamento medicamentoso dessas doenças, o uso de drogas anti-inflamatórias, destacando-se o uso de anti-inflamatórios (AINES) é indicado com frequência. Assim explicando bem a ocorrência de interação medicamentosa entre os AINES e drogas anti-hipertensivas na prática clínica e esse tipo de interação não deve ser menosprezado. A metodologia escolhida para a realização desse estudo foi revisão sistemática da literatura; definiu-se como Base de Dados a BVS (Biblioteca Virtual de Saúde): Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e IBECs (Literatura Internacional em Ciências da Saúde). O presente estudo tem como objetivo identificar interações medicamentosas entre os Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES) e Anti-hipertensivos. As interações mais observadas nesse estudo foram: AINES versus inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), AINES versus bloqueadores dos canais de cálcio, AINES versus diurético (exceto eplerenona), e AINES versus betabloqueador, com alterações na pressão arterial distinta.

Descritores: Interação Medicamentosa, Anti-hipertensivo e Anti-inflamatórios.

Abstract

Hypertension is the most prevalent vascular disease in the world and the most potent risk factor for cerebrovascular diseases, one of the leading causes of death in Brazil. Aging is also accompanied by progressive increase of rheumatic diseases and / or acute and chronic pain resulting from inflammatory processes. And as a drug treatment of these diseases, the use of anti-inflammatory drugs, especially the use of anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is often indicated. Thus explaining well the occurrence of drug interaction between NSAIDs and antihypertensive drugs in clinical practice and this type of interaction should not be overlooked. The methodology chosen for this study was a systematic review of the literature; the Virtual Health Library (VHL) was defined as the Database: Medline (International Literature in Health Sciences), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) and IBECs (International Literature in Health Sciences) . The present study aims to identify drug interactions between non-

steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. The most observed interactions in this study were: NSAIDs versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, NSAIDs versus calcium channel blockers, NSAIDs versus diuretics, and NSAIDs versus beta blockers, with changes in different blood pressure.

Descriptors: Drug interaction, Anti-hypertensive and Anti-inflammatory.

1. Introdução

A hipertensão arterial é uma doença crônica, degenerativa e não transmissível, caracterizada pela elevação dos níveis pressóricos para valores, acima de 139/89 mmHg. A herança genética, envelhecimento e os fatores ambientais, obesidade, sedentarismo, dieta inadequada, o estresse contribuem para o aumento da pressão arterial. Portanto é um grande fator de risco para as doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares¹². A finalidade primordial do tratamento da hipertensão arterial é a diminuição da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade⁴.

Os anti-hipertensivos comercialmente disponíveis no Brasil, por classes, estão relacionados na tabela 1.

Tabela 1: Classes de anti-hipertensivos disponíveis para uso clínico

Diuréticos
Inibidores adrenérgicos
Ação central – agonistas alfa-2 centrais
Betabloqueadores – bloqueadores beta-adrenérgicos
Alfabloqueadores – bloqueadores alfa-1 adrenérgicos
Vasodilatadores diretos
Bloqueadores dos canais de cálcio
Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II
Inibidor direto da renina

O tratamento farmacológico compreende diversas classes medicamentosas que são prescritas levando se em consideração as comorbidades associadas, a lesão em órgãos alvo, idade, história familiar e gestação, podendo ser na forma de monoterapia ou associada¹⁶.

Interação medicamentosa é a resposta farmacológica ou clínica, que ocorre com a interferência de uma ação de um determinado medicamento, alimento ou qualquer substância química sobre o efeito de outro medicamento, administrado juntos no mesmo

tempo e no mesmo horário^{9, 17, 21}. Sendo classificadas em sinérgicas, quando o efeito da interação é maior que o efeito individual dos medicamentos, e antagônicas, quando o efeito da interação é menor que o efeito individual dos medicamentos ou quando há alteração/anulação da resposta farmacológica dos mesmos⁹. São vários fatores de risco para que ocorram interações medicamentosas, sendo estes relacionados à prescrição, onde o aumento do risco de interações é diretamente proporcional à quantidade de medicamentos prescritos, condições intrínsecas ao paciente, como idade, sexo e condições de saúde; e fatores intrínsecos ao medicamento, principalmente o índice terapêutico^{20, 21}. A presença de um ou mais fatores de risco de interação medicamentosa aumenta a complexidade de uma prescrição. São capazes de resultar em reações adversas, constituem um importante indicador de qualidade de prescrição, pela quantidade de medicamentos contidos na prescrição^{9, 20, 21}.

As respostas decorrentes da interação entre medicamentos podem causar potencialização do efeito terapêutico, diminuição da eficácia, aparecimento de reações adversas com graus de gravidade distintos, colocando em risco a vida do paciente; ou ainda, apresentar pequeno significado clínico^{17, 18}. Deste modo, a interação pode ser útil, como por exemplo, no tratamento da hipertensão arterial severa a combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes promove a redução mais eficiente da pressão sanguínea ou causar respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico, ou não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento^{19, 21}.

Os medicamentos anti-hipertensivos são muitos utilizados pela população e juntamente com eles os medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) acarretando o grande risco de interação medicamentosa, principalmente pelo aumento da automedicação se tornando frequente a cada dia^{10, 15}.

Os anti-inflamatórios não-esteroides conhecido como AINES é uma das classes de fármacos mais utilizada em todo mundo, para tratamento da dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório, com propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, tem ação de inibi a síntese de prostaglandinas, e a enzimas ciclooxigenase1 (COX-1) e ciclooxigenase2 (COX-2), formando os subgrupos de anti-inflamatórios seletivos e não seletivos para COX-2. Devido ao alto consumo de AINE, podem afetar problemas cerebrovasculares, renais, hepáticas, cardiovasculares e trombóticas, gastrintestinais, gestacionais e fetais, aumentando o índice de morbimortalidade, aumentando suas interações medicamentosas e riscos ao uso irracional de medicamento^{6, 10, 15}. O paciente que usa frequentemente os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES)

tem uma grande chance de aumentar a pressão arterial sendo hipertensos ou normotensos que fazem o tratamento ou não, esse aumento da pressão arterial pode estar ligado a inibição da síntese das prostaglandinas diminuindo assim o efeito vasoconstritor de algumas substâncias endógenas, como a noradrenalina, vasopressina. Com a inibição das prostaglandinas os medicamentos anti-hipertensivos não terão efeito não reduzindo a pressão arterial⁸.

O mecanismo pelo qual os AINEs influenciam a pressão arterial ainda não está completamente definido, porém a alternativa mais aceitável pode ser o bloqueio de ciclooxigenase (COX) e subsequente inibição da síntese de PG⁷. Os pacientes que fazem uso de anti-hipertensivos e antiinflamatórios não esferoidais devem ter um cuidado em monitorar a pressão arterial e a função renal para que não ocorra o descontrole de ambas^{1, 3}. A população está cada vez mais envelhecendo, a expectativa de vida aumentando, melhores condições de vida causadas pela utilização de novas técnicas diagnósticas e métodos terapêuticos, assim, havendo a ocorrência de um maior número de patologias e causando a necessidade de utilizar uma quantidade mais alta de medicamentos, dessa forma aumentando a ocorrência de interação medicamentosa^{2, 5, 14}.

É muito comum na prática clínica a poli farmácia, uso continua de vários medicamentos, que aumenta a possibilidade de interações entre os fármacos, isto acontece pelo crescimento progressivo das possibilidades de combinações entre os mesmos, assim, aumentando cada vez mais o risco de interações medicamentosas. Deste modo as associações podem ocasionar o aparecimento de vários problemas, ocorrendo falhas e reações adversas a medicamentos^{5, 11, 13, 18}.

2. Metodologia

Objetiva-se com esta revisão sistemática da literatura identificar interações medicamentosas entre os Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) e Anti-hipertensivos.

A Revisão Sistemática da Literatura foi constituída pelas seguintes fases:

FASE 1 – Elaboração do Teste de Relevância e Seleção da Base de Dados

Os testes de relevância foram definidos (fig.I, fig.II e fig.III) e abordam questões a respeito identificar interações medicamentosas dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) com os Anti-hipertensivos.

Definiu-se como Base de Dados a BVS (Biblioteca Virtual de Saúde): Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e IBECS (Literatura Internacional em Ciências da

Saúde). Estas bases foram escolhidas pelo fato de serem comumente consultadas como fontes de literatura qualificada dentro das Ciências da Saúde.

TESTE DE RELEVÂNCIA I		
Identificação do estudo:		
Questões de Interesse	Sim	Não
1. O estudo aborda interações medicamentosas entre os Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES) e os Anti-hipertensivos?		
2. O estudo foi publicado no período de 2006 a 2016?		
3. O Estudo foi publicado em Inglês ou Português, idiomas selecionados para investigação pelos pesquisadores?		
Parecer do avaliador: () Inclusão () Exclusão		
Pesquisador: _____		

Fig: Teste de Relevância I

TESTE DE RELEVÂNCIA II		
Identificação do estudo:		
Questões de Interesse	Sim	Não
1. O estudo tem como publico pacientes hipertensos?		
2. O estudo esta voltado para identificar a ocorrência de interações medicamentos?		
Parecer do avaliador: () Inclusão () Exclusão		
Pesquisador: _____		

Fig: Teste de Relevância II

TESTE DE RELEVÂNCIA III		
Identificação do estudo:		
Questões de Interesse	Sim	Não
1. A Solução do problema foi definida?		
2. O objetivo de estudo corresponde com a perspectiva do problema, interação medicamentosa entre AINES e anti-hipertensivo?		
3. A metodologia usada esta claramente descrita?		
4. Os resultados obtidos contribuem com a pratica clinica?		
Parecer do avaliador: () Inclusão () Exclusão		
Pesquisador: _____		

Fig: Teste de Relevância III

FASE 2 – Definição dos Descritores

A busca na base de dados na BVS foi realizada no dia 17 de novembro de 2017, consultando o Dicionário de Descritores da BVS foi levantado pelos pesquisadores um conjunto de descritores coerentes com o objetivo da revisão: interação medicamentosa, anti-hipertensivo e anti-inflamatório.

Avaliamos a abrangência dos escritores relacionados com o nosso tema e assunto, e optamos por os trabalhos publicados entre os anos de 2006 a 2016.

FASE 3- Seleção e análise dos resumos para o levantamento de artigos

A literatura apresentou trabalhos em diversos idiomas. Entretanto para um melhor desempenho, só foram incluídos trabalhos escritos em línguas dominadas pelos pesquisadores (**inglês e português**). Foram excluídos automaticamente trabalhos repetidos.

Os artigos foram selecionados por meio da aplicação do teste de relevância I. Este teste foi realizado por dois pesquisadores de forma independente, sendo observado o índice de confiabilidade (IC) entre os pesquisadores. Este índice foi calculado dividindo-se o número de artigos aceitos pelos dois pesquisadores de forma unânime, por este mesmo número somado ao número de artigos aceitos em desacordo pelos dois pesquisadores. Este valor deve ser multiplicado por 100 e expresso em porcentagem. Considerou-se aceitável IC maior ou igual a 80%.

FASE 4- Seleção de artigos para inclusão na análise

Em cada artigo selecionado após a aplicação do teste de relevância I, II foi aplicado o teste de relevância III, após a leitura completa do artigo.

Os pesquisadores fizeram a análise de forma independente. Foram identificados os trabalhos em desacordo quanto à inclusão ou exclusão do mesmo. Após discussão e análise crítica dos fatores que levavam a discordância, se a mesma permanecesse, um terceiro pesquisador consultava de forma independente o trabalho (*consultor ad hoc*).

3. Resultados

A quantidade total de artigos encontrados em nossa busca, realizada no dia **17 de novembro de 2017 foi igual a 73**, nas bases consultadas e para os descritores e seus cruzamentos (tabela 1). Observa-se também uma predominância de artigos na base

Medline. Apesar disso a relevância da base na contribuição científica não pode ser avaliada pela quantidade de literatura indexada.

Tabela 1- Distribuição dos artigos levantados na BVS (Biblioteca Virtual De Saúde) de acordo com a Base De Dados e Descritores* (17/11/2017)

<i>Base de</i>	<i>A*</i>	<i>B*</i>	<i>C*</i>	<i>A+B+C*</i>	TOTAL
<i>Dados</i>					
MEDLINE	101.339	24.377	132.519	69	258.304
LILACS	564	465	1.679	3	2.708
IBECS	104	45	235	1	384
TOTAL	102.007	24.887	134.433	73	261.396

*descritores: *A-Drug interaction, B-Anti-hypertensive and C-Anti-inflammatory*

Na aplicação do teste de relevância I, observamos o índice de confiabilidade variou variando entre 90% e 100%. Após este primeiro estudos incluídos pelos diferentes pesquisadores foram organizados em ordem alfabética, visando excluir possíveis resumos repetidos, resultando assim em um total de 3 artigos incluídos (tabela 2).

Tabela 2- Distribuição dos artigos levantados na BVS (Biblioteca Virtual De Saúde) e aceitos pelos dois pesquisadores 1 e 2 (P1 e P2).

BASE DE DADOS	73	T1 (INCLUSOS)	T2 (INCLUSOS)	T3 (INCLUSOS)
PESQUISADOR 1	73	30	8	3
PESQUISADOR 2	73	30	8	3
PESQUISADOR 3 (DESEMPATE)				3

Referências	Análise Crítica
<p>Titulo do Artigo: Efeitos comparativos de não-esteróides anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na pressão arterial em pacientes com hipertensão.</p> <p>Dados bibliográficos: Aljadhey et al. BMC Cardiovascular Disorders 2012, 12:93 http://www.biomedcentral.com/1471-2261/12/93</p> <p>Autor(es): Hisham Aljadhey, Wanzhu Tu, Richard A Hansen, Susan J Blalock, D Craig Brater and Michael D Murray</p>	<p>O presente artigo trata-se de um estudo transversal onde os dados foram coletados de um registro médico eletrônico que serve uma prática de medicina geral acadêmica em Indianapolis, Indiana, EUA e foram avaliados 2.680 pacientes maiores de 18 anos e com diagnóstico de hipertensão; que estavam em uso de algum AINE. Os Pacientes foram divididos em dois grupos de 1.340 (grupo do paracetamol e grupo do AINEs). Conclui-se, comparado com pacientes que usaram paracetamol, os usuários de AINEs tiveram um aumento de 2 mmHg no pressão arterial sistólico. O ibuprofeno foi associado a um aumento de 3 mmHg na pressão arterial sistólica comparado com o naproxeno e um aumento de 5 mmHg comparado ao celecoxibe. Houve um aumento da pressão arterial sistólica de 3 mmHg em um subgrupo de pacientes que receberam concomitantemente inibidores enzimáticos ou bloqueadores dos canais de cálcio e 6 mmHg entre aqueles prescritos um bloqueador beta-adrenérgico. Alterações na pressão arterial em pacientes prescritos com diuréticos ou múltiplos anti-hipertensivos não foram estatisticamente significativos.</p>
<p>Titulo do artigo: Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos</p> <p>Dados bibliográficos: Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 jul-ago;10(4):308-17</p> <p>Autor(es): Júlio César dos Santos, Milton Faria Junior, Carolina Baraldi Araújo Restini</p>	<p>O objetivo deste estudo foi apresentar dados epidemiológicos demonstrando às avaliações nas prescrições médica, com identificação dos principais fármacos no tratamento da hipertensão, e as prováveis interações medicamentosas, causando vários riscos à saúde dos pacientes hipertensos em um centro médico público no interior de São Paulo. Foram avaliados 600 pacientes hipertensos de ambos os sexos e gêneros nos meses de fevereiro e março de 2009, adquiridos na farmácia comunitária do centro médico “Januário Theodoro de Souza”. Pradópolis, SP. Este estudo demonstra que os fatores envolvidos na adesão do tratamento da hipertensão arterial, tem como importância as variáveis e caráter crônico e assintomáticos com isto deve ser melhorado em relação entre os profissionais de saúde e o paciente. Ocorrendo uma média em geral das prescrições com mais de 3 medicamentos por paciente, principalmente os idosos, criando efeitos adversos e interações</p>

medicamentosas, havendo dificuldade no decorrer do tratamento. O estudo em geral deve aprimorar melhoria e perspectivas dos tratamentos farmacológicos e em relação a equipe multiprofissional dedicando maior importância ao tratamento e ao paciente com foco nos resultados terapêuticos, segurança, eficácia, adesão e confiança.

Titulo do artigo: Monitorização laboratorial de pacientes tratados com Medicamentos anti-hipertensivos e recentemente expostos a não Anti-Inflamatórios Esteróides: Um Estudo de Coorte

Dados bibliográficos: Um Estudo de Coorte. PLoS ONE. www.plosone.org 1 March 2012. Volume 7. Issue 3. e34187

Autor(es): Jean-Pascal Fournier, Maryse Lapeyre-Mestre, Agnès Sommet, Julie Dupouy, Jean-Christophe Poutrain, Jean-Louis Montastruc

O presente artigo tem como objetivo mostrar a interação de drogas-drogas com anti-hipertensivos, AINES associados com estas drogas aumentam a pressão arterial. Os principais bancos de dados de medicamentos são Formulário Vidal H, o segundo é o suplemento anual do boletim sobre drogas La revue prescrire. O estudo foi realizado do dia 1 de abril de 2016 até 31 de março de 2010 tendo um período de 4 anos de estudos. Foram extraídos: ácidos arilcarboxílicos (aceclofenaco; alminoprofeno; diclofenaco; etodolaco; femoprofeno; flurbiprofeno; ibuprofeno; cetoprofeno; naproxeno; nabumetona; ácido tiaprofênico), oxicans (meloxicam; piroxicam; tenoxicam), oxibs (celecoxibe), ácido acetilsalicílico (excluindo antiplaquetário) e outros (indometacina; sulindac; feniltazona; nimesulida; ácido mefenâmico; norniflumato; ácido niflúmico). Os anti-hipertensivos incluíram agentes beta-bloqueadores IECA, ARBs, diuréticos (exceto eplerenona), bloqueadores dos canais de cálcio (exceto bepridil), agentes alfa-bloqueadores ou outras drogas. Este artigo mostrou baixa prevalência de creatinina sérica e potássio. Os clínicos gerais foram os que prescreveram os AINEs com mais frequência, sendo os mais prescritos ibuprofeno (20%), cetoprofeno (15%), diclofenaco (15%) e piroxicam (12%). A monitorização da creatinina sérica e do potássio foi de 10,7% em doentes tratados com IECA, BRA ou diuréticos. Entretanto, o monitoramento foi mais frequentemente realizada em mulheres com mais de 60 anos, tratadas com drogas redutoras de glicose ou digoxina, e não em pacientes tratados com IECAs, BRAs ou diuréticos. Assim, o monitoramento mostra uma implementação muita fraca de diretrizes, sendo necessários mais estudos para correlacionar essa baixa prevalência com um risco potencial aumentado de reações adversas severas a medicamentos. Deve se realizar estudos se intervenção entre o médico da família e o paciente para que melhore o conhecimento.

Conclusão

As interações mais observadas nesse estudo foram: AINES versus inibidores da enzima de conversão da angiotensina, AINES versus bloqueadores dos canais de cálcio e AINES versus betabloqueador, com alterações na pressão arterial distinta. Os AINEs agem de acordo com sua seletividade, ou seja, se tem os inibidores seletivos da COX 1 e 2 e os inibidores não seletivos assim diferentes as classes de anti-hipertensivos não são influenciadas do mesmo. Foi observado nessa revisão de literatura que o ibuprofeno foi responsável pelo aumento de 3 mmHg na pressão arterial sistólica dos pacientes comparado com o naproxeno e um aumento de 5 mmHg comparado ao celecoxibe. E em aqueles pacientes que fazem o uso diário de inibidores enzimáticos ou bloqueadores dos canais de cálcio associados com algum anti-inflamatório não esteroidal houve um aumento de 3 mmHg na pressão arterial sistólica e 6 mmHg entre aqueles prescritos um bloqueador beta-adrenérgico. O presente estudo fortalece a importância da realização de pesquisas mais específicas nessa área principalmente por que essas classes de medicamentos são uma das mais usadas no mundo e para que os profissionais da área da saúde tenham mais conhecimentos para garantir uma qualidade de vida aos pacientes.

Referências

1. ALJADHEY H, Tu W, HANSEN RA, BLALOCK SJ, CRAIG BD, MURRAY MD. Efeitos comparativos de não-esteróides anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na pressão arterial em pacientes com hipertensão. Aljadhey et al. BMC Cardiovascular Disorders 2012, 12:93 <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/12/93>.
2. BUENO CS, OLIVEIRA KR, BERLEZI EM, EICKHOFF HM, DALLEPIANE LB, GIRARDON-PERLINI, NM, MAFALDA, A. Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009;30(3):331-338. ISSN 1808-4532.
3. CEBRIM. Boletim Farmacoterapêutica. Brasília: CFF, 1997. Ano 2, Nº03.
4. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. Tratamento medicamentoso. Rev Bras Hipertens vol.17(1):31-43, 2010.
5. FOURNIER JP, LAPEYRE-MESTRE M, SOMMET A, DUPOUY J, POUTRAIN JC, MONTASTRUC JL. Monitorização laboratorial de pacientes tratados com Medicamentos anti-hipertensivos e recentemente expostos a não Anti-Inflamatórios Esteróides: Um Estudo de Coorte. PLoS ONE. www.plosone.org 1 March 2012. Volume 7. Issue 3. e34187.
6. SILVA JM, MENDONÇA PP, PARTATA AK. Anti-Inflamatórios Não-Esteróides E Suas Propriedades Gerais. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, Outubro 2014.
7. KALAFUTOVA S, JURASKOVA B, VLCEK J. O Impacto das combinações dos anti-inflamatorios não esteroidais com os agentes anti-hipertensivos na pressão sanguínea. Adv Clin Exp Med 2014, 23, 6, 993–1000.
8. LAURENCE DR, BENNETT PN. Clinical pharmacology. 6. ed. London: Churchill Livingstone, 1992.
9. LEÃO DFL, MOURA CS, MEDEIROS DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, 19(1):311-318, 2014.
10. HOWARD PTA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. J a Am Coll Cardiol. 2004; 43: 519-25.
11. MOURA CS, RIBEIRO AQ, MAGALHÃES SMS. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense) Lat. Am. J. Pharm. 26 (4): 596-601 (2007).

12. NASCIMENTO DM, PIGOSO AA. Interação medicamentosa entre anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais. Revista Científica da FHO|UNIARARAS v. 1 n. 1/2013
13. SANTOS JC, FARIA JUNIOR M, RESTINI CBA. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 jul-ago;10(4):308-17
14. WHELTON A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med. 1999; 106 (5B): 13S-24S.
15. RUOFF GE. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk. Clin Ther. 1998; 20: 376-87.
16. SIMÃO AF, PRÉCOMA DB, ANDRADE JPD, CORREA FILHO H, SARAIVA JFK, OLIVEIRA GMMD.I cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology executive summary Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):420-31.
17. THOMPSON, JH. Interação de drogas. In: BEVAN, JA. Fundamentos de farmacologia. São Paulo, Harper e Row do Brasil, 1979. Cap.4, p.24-9.
18. OGA, S.; BASILE, AC. Medicamentos e suas interações. São Paulo, Atheneu, 1994.
19. GRINBERG, M.; ROSSI, EG. Cardiologia. In: CORDAS, TA.; BARRETTO, OCO. Interações medicamentosas. Sao Paulo, Lemos Editorial, 1998. p.289-302.
20. FONSECA, AL, Interações medicamentosas. Rio de janeiro, EPUC, 1994.
21. SECOLI, SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev Esc Enf USP, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.