



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Pedro Miguel Santos Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada: “O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e anti-hipertensores”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Carla Branco, Dra. Ana Catarina Ribeiro e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Pedro Miguel Santos Rodrigues

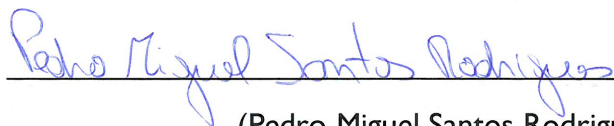
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada: “O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e anti-hipertensores”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Carla Branco, Dra. Ana Catarina Ribeiro e do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Pedro Miguel Santos Rodrigues, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014201166, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e anti-hipertensores” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das opiniões pessoais.

Coimbra, 30 outubro de 2020.



---

(Pedro Miguel Santos Rodrigues)

## Agradecimentos

Aos meus pais por todo o apoio e confiança depositada em mim, por tornarem possível a concretização deste curso e de todas as experiências ao longo deste.

Aos meus avós por todos os ensinamentos, por todas as horas despendidas desde sempre até hoje, por sonharem comigo e terem o sonho realizado neste dia.

Ao meu irmão, por apesar de tudo estar sempre comigo e partilhar parte deste caminho comigo.

À minha namorada, Nicole, por me acompanhar nos bons e maus momentos, pelo apoio incondicional e pela força que me dá para ser o melhor de mim.

Ao Brazão por me acompanhar desde os primeiros passos na vida académica, e apesar de longe continuar a apoiar sempre que necessário.

Aos meus amigos, Daniel, João, José, Nuno, Pedro, Ricardo, Rui, por todos os momentos vividos que decerto ficarão na memória. Por serem como uma segunda família para mim.

Às minhas afilhadas, Bárbara e Inês por toda a ajuda que deram ao longo destes anos apesar de não ser esse o seu papel e por todos os momentos de convívio que proporcionaram.

À Daniela e Rute pelo companheirismo e ajuda incondicional em todas as épocas de exames.

À tertúlia e todos os seus elementos por todos os momentos partilhados.

À Imperial TAFFUC por me fazer crescer enquanto pessoa, por todas as recordações que levarei comigo para a vida e por me darem a oportunidade de viver a vida académica na sua plenitude. Nada disto seria igual sem eles.

Ao Professor Doutor Francisco Batel Marques por me ter introduzido ao tema, por toda a disponibilidade que teve, e por toda a compreensão e paciência que teve apesar de todos os contratemplos e atrasos na elaboração desta monografia.

Obrigado!

# Índice

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Análise SOWT.....	8
Pontos Fortes.....	8
Pontos Fracos.....	10
Oportunidades.....	11
Ameaças.....	12
Considerações Finais.....	14

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Abreviaturas.....	16
Introdução.....	17
Análise SWOT.....	18
Pontos Fortes.....	18
Pontos Fracos.....	20
Oportunidades.....	21
Ameaças.....	22
Considerações Finais.....	23

## O USO CONCOMITANTE DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES E ANTI-HIPERTENSORES

Abreviaturas.....	26
Resumo.....	27
Introdução.....	29
Hipertensão arterial.....	30
Anti-inflamatórios não esteróides.....	35
Dimensão do problema.....	36
Mecanismo de ação.....	37
Toxicidade associada ao uso de AINEs.....	38
O uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores.....	40
Influência das prostaglandinas na regulação da pressão arterial.....	41
Evidência disponível dos efeitos deletérios deste tipo de interações medicamentosas.....	44
Limitações.....	48
Conclusão.....	49
Bibliografia.....	50

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

**FARMÁCIA SITÁLIA**

Orientado por: Dra. Carla Branco

## **Abreviaturas**

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento não sujeito a receita médica

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## Introdução

O estágio curricular é uma parte fundamental do percurso académico de qualquer estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este representa um primeiro contacto com o mundo profissional, sendo uma oportunidade para colocar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico em prática.

A prática é uma componente fundamental da aprendizagem de um farmacêutico comunitário. É uma profissão que, para ser possível atingir a excelência, é necessário um período alargado de prática para sedimentar todos os conhecimentos teóricos.

É imprescindível contruir uma relação de grande confiança entre utente e farmacêutico, estar preparado para resolver uma grande variedade de problemas e ter capacidade de aconselhar o utente em tudo o que for necessário.

Tive oportunidade de realizar o meu estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Sitália, situada no centro da cidade de Coimbra, na rua General Humberto Delgado. Realizado sob a orientação da Dra. Carla Branco, e toda uma equipa extremamente experiente e de alto profissionalismo, pude contar com toda a ajuda e partilha de conhecimentos necessários para um futuro profissional nesta área.

Este relatório de estágio terá como base uma análise SWOT, que fundamentalmente é um sumário de pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças, resumindo assim os pontos que para mim se revelaram mais importantes durante este período.



## Análise SOWT



### Pontos Fortes

#### Equipa técnica da farmácia

A equipa técnica da farmácia Sitália foi um ponto fundamental para uma rápida integração. Simpatia, disponibilidade e uma grande ética de trabalho proporcionaram um ótimo ambiente de trabalho, importantíssimo em qualquer posto. Para além disso, o acompanhamento e conhecimentos transmitidos foram imprescindíveis para o desenvolver de capacidades de interação com o utente e segurança no atendimento ao balcão.

É de notar também a relação construída com os utentes por parte da equipa. O conhecimento abrangente e segurança transmitida ao utente no atendimento aliada ao interesse demonstrado no bem-estar do utente são pontos fulcrais para a criação de bases de confiança entre o utente e o farmacêutico. Isto, muitas vezes, pode levar á fidelização do utente à farmácia.

### **Localização da farmácia**

A farmácia Sitália situa-se no centro da cidade de Coimbra, numa área muito urbanizada junto ao Alma Shopping.

Apesar da grande maioria dos utentes da farmácia serem residentes locais, o que torna a relação utente-farmacêutico muito mais próxima fazendo lembrar uma típica farmácia de aldeia, era também frequente a passagem de pessoas que se encontravam nas proximidades, quer em trabalho ou passeio, o que aumentou de forma considerável a heterogeneidade de utentes que recorriam à farmácia, fator este que contribuiu de forma ímpar para a multiplicidade de situações no que diz respeito à dispensa de medicamentos e respetivo aconselhamento farmacêutico.

### **Dimensão da farmácia**

A farmácia Sitália não sendo uma farmácia extremamente pequena nem demasiado grande, permitiu uma rápida adaptação ao espaço, conhecimento das instalações e arrumação de todos os produtos comercializados. Aliado com a boa organização de espaço de armazém e lineares exteriores facilitou o atendimento rápido e com menos hesitações.

O facto de a farmácia não apresentar uma quantidade tão grande de utentes possibilita uma interação mais próxima com todos criando assim um ambiente amigável e de confiança para os utentes, facilitando o atendimento e a captação de todas as recomendações dadas aos utentes.

### **Método de realização de encomendas**

Ao contrário da maior parte das farmácias, não era utilizado *stock* mínimo e máximo para facilitar a manutenção dos *stocks* ideais na farmácia. Embora possa ser mais trabalhoso e consumir tempo importante do farmacêutico, para mim, enquanto estagiário, foi

extremamente útil para compreender as necessidades em termos de stock dos diversos produtos comercializados.

Assim, ao fim de cada dia tinha uma noção de todos os produtos comercializados. Bem como conhecimentos adquiridos na realização das encomendas, principalmente no campo da gestão e economia da farmácia, que de outra forma seria muito mais complicado obter.

## **Pontos Fracos**

### **Falta de conhecimentos em determinadas áreas**

Particularmente, numa primeira fase do estágio senti lacunas no meu conhecimento em determinadas áreas. Era de notar em alguns atendimentos que envolviam o aconselhamento de produtos cosméticos. Este problema foi agravado com a situação vivida no país e no mundo nos passados meses, não sendo possível assistir a nenhuma formação regularmente prestadas em situação normal.

Também nos atendimentos veterinários fez-se notar uma certa dificuldade inicial. Com o passar do tempo de estágio esta lacuna foi, em parte, mitigada uma vez que as situações eram, na grande maioria das vezes, semelhantes entre si.

Contudo, a área que mais dificuldades me trouxe no atendimento foi sem dúvida os multivitamínicos. Para além da procura muito superior ao que esperava, é também um grupo de produtos muito extenso e com muitas particularidades e pequenas diferenças entre produtos muito semelhantes. A procura por estes produtos vai desde jovens adultos em busca de melhor capacidade de concentração e memória, a suplementos vitamínicos para articulações e ossos muito procurados por uma grande quota da população mais envelhecida.

Dada a diversidade de produtos e casos tenho ainda dificuldade. Mesmo com a participação em inúmeros atendimentos em que utentes pretendiam aconselhamento no vasto mundo da suplementação ainda sinto limitações neste campo.

### **Comunicação com o utente**

Apesar do ambiente saudável na farmácia e entre utente e farmacêutico proporcionado pelos aspetos já referidos anteriormente que levaram à existência de uma relação de grande proximidade e confiança entre a equipa da farmácia Sitália e os seus utentes, a comunicação com o utente foi um aspeto difícil de melhorar para mim.

A interação com o utente, esclarecimento de dúvidas e criação de uma relação de confiança e segurança com este foram aspetos que, apesar de terem melhorado de forma significativa, é importante focar e melhorar no futuro.

### **Nomes comerciais dos medicamentos**

No decorrer do curso são raras as situações em que somos confrontados com os nomes comerciais dos medicamentos, sendo que me deparei com alguma dificuldade em relacionar alguns destes nomes à denominação comum internacional.

Na farmácia, são muito frequentes os momentos em que o utente pede um medicamento pelo nome comercial, ou mesmo receitas manuais em que apenas nos é dado o nome comercial.

Numa primeira fase, provocou alguma demora e confusão no atendimento derivado da pouca familiarização com estes nomes, porém com o decorrer do estágio este problema foi desaparecendo.

## **Oportunidades**

### **Desenvolvimento de capacidades**

O estágio realizado em farmácia comunitária teve uma grande influência na sedimentação dos conhecimentos adquiridos no decorrer do curso e na aquisição de novos numa grande diversidade de áreas, nomeadamente: interação com o utente, gestão e economia da farmácia, aconselhamento cosmético, aconselhamento nos mais variados casos ligados a multivitamínicos e resolução de problemas do quotidiano que não necessitavam de intervenção médica, e por fim, venda e aconselhamento de produtos veterinários.

Este período de estágio teve o condão de me preparar da melhor forma possível para a entrada no mercado de trabalho.

### **Serviços prestados de apoio ao utente**

Um dos aspetos mais positivos que retiro do estágio realizado na farmácia Sitália é o grande acompanhamento que é dado a cada utente. Desde o controlo da tensão arterial através de medições frequentes na farmácia, medição de glicémia, peso, altura e índice de

massa corporal até a um acompanhamento do regime terapêutico de alguns doentes e implementação de medidas para melhorar a adesão à terapêutica e com isto, alcançar resultados surpreendentes melhorando de forma muito significativa a qualidade de vida de alguns utentes. Por exemplo, a organização da medicação em caixas semanais ou até mesmo diárias quando com caixas semanais ainda há troca de medicamentos ou fraca adesão por parte do utente. Este serviço é oferecido, sem fins lucrativos, com vista a melhorar a qualidade de vida do utente. Os resultados dão bem-estar ao utente e fortalecem a relação que este tem com o farmacêutico.

Considero este trabalho, que acompanhei de perto, uma grande oportunidade de ver os resultados de um acompanhamento personalizado e de grande proximidade aos utentes que mais necessitam.

## **Ameaças**

### **Situação socioeconómica do país**

Não é de hoje que a situação financeira dos portugueses afeta de uma forma muito significativa o seu poder de compra, e a pandemia que fez parar o país e o mundo apenas agravou este efeito. Para além da pouca aquisição de produtos extra saúde, é de notar um grave problema na aquisição de medicamentos fundamentais para o bem-estar do utente.

Deparei-me com casos de utentes que optavam por não levar todos os medicamentos prescritos por falta de dinheiro. É lamentável haver utentes a sujeitarem-se à falta de tratamento para certas patologias que o levam ao mal-estar e podem mesmo trazer problemas mais graves no futuro.

### **Desconhecimento da população**

A vasta maioria dos utentes da farmácia Sitália superaram as minhas expectativas no que diz respeito à simpatia, segurança e confiança depositada no farmacêutico. No entanto, este ponto advém de uma minoria de utentes que de todo não representa o total de atendimentos realizados.

Um dos principais inimigos do farmacêutico durante o aconselhamento é a falta de conhecimentos dos utentes, muitas vezes com ideias erradas enraizadas que tornam quase impossível a implementação de boas práticas, quer na utilização de dispositivos médicos, quer

na manutenção da posologia recomendada, nomeadamente nos casos de patologias com dor associada há uma grande tendência para ultrapassar a dose recomendada.

Deparei-me também com o caso de um utente que não compreendia o porquê do amigo ter um medicamento diferente para o mesmo problema e ter melhores resultados, ignorando por completo outros fatores atribuindo totalmente a culpa desta diferença de resultados ao diferente medicamento para a mesma patologia.

De notar também que a grande confusão criada entre medicamentos originais e genéricos e entre vários genéricos era parte corriqueira do dia-a-dia na farmácia. É difícil para algumas pessoas de idade mais avançada perceber como é um genérico tão mais barato que o medicamento original e, mesmo assim, com qualidade comparável.

### **Desvalorização do farmacêutico**

Mais uma vez é de referir que este ponto apenas se refere a um grupo extremamente pequeno do total de utentes da farmácia Sitália.

Este ponto em muito se aproxima ao anteriormente apresentado. O desconhecimento aliado a informações de fontes menos seguras na internet é o ponto de ignição deste grande mal. Por vezes dá-se o caso de utentes ficarem extremamente revoltados porque farmacêutico não cede o medicamento que decerto iria resolver todos os problemas deste utente como aparecia bem claro na *internet*. Infelizmente nem o problema era tão claro assim nem este medicamento era possível de ceder sem receita.

Também a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) fora das farmácias pode levar alguns utentes a crer, erradamente, que a presença de um farmacêutico na venda de medicamentos não é necessária.

## Considerações Finais

Terminado o meu período de estágio em farmácia comunitária posso concluir que foi devesas importante para o desenvolvimento das minhas capacidades, quer a nível profissional como a nível pessoal.

Foi uma importante etapa que me permitiu dar uso a todos os conhecimentos adquiridos durante o MICF e muitos outros que só com a prática e o apoio de profissionais de excelência é possível aprender, não apenas os conhecimentos científicos, mas também as tão importantes *soft skills*, conhecimentos de gestão, responsabilidade e organização inerentes à prática farmacêutica em farmácia de oficina.

Todos estes pontos tornam este estágio uma etapa fundamental no percurso académico de qualquer aluno de MICF, sendo indispensável para um futuro profissional mais seguro e confiante conseguido através da ligação dos conhecimentos teóricos obtidos ao longo de uma primeira fase do percurso académico com a prática e convivência com a excelente equipa que é a da Farmácia Sitália.

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**BLUEPHARMA**

Orientado por: Dra. Ana catarina Ribeiro



## **Abreviaturas**

**DE** – Departamento de Estabilidades

**OOT** – *Out of Trend*

**SOP** – *Standard Operating Procedure*

## Introdução

Dado o enorme leque de saídas profissionais de MICF, é deveras importante ter um contacto precoce com o maior número de realidades possível. A sedimentação do conhecimento adquirido e a noção da realidade destas diferentes saídas só é possível com a prática.

Para além do estágio em farmácia comunitária referido no passado relatório, tive a oportunidade de usufruir de um estágio em indústria farmacêutica no Departamento de Estabilidades (DE) na Bluepharma.

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica sediada em Coimbra. Foi fundada em 2001 na sequência da aquisição de uma das unidades industriais mais modernas de Portugal, pertencente à multinacional Bayer. (1)

A missão desta empresa é a investigação e desenvolvimento de medicamentos de elevado valor acrescentado e com uma grande e contínua aposta na qualidade e inovação dos seus processos de fabrico e comercialização. (2)

No decorrer deste estágio fui inserido num grupo responsável pelo desenvolvimento e implementação de um novo método de análise de tendências em estabilidades *on-going*. Esta tarefa consistia na realização de uma base de dados de ensaios de estabilidade realizados no passado, quer estudos formais quer estudos *on-going*, de forma a aplicar um modelo estatístico baseado nestes dados impedindo o aparecimento de *Out of Trend* (OOT), frequentes quando aplicada uma regressão linear simples na análise de estabilidades.

Para além do trabalho que realizei, e embora em teletrabalho, tive oportunidade de assistir a reuniões diárias do grupo de trabalho de estabilidades e assim ter uma noção mais aproximada da realidade do trabalho efetuado num departamento de estabilidades de uma grande empresa farmacêutica.

## Análise SWOT



### Pontos Fortes

#### Plano de estágio

Realizei este estágio em indústria farmacêutica no DE da Bluepharma.

Comecei por conhecer as instalações e a equipa com que ia trabalhar e de seguida tive um período de intensa formação e integração na empresa realizado através da leitura e análise de *Standard Operating Procedure (SOP)*. Este período foi fundamental e deu-me a conhecer o método de trabalho e todos os protocolos gerais da Bluepharma numa primeira instância.

Posteriormente empreguei o meu tempo na aquisição de competências fundamentais para o trabalho que viria a realizar. No remanescente período de estágio tive a tarefa de fazer uma base de dados, implementando um novo método de análise de tendências de todos os produtos com estudos de estabilidade em curso, permitindo-me ter uma noção da dimensão e variedade de produção da Bluepharma.

Este plano de estágio faseado separando claramente a integração, formação e trabalho, veio facilitar todo o processo inicial de integração e também serviu de plataforma para um melhor resultado final.

### **Equipa**

Dada a realização deste estágio em regime de teletrabalho foi fundamental, para o sucesso do mesmo, um acompanhamento próximo, esclarecimento de dúvidas e aconselhamento sempre prestado de forma célere por parte do grupo de trabalho responsável pelo projeto em que estive inserido.

Num ponto de vista mais alargado destaco também toda a proximidade que é dada pelo sistema de comunicação existente na Bluepharma que, aliado á prontidão de todo o pessoal, permite interação fácil sempre que necessário, desde o informático, aquando algum problema técnico, á chefe de departamento.

### **Método Kaizen**

A Bluepharma apresenta uma ética de trabalho baseada no método *Kaizen*. Focando a melhoria continua, otimização de todos os processos, minimização do erro e, por fim, integração da equipa. Este método é alargado a todos os colaboradores das mais diversas áreas.

No departamento de estabilidades esta metodologia tinha particular importância na união e comunicação da equipa que se encontrava em regime de teletrabalho. Isto era conseguido através da realização de reuniões diárias que tinham como objetivo o esclarecimento de dúvidas e a partilha de informação e trabalho realizado no momento.

Podendo assistir a estas reuniões, tive a oportunidade de perceber todo o trabalho que era realizado no departamento, e não só a tarefa que me era dada. Processo este que, de certa forma, ajudou a mitigar parte dos problemas gerados pelo regime de teletrabalho, aproximando-me da equipa e do trabalho realizado por esta.

## **Autonomia de trabalho**

Após uma primeira fase de intensa formação e inserção na equipa de trabalho foram me cedidos um conjunto de documentos e artigos de veras importantes na construção de alicerces para o que viria a ser o trabalho a realizar.

Na realização de todas as tarefas destaco aqui neste ponto a grande autonomia de trabalho que me era dada. Assim, foi possível desenvolver não só um grande conjunto de capacidades de trabalho como também evolução a nível pessoal.

Embora assistência pronta quando necessário, era-me dada uma grande liberdade de trabalho e aprendizagem podendo assim desenvolver espírito critico perante o próprio trabalho e assumir responsabilidade por tudo o que foi fornecido como fonte de conhecimentos ou trabalho a realizar.

## **Pontos Fracos**

### **Regime de teletrabalho**

Em primeiro lugar quero deixar claro todo o esforço feito pela Bluepharma e Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para tornarem este estágio em indústria farmacêutica possível apesar de todos os constrangimentos trazidos pela pandemia. Contribuiu de forma ímpar para o enriquecimento do meu percurso académico dando-me possibilidade de viver uma realidade diferente do mundo farmacêutico.

Apesar de todos os esforços realizados para mitigar este ponto, o distanciamento físico é sempre um ponto fraco. O trabalho integrado na equipa, convivência com a equipa, conhecimento das instalações não foi possível ser feito de igual modo em regime de teletrabalho. Todo um conjunto de vivencias só possíveis em regime presencial foram inalcançáveis em prol da minha segurança e dos demais profissionais, que por motivos inerentes ao seu trabalho, não puderam desfrutar do mesmo regime.

### **Dificuldades a nível informático**

A componente informática inerente á realização de uma base de dados e implementação de modelos estatísticos para análise de tendências de estudos de estabilidade formais e *on-going* é uma competência importantíssima para a rápida integração.

Inicialmente tive dificuldades neste campo, nomeadamente no desenho de folhas no programa *Microsoft Office Excel* apropriadas para a implementação do modelo estatístico. Porém com o passar do tempo e importante ajuda da equipa de trabalho este problema foi em parte mitigado.

Depois desta experiência concluo que, não sendo responsabilidade da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra formar os seus estudantes neste campo, não deixa de ser fulcral para a realização de algumas tarefas inerentes á indústria farmacêutica a aquisição de competências nesta área. Sendo assim um ponto que, apesar de muito ter melhorado no período de estágio ainda, ainda requer atenção da minha parte para o futuro.

## **Oportunidades**

### **Desenvolvimento de capacidades**

Ao longo do período de estágio foi-me possível desenvolver um conjunto de capacidades, ligadas ao trabalho inerente á área de estabilidades, que de outra maneira não seria possível.

Destaco neste ponto todas as competências que adquiri a nível informático, mais concretamente na utilização do *Microsoft Office Excel* na criação de base de dados e implementação de modelos estatísticos, e a nível do método de trabalho em equipa com o método *kaizen* anteriormente referido, assim como todo o conhecimento do funcionamento de uma indústria farmacêutica com a dimensão e perspectivas de futuro da Bluepharma.

### **Formações**

A primeira fase do estágio foi composta por um intenso período de formações. Realizadas quer em videoconferência, vídeo com posterior avaliação ou através da leitura de diversos documentos cedidos como forma de integração de novos membros.

Este período veio preparar-me não só para o trabalho que viria a realizar no Departamento de Estabilidades, bem como para o meu futuro caso seja a indústria farmacêutica o meu destino.

## **Vivências numa nova realidade do mundo farmacêutico**

Este estágio curricular veio trazer-me a hipótese de experimentar na primeira pessoa o que é trabalhar numa indústria farmacêutica. Através deste pude conhecer o que será mais uma porta no meu futuro, agora com menos incertezas do que esperar.

O enriquecimento do meu percurso académico proporcionado por este período, apesar de curto, foi de veras importante.

## **Desenvolvimento de *Soft Skills***

Com um valor cada vez mais acrescido no mercado de trabalho, as *soft skills* foram um dos aspetos que tive oportunidade de melhorar neste período de estágio. Muito graças à autonomia de trabalho concedida pela empresa, e em parte pelo regime de teletrabalho, foi-me possível melhorar algumas destas competências, tais como: criatividade, organização e gestão de tempo e espírito crítico.

Para além das *soft skills* enunciadas anteriormente tive oportunidade de melhorar de forma bastante significativa as minhas competências ao nível do programa informático *Microsoft Office Excel*.

## **Ameaças**

### **Curta experiência a nível da indústria farmacêutica**

Sei que é difícil, se não impossível, conhecer todas as vertentes deste vasto mundo que é o farmacêutico em apenas 5 anos.

Como referi anteriormente, acho a experiência em indústria farmacêutica uma forma excecional de enriquecer os meus conhecimentos e vivências como aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Porém, gostava de ter tido a hipótese de conhecer outras áreas.

A nível teórico, senti que estava bem preparado para a realização das tarefas que me foram dadas no decorrer deste estágio curricular no departamento de estabilidades da Bluepharma, e creio que assim seja na grande maioria das áreas da indústria farmacêutica. No entanto, gostaria de ter tido a hipótese de conhecer a componente prática inerente às restantes áreas existentes numa indústria farmacêutica.

## Considerações Finais

Aquando da candidatura realizada para este estágio na Bluepharma tinha como objetivo conhecer este mundo da indústria farmacêutica no qual muito interesse tinha. Findado este período posso confessar que em muito superou as minhas expectativas.

Apesar do curto espaço de tempo, e das condições implementadas para tornar possível a realização do estágio em segurança tive a oportunidade de trabalhar com profissionais de excelência que em muito contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Usufruir desta grande experiência alargou os meus horizontes e as minhas prospetivas de futuro no ramo farmacêutico.

Atribuo assim uma nota de excelência a este estágio em indústria farmacêutica. Um especial agradecimento a todas as pessoas responsáveis pela minha evolução profissional e pessoal só possível com os elevados parâmetros de exigência de qualidade e profissionalismo de uma empresa como a Bluepharma.



## **Bibliografia**

1 - BLUEPHARMA. – Quem somos? [Acedido a 19 de setembro de 2020] <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>

2 - BLUEPHARMA. – Missão, Visão e Valores [Acedido a 19 de setembro de 2020] <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>

# **O USO CONCOMITANTE DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES E ANTI-HIPERTENSORES**

Orientado por: Professor Doutor Francisco Batel Marques

## **Abreviaturas**

**ARA** – Antagonistas dos recetores da angiotensina II

**AINE** – Anti-inflamatório Não Esteróide

**BEC** – Bloqueadores da entrada de cálcio

**COX** – Cicloxigenase

**iECA** – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

**OTC** – *Over the Counter*

**PA** – Pressão Arterial

**PAD** – Pressão Arterial Diastólica

**PAS** – Pressão Arterial Sistólica

**RAM** – Reação adversa medicamentosa

**SCORE** – *Systematic Coronary Risk Evaluation*

## Resumo

A hipertensão é uma patologia com elevada prevalência em todo o mundo, e uma das principais causas de mortalidade e morbidade precoces associadas a uma grande variedade de problemas cardiovasculares.

O principal problema da hipertensão é a dificuldade em obter o controlo adequado dos valores tensionais dos doentes. Um pequeno aumento nos valores de pressão arterial pode significar uma probabilidade consideravelmente maior da ocorrência de eventos fatais e não fatais no futuro.

Diversos estudos associaram a utilização simultânea de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e de anti-hipertensores a aumentos dos valores da pressão arterial (PA), potencialmente gravosos para os doentes hipertensos.

Daqui, e dada a grande prevalência da toma simultânea destes dois grupos terapêuticos, fazer sentido rever os riscos que possam ser advenientes.

**Palavras-chave:** Hipertensão, anti-hipertensores, anti-inflamatórios não esteróides, dor, patologias cardiovasculares

## **Abstract**

*Hypertension is a pathology with high prevalence worldwide and one of the main causes of death and early morbidity associated with a large variety of heart problems.*

*The main problem of hypertension is the difficulty in adequately controlling the tension values of the patients. A small increase in blood pressure values may mean a higher probability of the occurrence of fatal events in the future.*

*Several studies have associated the simultaneous use of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antihypertensive agents with increases of the blood pressure, potentially harmful for hypertensive patients.*

*Thus, and given the high prevalence of simultaneous use of these two therapeutic groups, it makes sense to review the risks that may arise.*

**Keywords:** *Hypertension, anti-hypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, cardiovascular pathologies.*

## Introdução

Atualmente, a população mundial encontra-se mais envelhecida do que nunca, devido a uma maior esperança média de vida, também associada a mais e melhores cuidados de saúde.

Neste contexto é essencial assegurar qualidade de vida nas fases mais tardias desta. Isto pode ser conseguido através do acompanhamento contínuo de várias patologias, nomeadamente as que cursam em simultâneo e de forma assintomática, tal como a hipertensão.

A hipertensão é uma das principais causas de morte associada a doenças cardiovasculares e é também uma das doenças que mais conduz à morbilidade precoce. O controlo adequado da PA é fundamental para prevenir as patologias para as quais constitui fator de risco major e assegurar a melhor qualidade de vida possível destes doentes. (1)

A hipertensão tem uma incidência crescente com o avançar da idade. Por sua vez, patologias com dor associada são também um problema com grande prevalência na população mais idosa, o que leva a um uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores.

Os AINEs podem ter um papel nefasto quando utilizados em simultâneo com anti-hipertensores. Podem causar aumentos na PA na ordem dos 5 a 10 mmHg, aumento este que eleva de forma considerável o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

## Hipertensão arterial

A hipertensão arterial é uma doença caracterizada pela elevada PA. É definida como um aumento na PA em que os benefícios do tratamento sejam inequivocamente superiores aos riscos inerentes ao mesmo. (1)

Tendo em conta o resultado de múltiplos ensaios clínicos aleatorizados, com controlo, são classificados como hipertensão valores de pressão arterial sistólica (PAS) superiores a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) superiores a 90 mmHg, uma vez que o tratamento de pacientes com estes valores de PA é benéfico quando comparados os riscos e benefícios do tratamento. (1)

**Tabela I:** Classificação da PA e definição de grau de hipertensão. (1)

<b>Categoria</b>	<b>Pressão arterial sistólica</b>		<b>Pressão arterial diastólica</b>
<b>Ótima</b>	<120	e	<80
<b>Normal</b>	120-129	e / ou	80-84
<b>Normal alta</b>	130-139	e / ou	85-89
<b>Grau 1</b>	140-159	e / ou	90-99
<b>Grau 2</b>	160-179	e / ou	100-109
<b>Grau 3</b>	≥180	e / ou	≥110

A hipertensão arterial é uma das doenças com maior prevalência por todo o mundo. Estima-se que 1,13 mil milhões de pessoas tenham hipertensão a nível global sendo que, só na Europa central e oriental são mais de 150 milhões as pessoas hipertensas, traduzindo-se estes dados numa prevalência global de cerca de 30% a 40% em adultos. Estes dados de prevalência são bastante uniformes por todo o globo, independentemente do nível socio-económico e do desenvolvimento do país em causa. A prevalência da hipertensão arterial aumenta com a idade, sendo superior a 60% em indivíduos com mais de 60 anos. (1)

Apesar dos grandes progressos que têm existido na compreensão da epidemiologia e do risco que está associado a esta patologia, e da certeza de que a diminuição da PA diminui substancialmente o risco de morbilidade e mortalidade precoce, o controlo dos valores de PA continua muito aquém do necessário em todo o mundo sendo que a Europa, e mais especificamente Portugal, não são exceção. (1)

Em 2015 a hipertensão arterial foi a principal causa de morte precoce, registrando-se cerca de 10 milhões de mortes em todo o mundo. A elevada PAS ( $\geq 140$  mmHg) é responsável por cerca de 70% da mortalidade e incapacidade, sendo que 4,9 milhões de pessoas morrem devido a doença cardíaca isquêmica, 2,0 milhões morrem por derrame cerebral e 1,5 milhões por acidente vascular cerebral isquêmico. Para além disto, existe evidência que relaciona a hipertensão arterial com a fibrilação atrial. A grande relação entre a elevada PA e a ocorrência de eventos potencialmente danosos para a integridade física tem sido observada em todos os grupos etários e étnicos, sendo notória a influência da PA, incluindo grandes e pequenas elevações nos seus valores. (I)

A hipertensão arterial raramente aparece isoladamente. É muito frequente a coexistência de outros problemas metabólicos como dislipidemias e intolerância à glucose, ambos também fatores de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Devido à coexistência destes fatores é extremamente importante calcular o risco cardiovascular total. (I)

É recomendado pelas guidelines europeias de prevenção da doença cardiovascular a utilização da escala SCORE, *Systematic COronary Risk Evaluation*. esta escala estima o risco da ocorrência de um primeiro evento aterosclerótico fatal num prazo de 10 anos, tendo em conta a PAS, idade, sexo, colesterol total e hábitos tabágicos. Doentes hipertensos com doença renal crónica estadio 3 a 5, diabetes *mellitus* tipo 1 ou 2, ou doença cardiovascular documentada são automaticamente considerados doentes de muito alto risco ou alto risco cardiovascular de 10 anos. (I)



**Tabela 2:** Categorias de risco cardiovascular. (1)

<b>Risco muito elevado</b>	<p>Pessoas com qualquer um dos seguintes:</p> <p>Doença cardiovascular (DCV) documentada, clínica ou inequívoca em imagens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DCV clínica</b> inclui enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronária aguda, revascularização coronária ou de outra artéria, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, aneurisma aórtico e doença arterial periférica.</li> <li>• <b>DCV documentada inequívoca em imagens</b> inclui <math>\geq 50\%</math> estenose em angiografia ou ultrassons; não inclui o aumento da espessura das camada íntima-média da carótida.</li> <li>• <b>Diabetes mellitus com dano ao órgão-alvo</b>, por exemplo, proteinúria ou com um fator de risco major como hipertensão grau 3 ou hipercolesterolemia.</li> <li>• <b>Doença crônica renal severa</b> (TFG <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• <b>SCORE <math>\geq 10\%</math></b></li> </ul>
<b>Risco elevado</b>	<p>Pessoas com qualquer um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Elevação marcada de um único fator de risco</b>, nomeadamente colesterol <math>&gt; 8</math> mmol/L (310 mg/dL), por exemplo hipercolesterolemia familiar ou hipertensão grau 3 (PA <math>\geq 180/110</math> mmHg).</li> <li>• Diabetes mellitus excetuando população jovem com diabetes mellitus tipo I e sem fatores de risco major, que podem ser consideradas em risco moderado.</li> </ul> <p><b>Hipertrofia ventricular esquerda hipertensiva</b></p> <p><b>Doença renal crônica moderada</b> (TFG=30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</p> <p><b>5% &lt; SCORE &lt; 10%</b></p>
<b>Risco moderado</b>	<p>Pessoas com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1% &lt; SCORE &lt; 5%</b></li> <li>• <b>Hipertensão grau 2</b></li> </ul>
<b>Baixo risco</b>	<p>Pessoas com:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SCORE &lt; 1%</b></li> </ul>

Como referido anteriormente, a escala SCORE estima apenas o risco de eventos cardiovasculares fatais, não incluindo os eventos não fatais. O risco total de eventos cardiovasculares, fatais e não fatais, é cerca de três vezes mais elevado nos homens e quatro vezes mais elevado nas mulheres quando comparado com o risco de eventos fatais. Com o avançar da idade esta diferença é menos acentuada uma vez que a probabilidade de um primeiro evento cardiovascular ser fatal é mais elevada. (1)

**Tabela 3:** Classificação de risco cardiovascular de acordo com os níveis de PA, fatores de risco cardiovascular e comorbilidades associadas á hipertensão. (1)

Estadio da hipertensão	Outros fatores de risco, lesão de órgãos mediado pela hipertensão, ou doença	Classificação da pressão arterial			
		Normal-Alta PAS 130-139 PAD 85-89	Grau I PAS 140-159 PAD 90-99	Grau 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Estadio I (não complicado)	Nenhum outro fator de risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco moderado	Risco elevado
	1 ou 2 fatores de risco	Baixo risco	Risco moderado	Risco moderado a elevado	Risco elevado
	≥3 fatores de risco	Risco baixo a moderado	Risco moderado a elevado	Risco elevado	Risco elevado
Estadio 2 (doença assintomática)	Lesão de órgãos mediado pela hipertensão, doença renal crónica grau 3 ou diabetes mellitus sem lesão de órgãos	Risco moderado a elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado a muito elevado
Estadio 3 (doença estabelecida)	Doença cardiovascular estabelecida, doença renal crónica grau ≥ 4 ou diabetes mellitus com lesão de órgãos	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado

É recomendado o uso de tratamento farmacológico e alteração do estilo de vida na tentativa de baixar os valores de PA em casos de hipertensão de grau 2 e 3 ou hipertensão de grau I com alto risco cardiovascular. Uma meta-análise de ensaios clínicos aleatorizados e controlados evidenciou uma diminuição significativa do risco de ocorrência de um evento cardiovascular grave quando verificada uma diminuição de 10 mmHg da PAS ou de 5 mmHg da PAD. Esta diminuição do risco cardiovascular é relevante em qualquer grau de hipertensão ou quaisquer que sejam os fatores de risco presentes. Uma outra meta-análise incluindo apenas ensaios clínicos aleatorizados e controlados em doentes com hipertensão de grau I e risco cardiovascular baixo a moderado demonstrou que uma diminuição de apenas 7 mmHg da PAS,

devido ao uso de fármacos anti-hipertensores, leva a uma redução de 34% da ocorrência de qualquer evento cardiovascular grave e de 19% de morte por outras causas. Um outro estudo, *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3*, obteve resultados muito semelhantes, apresentando assim uma redução de 27% na ocorrência de eventos cardiovasculares graves após uma redução de apenas 6 mmHg da PAS em pacientes com valores base de PA compreendidos entre 144 mmHg e 154mm Hg e risco cardiovascular moderado. (I)

Na sequência evidência, passou a ser recomendada, para além da alteração do estilo de vida, o tratamento farmacológico para a diminuição da PA em casos de hipertensão de grau I com risco cardiovascular baixo a moderado. (I)

## Anti-inflamatórios não esteróides

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são das classes de fármacos mais amplamente utilizados no tratamento e alívio de sintomas em inúmeras patologias, com eficácia bem documentada. (2)

Os AINEs têm ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica e são vastamente utilizados no controlo da dor crónica, patologias inflamatórias como a artrite reumatóide e osteoartrite, assim como na dor aguda devido a cefaleias, traumas, trauma cirúrgico ou lesões músculo-esqueléticas. (2)

O problema da utilização excessiva desta classe farmacológica encontra-se na elevada confiança muitas vezes depositada nestes fármacos devido à sua conhecida eficácia e rápido início de ação. Tudo o que os AINEs trazem de vantajoso para o arsenal terapêutico pode ser posto em causa, para além da iatrogenia que lhes é intrínseca, pela facilitação do acesso quer por prescrição quer por auto-medicação.

Consequentemente, as guidelines incluem cuidados específicos relativamente ao uso de AINEs em doentes que apresentam comorbilidades ou regime terapêutico incompatível com a sua utilização devido a um risco de toxicidade acrescido. Há evidência de que esta classe farmacológica está a ser prescrita inapropriadamente, tal como a disponibilidade de alguns destes fármacos como medicamentos *over the counter* (OTC), sem o controlo adequado, o que acaba por agravar ainda mais o problema. (3)

## Dimensão do problema

Estima-se que nos Estados Unidos foram realizadas 98 milhões de prescrições em 2012 e mais de 29 milhões de adultos confessaram serem consumidores regulares de AINEs. Em 2006 19% da população não institucionalizada, cerca de 57 milhões de pessoas, compraram pelo menos um AINEs. (2)

Um estudo levado a cabo na Suécia demonstrou que o grupo farmacológico mais comumente prescrito para o tratamento da dor músculo-esquelética foram os AINEs, contando com cerca de 79% do total das prescrições num período de 5 anos. (2)(4)

Um estudo realizado na Dinamarca levou a cabo uma análise de tendências de vinte anos na prescrição de AINEs. Este estudo começou a análise de tendências em 1996, neste ano 19,4% da população iniciou terapêutica com AINEs. Este número veio a aumentar até 2002, ano no qual a população a iniciar terapêutica com AINEs foi 22,7%. De 2002 em diante as perspectivas são mais animadoras com a implementação de novas guidelines para a prescrição de AINEs, é observada uma diminuição significativa na iniciação de terapêutica com esta classe farmacológica. Em 2017 a percentagem da população que iniciou terapêutica com AINEs baixou para 13,5. Apesar da tendência positiva, é de notar que a utilização de AINEs se mantém elevada em pacientes com contraindicações cardiovasculares. Ainda em 2017, 16,6% dos pacientes com tromboembolismo, 15,3% dos pacientes com doença cardíaca valvular e 13,8% dos pacientes com angina de peito iniciaram terapêutica com AINEs mesmo sendo contraindicado a prescrição desta classe farmacológica quando se verifica a presença destas mesmas patologias. (3)

A clínica geral foi responsável pela grande maioria das prescrições de AINEs a pacientes com doença cardiovascular entre 1996 e 2017, sendo responsável por uma percentagem de 86% a 91% dos casos. Já os serviços hospitalares foram responsáveis por 7,3% a 12%. (3)

Enquanto que na Dinamarca se faz notar uma tendência para a redução da utilização de diclofenac e coxibs, a utilização destes mantém-se consistentemente elevada nos restantes países nórdicos como Noruega, Islândia e Suécia. Estes dados revelam uma significativa diferença no impacto das recomendações internacionais entre diferentes países. (3)

Um outro estudo realizado nos países baixos revelou, através de uma colheita de dados durante mais de 10 anos, numa base de dados de cuidados primários, que 10% das prescrições de AINEs foram realizadas para pacientes com fatores de risco gastrointestinais, renais e cardiovasculares associados. É de notar que 6,8% das prescrições de AINEs realizadas foram

para pacientes com risco cardiovascular elevado. Também nos países baixos foi realizado um estudo no qual foram inquiridos 120 pacientes dos quais 30% revelaram consumir AINEs de venda livre, e 13% destes fazem parte de grupos de alto risco. Da mesma forma, um estudo realizado na Austrália revelou que 16% dos pacientes hipertensos, 15,9% dos pacientes com doença renal e 20% dos pacientes com doença cardiovascular são utilizadores de AINEs independentemente da contraindicação existente nestas patologias. (2)(5)

Ao contrário de muitos países da União Europeia, Portugal não segue a tendência de redução do consumo de AINEs. Pode ser observada uma redução clara no consumo deste grupo farmacológico, entre 2005 e 2017, na Dinamarca, República Checa, República Eslovaca, Espanha e Reino Unido. Apesar de não haver um aumento nos consumos em Portugal também não se observa uma diminuição significativa, mantendo-se um valor de dose diária definida por mil habitantes por dia na casa dos 70. Como referência temos a Dinamarca que, como referido anteriormente, apresenta uma redução significativa no consumo destes fármacos nos últimos anos. Apresenta um valor de dose diária definida de aproximadamente 35 no ano de 2017 uma diminuição significativa comparando com o valor obtido em 2015, aproximadamente 55,4. (6)

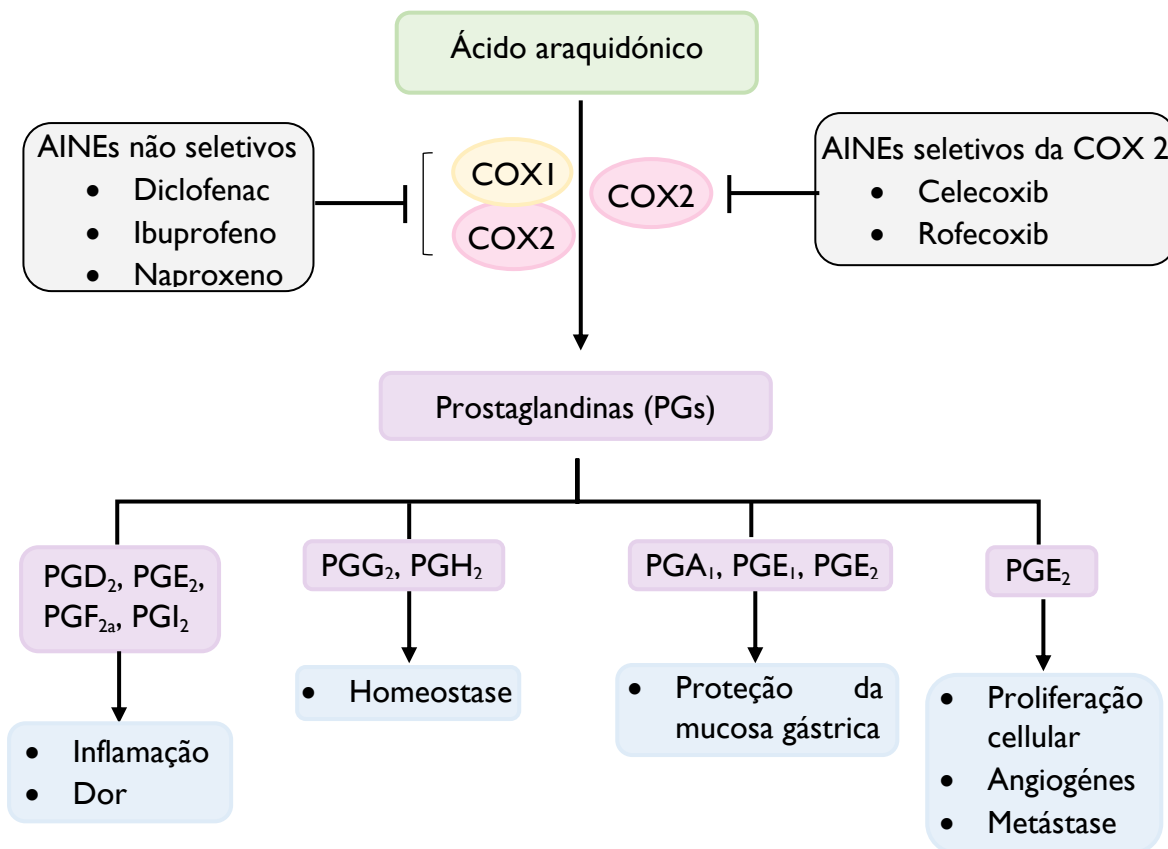
## **Mecanismo de ação**

Os AINEs exercem o seu papel inibindo as cicloxigenases 1 e 2 (COX 1 e COX2). Ambas as COX têm um importante papel na cascata do ácido araquidónico. Estas enzimas estão envolvidas na síntese da prostaglandina H<sub>2</sub>, esta é posteriormente catalisada dando origem a vários lípidos bioativos tais como tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandina D<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>, prostaglandina F<sub>2</sub> e prostaciclina. Com a inibição das COX não são produzidas estas substâncias com ação pró inflamatória e vasodilatadora e assim é conseguido o efeito terapêutico desejado dos AINEs. (6)(7)(8)

As enzimas COX estão presentes em inúmeros tecidos por todo o corpo humano. As COX1 estão presentes em plaquetas, células renais, células do miocárdio e células parietais. Regulam diversos processos tais como a agregação plaquetar, trombose, citoproteção gástrica e função renal. Por outro lado, as enzimas COX2 são expressas pelas células epiteliais e, a sua inibição leva á supressão da prostaciclina. Esta tem efeitos benéficos a nível cardiovascular uma vez que provoca vasodilatação, e inibe a agregação plaquetar. (6)(7)(8)

Os AINEs podem ser agrupados em função da sua seletividade para a COX 2. Os AINEs não seletivos atuam inibindo em simultâneo as COX tipo 1 e 2, de igual modo. Enquanto que

os AINEs seletivos inibem somente a COX 2 ou apresentam uma inibição da COX 2 mais abrangente queda COX 1. Estes últimos apresentam menos efeitos adversos ao nível gastrointestinal, mas estão associados a um maior risco cardiovascular. (2)



**Fig. I:** Mecanismo de ação dos AINE's. (6)(7)(8)

## Toxicidade associada ao uso de AINEs

A utilização por longos períodos de tempo de AINEs está associada a diversos problemas muitos dos quais causadores de morbidade precoce. Utilizadores de AINE's encontram-se ligados a uma maior taxa de hospitalização do que não utilizadores. Este facto é particularmente evidente em doentes de maior idade, acentuando-se a diferença nos valores sendo estes cada vez maiores com o aumento da idade. (2)

As reações adversas medicamentosas (RAM) podem dividir-se em dois grupos, relacionadas com o alvo terapêutico e não relacionadas. As RAM relacionadas com o alvo terapêutico são mais facilmente compreendidas e previsíveis, contudo este tipo de reações

está quase sempre ligado a todos os fármacos com o mesmo alvo terapêutico. Estas RAM relacionadas com a inibição das enzimas COX 1 e 2 são comuns para todos os AINEs. (2)(7)

O comprometimento dos mecanismos de defesa da mucosa gástrica por parte dos AINEs é uma das mais comuns reações adversas provocadas por este grupo farmacológico, e deve ser antecipada em qualquer fármaco que iniba a COX 1. Estas reações adversas gastrointestinais podem ser leves como por exemplo a existência de um desconforto, refluxo gástrico, dor ligeira, inchaço, sem aparentes lesões estruturais, porém nos casos mais graves podem causar lesões estruturais com ou sem sangramento e podem resultar na hospitalização ou mesmo morte. (2)

As enzimas COX renais, especialmente as do tipo 2 exercem um papel significativo na regulação do desempenho renal. A inibição destas enzimas pode levar à insuficiência renal. Embora na grande maioria dos casos esta alteração da função renal provocada pela inibição das COX seja completamente reversível pode provocar um evento secundário que pode ser fatal. Esta reação adversa pode ser particularmente grave quando se trata de pacientes idosos. Pode ainda ser agravada quando a utilização dos AINEs é feita em simultâneo com outros fármacos, em particular inibidores do sistema renina-angiotensina, diuréticos e alguns antibióticos. (2)

Uma das maiores preocupações associada à utilização de AINEs prende-se ao potencial risco cardiovascular acrescido que provoca em pacientes já com algum risco cardiovascular pré-existente. (1)(2)(7)(8) Como já foi referido anteriormente, a hipertensão arterial é uma condição com enorme prevalência, especialmente entre a população mais idosa. É um dos mais relevantes fatores de risco cardiovascular com alta mortalidade e morbidade associadas. (1) Os AINEs podem reduzir a eficácia da terapêutica anti hipertensora aumentando a PA para valores preocupantes em pacientes já hipertensos. (1)(2)(7)(8)



## O uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores

O uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores é uma realidade em todo o mundo está bem documentada a interação medicamentosa entre anti-hipertensores e AINES, classificada como classe C, com recomendação de monitorização da terapêutica. (8)

Estes dois grupos farmacológicos são utilizados em simultâneo em pelo menos 12 a 15% dos doentes idosos. (3) Este grupo etário, população com idade igual ou superior a 65 anos, é caracterizado por uma maior incidência não só da hipertensão como também de patologias associadas á dor. (1)(8) Nos passados 10 anos o uso de AINE's para o tratamento sintomático da dor de costas e articulações subiu de 28,5% para 41,5%, este uso por vezes descuidado desta classe farmacológica está associado a uma taxa de RAM de cerca de 25% com elevada necessidade de cuidados hospitalares. A elevada prevalência de hipertensão nesta população, cerca de 60% em indivíduos com idade superior a 60 anos, associada a uma elevada utilização dos AINE's torna este grupo etário particularmente problemático. (1)(3)(8) Um estudo realizado em Itália entre os anos de 2008 e 2011 em 511919 doentes com idade igual ou superior a 65 anos evidenciou uma prevalência de 21 a 48% do uso de AINE's. (3)

Um estudo envolvendo 2805 participantes, todos com idade superior a 65 anos, observou o uso de AINEs neste grupo e a sua influência no controlo da pressão arterial. Do total dos participantes, 26% confessaram o uso de AINEs e, destes, 12% usavam AINEs em simultâneo com agentes anti-hipertensores. A ocorrência de hipertensão foi aproximadamente 1,4 vezes mais frequente nos participantes que se encontravam a usar simultaneamente AINEs e anti-hipertensores. Concluiu-se que cerca de 29% dos sujeitos que se encontravam a usar concomitantemente AINEs e anti hipertensores os valores elevados de PA deviam-se ao uso de AINEs. Os autores deste estudo concluíram que o uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores leva a um pobre controlo da hipertensão. Este facto é ainda agravado com a idade uma vez que a população geriátrica está mais suscetível a elevações da PA devido ao uso de AINEs. Para além disso, a hipertensão e o uso de AINEs aumentam com a idade. Este efeito dos AINEs na hipertensão, mesmo sendo pequeno em muitos casos, pode significar um aumento considerável no risco de ocorrência de um evento cardiovascular potencialmente danoso ou mesmo fatal. (8)(9)

## **Influência das prostaglandinas na regulação da pressão arterial**

As prostaglandinas têm um papel fundamental na hemodinâmica renal, síntese de hormonas renais e transporte de iões. Estas fazem parte da regulação dos mecanismos hipertensivos e hipotensivos do corpo humano. Através de uma ação vasoconstritora, o tromboxano A<sub>2</sub> e a prostaglandina H<sub>2</sub> têm uma ação relevante no mecanismo hipertensivo do organismo. Por outro lado, a prostaciclina e a prostaglandina E<sub>2</sub> provocam vasodilatação sendo particularmente importantes nos mecanismos de redução da PA neutralizando o efeito hipertensivo do tromboxano A<sub>2</sub> e prostaglandina H<sub>2</sub>. A prostaglandina E<sub>2</sub> atua como antagonista um da vasopressina, provoca vasodilatação, mas eventualmente inibe a reabsorção tubular de iões cloreto e sódio no rim. A prostaciclina provoca uma diminuição da resistência vascular glomerular o que ajuda na excreção de sódio, tem também ação relaxante dos músculos lisos vasculares. As prostaglandinas inibem também a síntese de endotelina I, péptido este responsável por provocar resistência vascular periférica o que leva a um aumento na PA. As prostaglandinas têm também alguma influência na libertação de renina, o que consequentemente leva a um aumento da síntese de angiotensina 2 e aldosterona, um potente vasoconstritor e um regulador da reabsorção de água e sódio no rim respetivamente. (7)(8)(10)

Frequentemente, em pacientes hipertensos, a atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se aumentada. Nestes casos, é de extrema importância a secreção aumentada de prostaglandinas para que seja possível o equilíbrio entre vasoconstrição, provocada pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e vasodilatação provocada pelos mecanismos renais. Os AINEs, através da inibição das enzimas COX, inibem consequentemente a síntese das prostaglandinas responsáveis por esta ação compensatória. Isto provoca um desequilíbrio com predominância de agentes vasoconstritores e uma inevitável subida da pressão sanguínea. (8)(10)(11)

O mecanismo através do qual os AINEs influenciam a PA não é completamente claro. Porem parece estar ligado á inibição das enzimas COX e subsequente inibição da síntese das prostaglandinas. (7)(8)(10)

O uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores pode levar á existência de problemas no controlo da PA, já por si difícil de alcançar como referido anteriormente. Quando usados em simultâneo, os AINEs e os agentes anti-hipertensores podem provocar aumentos da PA

até aproximadamente 5 mmHg. É de notar, tal como já foi referido anteriormente, um aumento de aproximadamente 5 mmHg da PAD pode resultar maior risco de ocorrência de um acidente vascular cerebral, 67% aproximadamente, e 15% mais do risco de desenvolver doença cardíaca coronária. (8)

Diferentes classes de fármacos anti-hipertensores são afetadas de maneira diferente pelos AINEs. É aparente uma diminuição significativa do efeito anti-hipertensor de fármacos tais como os diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. (8,12) Por outro lado, os bloqueadores dos canais de cálcio não parecem sofrer de qualquer redução do efeito terapêutico. Aparentemente, a amplitude da interação entre os AINEs e os fármacos anti-hipertensores está relacionada com a importância do papel das prostaglandinas no mecanismo de ação do fármaco utilizado no tratamento da hipertensão. A influência que os AINEs têm na inibição da síntese das prostaglandinas pode limitar a capacidade de regulação da PA que estas apresentam. (8)

### **Diuréticos**

Os diuréticos são um grupo de fármacos que exerce o seu efeito anti-hipertensor através da redução do volume de água extracelular e diminuição da resistência periférica total. Os AINEs provocam uma redução no efeito terapêutico dos diuréticos através da inibição da síntese das prostaglandinas. Isto acontece uma vez que a atividade das prostaglandinas no rim aumenta o efeito dos diuréticos. Vários estudos investigaram o uso de AINEs e diuréticos em simultâneo e provaram esta redução do efeito anti-hipertensor deste grupo farmacológico. (8)

### **Bloqueadores beta-adrenérgicos**

O mecanismo segundo o qual os bloqueadores beta-adrenérgicos exercem o seu efeito na PA não é completamente compreendido. Podem estar envolvidos em vários mecanismos tais como: redução do output cardíaco, ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona, diminuição da resistência vascular periférica e redução do volume de plasma. Da mesma forma, o mecanismo da interação com os AINEs também não é completamente conhecido. Segundo uma meta-análise a redução do efeito terapêutico provocado pelo uso simultâneo com AINEs pode ainda ser mais extenso do que no caso dos diuréticos. (8)

### **Inibidores da enzima de conversão da angiotensina**

Este grupo farmacológico consegue, através da inibição da síntese de aldosterona e angiotensina 2, induzir vasodilatação e assim, diminuir de forma muito eficiente a PA. A bradicinina é um potente vasodilatador que vai aumentar o efeito anti-hipertensivo dos

inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA). A bradicinina estimula também a libertação de prostaglandinas que têm um papel de grande importância na vasodilatação. Esta ação vasodilatadora da bradicinina é crucial para que os iECA exerçam o efeito desejado na PA. A inibição da síntese de prostaglandinas por parte dos AINEs vai reduzir significativamente o efeito anti-hipertensivo dos iECA. (8)

### **Antagonistas do recetor da angiotensina II**

Os antagonistas do recetor da angiotensina (ARA) levam a uma redução da PA através da vasodilatação, reabsorção de sal e diminuição da produção de aldosterona. Este efeito é conseguido através do bloqueio do recetor tipo I da angiotensina II. O facto de apenas os recetores tipo I serem bloqueados e não o tipo 2 pode ter um importante papel na regulação da PA. Uma vez que não estão bloqueados os recetores de tipo 2 levam á libertação de bradicinina e óxido nítrico, substâncias que causam vasodilatação. Os AINEs ao inibirem a síntese de prostaglandinas influenciam a ação dos ARA da mesma forma que influenciam os iECA. (8)

### **Bloqueadores da entrada de cálcio**

Os bloqueadores da entrada de cálcio (BEC) exercem o seu efeito anti-hipertensor através da dilatação de arteríolas, efeito conseguido através da inibição dos canais de cálcio de alta voltagem tipo L no musculo liso. Este grupo farmacológico aparentemente não é afetado pelo uso simultâneo de AINEs. Isto pode dever-se ao facto de as prostaglandinas não exercerem nenhum papel significativo na ação anti-hipertensora destes BEC. (8)

## **Evidência disponível dos efeitos deletérios deste tipo de interações medicamentosas**

No intuito de identificar o impacto clínico desta interação, realizei uma revisão narrativa de meta-análises, tal como descrito na Tabela 4 e de vários estudos sobre os efeitos deletérios que os AINE's podem ter sobre alguns fármacos anti-hipertensores, tal como descrito nas Tabelas 5.

Na Tabela 6 estão descritos 3 estudos que permitem distinguir o efeito negativo desta interação entre dois grupos farmacológicos, os iECA, que apresentam uma redução significativa do seu efeito anti-hipertensor e os BEC, que por outro lado, não apresentam alterações tão significativas do seu efeito terapêutico.

**Tabela 4:** Meta-análises relativas ao uso concomitante de AINE's e anti-hipertensores e a resultante variação da PA. (13)(14)(15)

	<i>“A meta-analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressure”</i>	<i>“Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure?”</i>	<i>“Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure.”</i>
<b>População em estudo</b>	Incluídos 54 estudos com um total de 1324 doentes, dos quais 92% com hipertensão, com uma média de idades de 46 anos.	Incluídos 38 estudos aleatorizados e controlados e 12 estudos sem controlo de placebo. No total participaram 771 doentes com idade média de 47,5 anos.	Incluídos 19 estudos aleatorizados e controlados com um total de 45451 participantes.
<b>Tratamento</b>	Placebo vs. aspirina vs. ibuprofeno vs. indometacina vs. naproxeno vs. piroxican vs. sulindac	Aspirina vs. ibuprofeno vs. flurbiprofeno vs. indometacina vs. naproxeno vs. piroxican vs. sulindac	Placebo vs. Celecoxib vs. Rofecoxib
<b>Resultados</b>	Resultados relativamente ao placebo: <b>Aspirina</b> – Aumento médio da PA de 0,83 mmHg; <b>Ibuprofeno</b> – Aumento médio da PA de 1,76 mmHg; <b>Indometacina</b> – Aumento médio da pressão arterial de 6,18 mmHg; <b>Naproxeno</b> – Aumento médio da pressão arterial de 6,33 mmHg; <b>Piroxican</b> – Aumento médio da PA de 3,08 mmHg; <b>Sulindac</b> – Diminuição média da PA de 2,43 mmHg.	Os <b>AINE's</b> , em média, levaram a um aumento de aproximadamente 5 mmHg da PA.	<b>Celecoxib</b> – Observou-se um aumento de 2,60 mmHg da PAS quando comparado com o placebo; <b>Rofecoxib</b> – Observou-se um aumento de 5,66 mmHg da PAS quando comparado com o placebo.
<b>Observações</b>	Todos os AINE's em estudo diminuíram a eficácia da terapêutica anti-hipertensora sendo que o grupo medicado com naproxeno e o grupo medicado com indometacina foram aqueles onde se observou uma maior discrepância quando comparados os resultados com o grupo placebo.		Quando comparados os resultados do celecoxib e rofecoxib com um AINE não seletivo, observou-se um aumento de apenas 0,14 mmHg no caso do celecoxib e de 3,32 mmHg no caso do rofecoxib.
<b>Referência</b>	(13)	(14)	(15)

**Tabela 5:** Estudos realizados sobre a influência dos AINE's no efeito terapêutico dos anti-hipertensores. (16)(17)(18)

	<i>“Effect of Indomethacin on Blood Pressure Lowering by Captopril and Losartan in Hypertensive Patients.”</i>	<i>“Interaction between antihypertensives and nsoids in primary care: a controlled trial.”</i>	<i>“Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors.”</i>
<b>População em estudo</b>	281 Participantes, dos quais 140 medicados com losartan e 141 com captopril.	88 participantes com idade superior a 55 anos. Destes 39 foram colocados num grupo controlo.	178 participantes com uma média de idades de 53 anos.
<b>Tratamento</b>	- Indometacina.	- Lisinopril e hidroclorotiazida - Amlodipina - Lisinopril e hidroclorotiazida + ibuprofeno - Lisinopril e hidroclorotiazida + piroxican - Amlodipini + ibuprofeno - Amlodipina + piroxican	-Placebo vs. celecoxib
<b>Resultados</b>	Resultados após o início de terapêutica com indometacina: - <b>Captopril</b> – Aumento de 4,6 mm Hg da PAS e de 2,7 mmHg da PAD - <b>Losartan</b> – Aumento de 3,8 mmHg da PAS e de 2,2 da PAD	- <b>Lisinopril e hidroclorotiazida + ibuprofeno</b> – Aumento de 11,2 mmHg da PAS - <b>Lisinopril e hidroclorotiazida + piroxican</b> – Aumento de 14,4 mmHg da PAS - <b>Amlodipina + ibuprofeno</b> – Aumento de 2,4 mmHg da PAS - <b>Amlodipina + piroxican</b> – aumento de 1,7 mmHg da PAS	<b>Celecoxib</b> – Comparativamente com o grupo placebo, observou-se um aumento da PAS de 2,6 mm Hg e da PAD de 1,5 mmHg.
<b>Observações</b>		Quando comparados os resultados obtidos nos diferentes grupos de anti-hipertensores observou-se uma menor influencia no efeito terapêutico da amlodipina.	
<b>Referência</b>	(16)	(17)	(18)

**Tabela 6:** Suscetibilidade a interações medicamentosas com AINE's por parte de dois grupos farmacológicos de anti-hipertensores, iECA e BEC. (19)(20)(21)

	<i>“Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects os enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients.”</i>	<i>“Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. Journal of Hypertension”</i>	<i>“The Effect of Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs on Blood Pressure in Patients Treated With Different Antihypertensive Drugs.”</i>
<b>População em estudo</b>	18 participantes aleatoriamente distribuídos por dois grupos	27 participantes aleatoriamente divididos em dois grupos.	50 participantes aleatoriamente divididos em dois grupos.
<b>Tratamento</b>	- Enalapril + indometacina - Nifedipina + indometacina	-Enalapril + indometacina - Felodipina + indometacina	- Amlodipina + indometacina - Enalapril + Indometacina
<b>Resultados</b>	- <b>Enalapril + indometacina</b> – Aumento de 6,8 mmHg da PA - <b>Nifedipina + indometacina</b> – Aumento de 0,3 mmHg da PA	- <b>Enalapril + indometacina</b> – Aumento de 10,3 mmHg da PA - <b>Nifedipina + felodipina</b> – Aumento de 1,3 mmHg da PA	- <b>Amlodipina + indometacina</b> – Aumento de 1,1 mmHg da PA - <b>Enalapril + Indometacina</b> – Aumento de 11,7 mmHg da PA
<b>Observações</b>	Observou-se um aumento significativo da pressão arterial quando utilizado o enalapril. Por outro lado, os valores da PA após uso de indometacina nos pacientes medicados com nifedipina não sofreram alterações significativas.	Observou-se um aumento significativo da pressão arterial quando utilizado o enalapril. Por outro lado, os valores da PA após uso de indometacina nos pacientes medicados com felodipina sofreram um aumento significativamente mais baixo.	Observou-se um aumento significativo da pressão arterial quando utilizado o enalapril. Por outro lado, os valores da PA após uso de indometacina nos pacientes medicados com amlodipina sofreram um aumento significativamente mais baixo.
<b>Referência</b>	(19)	(20)	(21)



## Limitações

Apesar da globalidade indiscutível deste problema são poucos os estudos realizados, pouco o tempo de duração de muitos destes estudos e apenas uma pequena parte população afetada por este problema foi tida em conta nestes estudos. É indiscutível a gravidade e mesmo mortalidade da hipertensão não controlada. Estima-se que 70% da mortalidade e morbidade se devam a esta patologia, sendo que, em 2015 foi mesmo considerado o principal fator de morte precoce contando com cerca de 10 milhões de mortes. É muito difícil saber quantas destas tiveram como causa uma hipertensão descontrolada devido ao uso de AINEs. Devido à possível gravidade do problema é fundamental a realização de mais estudos e adotar medidas preventivas uma vez que é certa a existência desta interação e potencialmente danosa em muitos casos.

## Conclusão

Os problemas associados a uma PA com um controlo paupérrimo são bem conhecidos e estão a ser realizados esforços por todo o mundo com o objetivo de melhorar este problema. Para isto é fundamental um regime terapêutico adequado com eficácia a 100% dos fármacos utilizados.

Contudo o uso concomitante de AINEs e anti-hipertensores continua a ser praticado pelos pacientes. Quer por erros de prescrição ou devido ao fácil acesso a alguns medicamentos desta classe farmacológica vendidos em regime OTC. O que pode levar a reduções significativas do efeito terapêutico dos fármacos anti-hipertensores.

Como evidenciado nos estudos apresentados anteriormente nem todos os AINEs apresentam a mesma dimensão de interação, e nem todos os anti-hipertensores são afetados da mesma forma. Porém é uma interação recorrente quando usados estes dois grupos farmacológicos em simultâneo podendo afetar de forma muito significativa a probabilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares potencialmente fatais.

Por vezes não há alternativas terapêuticas sendo mesmo necessário recorrer aos AINEs, porém podem ser feitas escolhas dentro deste grupo farmacológico que levam a grandes diferenças no resultado final do controlo da PA.

É necessário muito cuidado na prescrição por parte dos médicos e na hora de ceder por parte do farmacêutico. A escolha de fármacos que tenham demonstrado reduzido ou nulo efeito negativo no controlo da PA é fundamental para continuar o caminho que tem vindo a ser feito com vista a aumentar a taxa de controlo da PA nos doentes hipertensos.

## Bibliografia

1. Esh H, Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of. (2018). 3021–3104 p.
2. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities : management and mitigation of risks and adverse effects. (2014);1159–72.
3. Schmidt M, Hospital R, Jutland W, Pharmacology C. Prescriber responsibility , predictors for initiation , and 20-year trends in use of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular contraindications : a nationwide cohort study. (2020);28(limit 250).
4. Turan I, Jakobsson J. Musculoskeletal pain : prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004 – 2008 – a retrospective patient record review. (2010);131–5.
5. Adams RJ, Appleton SL, Gill TK, Taylor AW, Wilson DH, Hill CL. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community -a population-based study. BMC Family Practice. (2011);12(1):70. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/70>
6. Schjerning A, Mcgettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. Nature Reviews Cardiology. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
7. Grosser T, Ricciotti E, Fitzgerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-In fl ammatory Drugs. Trends in Pharmacological Sciences. 2017;xx:1–16. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.\(2017\).05.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.(2017).05.008)
8. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The Impact of Combination of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Hypertensive Agents on Blood Pressure. Wroclaw Medical University. Adv Clin Exp Med (2014), 23, 6, 993-1000, ISSN 1899-5276.
9. Health P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly : a community-based cross-sectional study. 2010;(1993):455–9.
10. Aneja A, Farkouh ME. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs : driven by blood

pressure , or edema ? (2008);53–66.

11. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. (2017).
12. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. *European Journal of Pharmacology*. 2015;763:15–22. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.\(2015\).06.027](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.(2015).06.027)
13. Pope J, Anderson J, Felson D. A meta-analysis of the Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Blood Pressure. *Arch Intern Med*. (1993);153:477-484.
14. Johnson AG, Nguyen T V, Day RO. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure ? (1994);289–300.
15. Investigation O. Meta-analysis of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Their Effects on Blood Pressure. (2015);165.
16. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, et al. Effect of Indomethacin on Blood Pressure Lowering by Captopril and Losartan in Hypertensive Patients. (2000).
17. Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and nsaid in primary care: a controlled trial. (2008);15(3):372–82.
18. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of Celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors. (2002).
19. Polónia J, Boaventura I, Gama G, Camões I, Bernardo F, Andrade P, Nunes J, Brandão F, Cerqueira-Gomes M. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *Journal of Hypertension* (1995), 13:925-931.
20. Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *Journal of Hypertension* (1993), 11 (suppl 5):S338-339.
21. Morgan T, Anderson A. The Effect of Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs on Blood Pressure in Patients Treated With Different Antihypertensive Drugs. (2003);V(1):53–7.