

# IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO USO DE AINES EM PACIENTES HIPERTENSOS: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA ODONTOLOGIA

## CLINICAL IMPLICATIONS OF NSAIDS USE IN HYPERTENSIVE PATIENTS: DRUGS INTERACTIONS IN DENTISTRY

Iago Torres Cortês de Sousa<sup>1</sup>, Aylla Mesquita Pestana<sup>1</sup>, Marcio Antonio Rodrigues Araujo<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Abordar as interações medicamentosas de interesse para a Odontologia entre os fármacos anti-hipertensivos (AH), mais utilizados pelos pacientes, e os medicamentos mais prescritos pelos alunos e profissionais, os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs). **Método:** Foi realizado um levantamento em 620 fichas de prontuários de pacientes atendidos nas clínicas do curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão, no período de 2013 a 2017. Os dados obtidos foram tabulados e submetidos à análise estatística descritiva. **Resultados:** A classe de fármacos mais utilizada pelos pacientes com alterações sistêmicas foi a dos anti-hipertensivos (AH) (61,9%), sendo os mais usados a losartana (49,1%), captopril (19,29%), hidroclorotiazida (14,03%), atenolol (10,52%), anlodipina (8,77%) e enalapril (8,77%). Dentre os medicamentos mais prescritos pelos alunos e profissionais estavam os AINEs, como o paracetamol (78,28%), ibuprofeno (26,84%), dipirona (24,49%), nimesulida (13,42%) e diclofenaco (3,35%). **Conclusão:** O mecanismo de interação entre essas duas classes de medicamentos é do tipo farmacodinâmico de efeito, podendo reduzir a resposta anti-hipertensiva dos fármacos. Acredita-se estar relacionada principalmente à inibição das prostaglandinas renais pelos AINEs. Entretanto, o uso a curto prazo (3-5 dias) não oferece riscos significativos aos pacientes com Hipertensão Arterial controlada.

**Descritores:** Interações de Medicamentos; Anti-inflamatórios; Anti-hipertensivos; Farmacologia; Odontologia.

### ABSTRACT

**Objetives:** Approach the drug interactions that matter to Dentistry between the antihypertensive medicines (AH), more used by patients, and the drugs that are more prescribed by the Dentistry, the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Method:** It was realized a survey study in 620 medical records of patients who were assisted in the University of Maranhão Dentistry School's dental offices, in the period from 2013 to 2017. The data were tabulated and submitted to descriptive statistical analysis. **Results:** The class of drugs more used by patients with systemic alterations was the antihypertensive medicines (AH) (61,9%), being more used the losartan (49,1%), captopril (19,29%), hidroclorotiazide (14,03%), atenolol (10,52%), anlodipine (8,77%) and enalapril (8,77%). Among the more prescribed by students and professionals were the NSAIDs, like acetaminofeno (78,28%), ibuprofen (26,84%), metamizol (24,49%), nimesulide (13,42%) and diclofenac (3,35%). **Conclusion:** The mechanism of interaction between these two classes of medicines is of the pharmacodynamic effect type, which may reduce the antihypertensive response of the drugs. It is believed to be mainly related to the inhibition of renal prostaglandins by NSAIDs. However, short-term use (3-5 days) does not offer significant risks to patients with controlled hypertension.

**Keywords:** Drug Interactions; Anti-inflammatory agents; Antihypertensive agents; Pharmacology; Dentistry.

### INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IM) constituem uma série de eventos clínicos em que o efeito de um medicamento pode ser alterado pela presença de outro fármaco, de alimento, de

bebida ou de algum agente químico. São interferências que podem resultar em aumento ou diminuição do efeito esperado, ou ainda no surgimento de efeitos indesejados, constituindo a principal causa de problemas relacionados a medicamentos.<sup>1</sup>

1. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (FOP-Unicamp), Piracicaba, SP, Brasil.

2. Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

Correspondência: Iago Torres Cortês de Sousa. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Av. Limeira 901, Bairro Areião, Piracicaba, SP, Brasil. iagocortes20@gmail.com

O cirurgião-dentista (CD), sendo o segundo profissional que mais prescreve medicamentos na sua prática clínica diária, deve sempre considerar a possibilidade de interações entre os medicamentos prescritos na clínica odontológica e algum outro medicamento que o paciente esteja fazendo uso devido a alguma condição sistêmica presente, o que tem sido cada vez mais comum na atualidade, em virtude do número crescente das diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) associadas ao envelhecimento, e que vêm sendo melhor controladas por medicamentos específicos, fazendo com que a população viva mais tempo e o número de pacientes idosos no consultório odontológico seja cada vez maior.<sup>2,3</sup>

Dentre as DCNT mais relevantes estão as Doenças Cardiovasculares (DCV), sendo a Hipertensão Arterial (HA) a mais prevalente em nossa população.<sup>4</sup> No Brasil, a HA atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, sendo que somente 30% têm a pressão arterial (PA) sob controle.<sup>5</sup> Ainda, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2013) uma proporção de 21,4% de indivíduos com 18 anos ou mais apresentam HA, o que corresponde a 31,3 milhões de pessoas.<sup>2</sup>

Neste estudo, nós identificamos a prevalência de pacientes em uso de AH, os medicamentos mais utilizados pelos pacientes, e Anti-inflamatórios Não esteroidais (AINEs), mais prescritos pelo Cirurgião-Dentista, e discorremos sobre as interações medicamentosas de interesse clínico para a Odontologia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Seleção da Amostra

Foi realizado um levantamento em 620 fichas de prontuários de pacientes atendidos nas clínicas do curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão, no período de 2013 a 2017, sob aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (nº 2.213.035). As fichas foram analisadas procurando-se identificar os medicamentos mais utilizados pelos pacientes de acordo com a condição clínica sistêmica apresentada por eles e os medicamentos mais prescritos na clínica odontológica, sendo estes analisados através da prescrição anexada ao prontuário do paciente, visando, dessa forma, considerar a possibilidade de haver interações medicamentosas que sejam relevantes para o conhecimento do CD na aplicação da terapêutica.

Das 620 fichas, 126 foram excluídas da amostra por estarem incompletas, não apresentando as informações necessárias, e 44 fichas foram descartadas porque, embora estivessem adequadamente preenchidas, não continham informações sobre as variáveis-alvo pretendidas nesta pesquisa, ficando assim a amostra contendo informações de 450 prontuários.

### Tabulação e Análise dos dados

Os dados obtidos foram tabulados utilizando o programa Microsoft Office Excel 2016 e submetidos a análise estatística descritiva utilizando o programa Epi Info 7, um pacote de ferramentas interoperacionais de software de domínio público projetado para análise de dados estatísticos, elaboração de gráficos e mapas epidemiológicos em saúde pública, da empresa "Center for Disease Control and Prevention", sediada em Clifton Road Atlanta, Geórgia, EUA.

## RESULTADOS

Dos 450 prontuários, 262 (58,22%) não apresentaram nenhuma alteração de saúde, em 179 (39,78%) foram observadas alterações sistêmicas (AS) e em 9 (2%) não havia informação sobre a presença ou não de alteração. A distribuição das principais AS encontradas neste estudo estão apresentadas na Figura 1.

Dos 179 pacientes com AS de saúde, apenas 92 (51,40%) relataram estar em tratamento médico medicamentoso, 85 (47,49%) informaram não estar em tratamento e 2 (1,12%) não souberam dizer ou essa informação não estava anotada na ficha.

Dos medicamentos usados pelos pacientes que estavam em tratamento, os Anti-hipertensivos (AH) representaram 61,9% do total. A distribuição das classes de medicamentos usados pelos pacientes está representada na Figura 2. Dentre os AH utilizados, os principais estão descritos na Figura 3.

Com relação à prescrição medicamentosa, apenas 298 (66,22%) prontuários possuíam a prescrição anexada. Os medicamentos mais prescritos foram os AINEs e se distribuíram da forma apresentada na Figura 4.

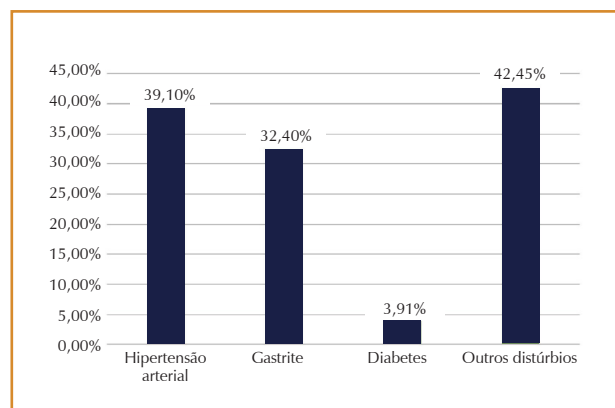


Figura 1. Principais alterações sistêmicas encontradas nos prontuários avaliados. (n = 179). A principal alteração de saúde foi a Hipertensão Arterial, seguida de alterações gástricas e diabetes. Outros distúrbios também foram observados, como anemias, asma e alterações nos níveis de colesterol.

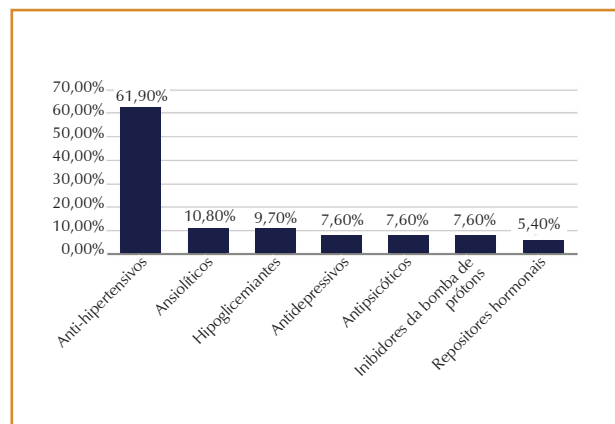


Figura 2. Distribuição das classes dos medicamentos usados pelos pacientes em tratamento médico diagnosticado expressos em porcentagem (%). (N = 92).

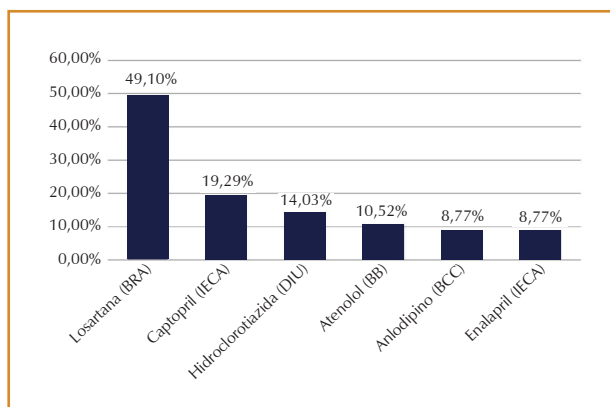


Figura 3. Principais AH em uso pelos pacientes, segundo registros nos prontuários. Legenda: BRA= Bloqueador dos receptores A1 da Angiotensina II; IECA= Inibidor da enzima convertora de angiotensina; DIU= Diurético; BB= betabloqueador; BCC= Bloqueador dos canais de cálcio.

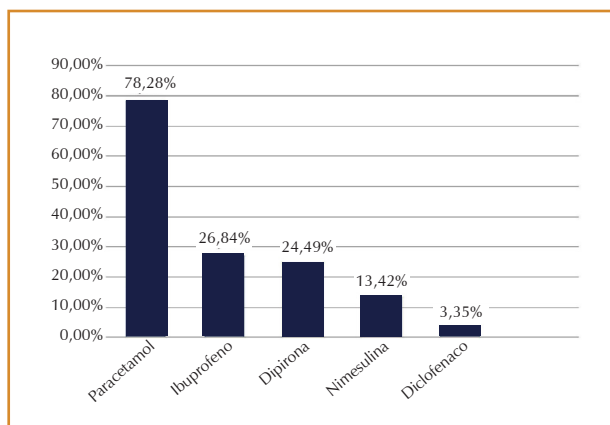


Figura 4. Principais medicamentos prescritos pelos estudantes observados nos prontuários. (N=298).

## DISCUSSÃO

A frequência de uso de determinados medicamentos, não só aqueles utilizados pelos pacientes mas também os prescritos pelo Cirurgião-Dentista (CD), é o foco deste estudo que procura observar a possibilidade de interações medicamentosas (IM) de interesse clínico e científico.

As IM podem ocorrer de forma individual de acordo com o princípio ativo prescrito ou também em relação às classes de medicamentos, estando associadas, neste caso, aos mecanismos de ação e mesmo aos processos farmacocinéticos os quais os fármacos sofrem após sua administração.

Neste estudo foi observado que os anti-hipertensivos representam a classe de medicamentos mais utilizadas pelos pacientes atendidos, bem como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) o grupo mais prescrito pelos estudantes e profissionais do curso de Odontologia da UFMA.

A principal influência da utilização dos AINEs em pacientes que fazem uso de medicações hipotensoras se dá no seu efeito sobre as prostaglandinas (PGs) renais.<sup>6</sup> De modo geral, as PGs são importantes na proteção da mucosa gástrica, na modulação da dilatação vascular renal e sistêmica, na secreção

tubular de sódio e água, na neurotransmissão adrenérgica e no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).<sup>7,8</sup> Dessa forma, todos os AINEs, ao inibirem o efeito dessas PGs, podem interferir na terapia anti-hipertensiva.<sup>9</sup>

### O paracetamol

O paracetamol (acetaminofeno), medicamento mais prescrito observado neste estudo e também o fármaco mais utilizado no mundo, com registro de uso para tratar dor aguda e crônica,<sup>10</sup> tem seu modo de ação ainda considerado incerto. Acredita-se que inibe a Ciclooxigenase 1 (COX-1) e Ciclooxigenase 2 (COX-2) de forma particularmente similar aos inibidores seletivos da COX-2, evidenciada pela sua fraca atividade antiplaquetária e boa tolerância gastrointestinal. Entretanto, foi relatado que o paracetamol não age sobre o metabolismo do ácido araquidônico a nível periférico e dessa forma não desempenha sua função terapêutica a partir da inibição da síntese de PGs do mesmo modo que os outros AINEs.<sup>11</sup> Assim, seu efeito analgésico ocorre a partir de uma ação direta no Sistema Nervoso Central (SNC), pela ativação de vias serotoninérgicas descendentes<sup>12</sup> e na ativação indireta de receptores endocanabinóide 1 (CB1) pela inibição das COXs cerebrais responsáveis pelo metabolismo dos endocanabinóides (CB1), um complexo sistema de neurotransmissores relacionados a dor, hipertermia, balanço energético e alterações emocionais.<sup>13</sup>

Em relação à influência do paracetamol na terapia anti-hipertensiva, não há evidências de que haja um aumento sustentado da PA causado pelo uso do paracetamol em pacientes com hipertensão tratada. Entretanto, um pequeno aumento (~ 4mmHg) na PA sistólica mostra um grau de dose-dependência por seu uso a longo prazo.<sup>14</sup> Contudo, a curto prazo, os riscos de alterações são extremamente baixos,<sup>10</sup> como se observa na duração de uso na prescrição em odontologia que clinicamente não ultrapassa 5 dias de uso.

Tal efeito pode ser atribuído ao próprio mecanismo de ação do paracetamol que parece não interferir no organismo a nível periférico, e sim central, tendo pouca ou nenhuma influência, por exemplo, na produção de PGs renais associadas à elevação ou redução da pressão arterial.

No levantamento aqui realizado, o paracetamol foi prescrito a 17 pacientes hipertensos em tratamento medicamentoso. Acredita-se não haver riscos significativos, como mostra a literatura, principalmente em virtude de sua prescrição a curto prazo, geralmente 3 dias de uso, sendo, portanto, um fármaco seguro para a maioria dos pacientes.

### Ibuprofeno, diclofenaco e nimesulida

Outros AINEs, como ibuprofeno, exercem influência sobre a PA justamente por inibir a síntese das PGs renais,<sup>15</sup> promovendo vasoconstrição renal e consequentemente redução da perfusão e função renal, retendo dessa forma o sódio,<sup>16</sup> o que interfere no controle da PA. Além disso, os AINEs podem causar a elevação da aldosterona no soro, o que leva também à retenção de sódio e à hipertensão.<sup>17</sup>

Ainda, uma causa do antagonismo farmacodinâmico entre AINEs e AH se dá em virtude de que a inibição das PGs renais induz a produção de fatores como a vasopressina e a endotelina-1 vasoconstritora. Isto também resulta na retenção da água, conduzindo desse modo a um aumento do volume total de sangue e causando alteração na pressão sistólica e diastólica.<sup>9,18,19</sup>

As PGs medeiam efeitos diuréticos e natriuréticos e antagonizam a ação da vasopressina,<sup>20</sup> um hormônio com efeito anti-diurético e vasoconstritor, responsável pela elevação da PA.<sup>21</sup> As PGs geradas nos glomérulos contribuem para manter a taxa de filtração glomerular, constituindo um mecanismo autorregulador em presença da diminuição da perfusão renal, como na insuficiência cardíaca e em condições de hipovolemia.<sup>20</sup> A endotelina 1, por sua vez, também é um potente vasoconstritor e modulador do tônus vascular.<sup>22</sup>

A prescrição de AINEs, incluindo o Ibuprofeno, está associada a pequenas, porém estatisticamente significativas, elevações na pressão sanguínea. É provável que as interações descritas para o Ibuprofeno se apliquem também aos outros AINEs, como a nimesulida e o diclofenaco, uma vez que partilham o mesmo mecanismo de ação e até diversas propriedades farmacológicas, com a exceção do seu grau de afinidade para a COX-1 e COX-2.<sup>23</sup>

Por outro lado, as interações com os AINEs também podem se processar de diferentes maneiras de acordo com o grupo de medicamento anti-hipertensivo que o paciente faça uso, pois cada grupo varia em seu mecanismo de ação.

### **Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II (BRA) e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)**

Os fármacos Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II (BRA), como a losartana, bem como os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), como o captopril e o enalapril, agem sobre o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) impedindo sua ação vasoconstritora.<sup>24</sup> Ainda, os IECA, agem sobre os rins aumentando o fluxo plasmático renal, reduzindo a pressão intraglomerular e mantendo a filtração glomerular, além de estarem relacionadas ao aumento de prostaglandinas vasodilatadoras. Os BRA são responsáveis por produzir vasodilatação ao interferirem no SRAA e reduzirem a produção de angiotensina II e aldosterona, além de produzir aumento discreto na eliminação de sódio e outros íons.<sup>25</sup> O SRAA participa de funções regulatórias corporais promovendo vasoconstricção, retenção de sódio e água, estimulação do sistema nervoso simpático, resultando em um aumento do tônus vascular.<sup>20</sup>

Sendo assim, os AINEs, ao interferirem nos mecanismos de vasodilatação renal e produção de PGs, podem inibir o efeito vasodilatador e natriurético dos BRAs e comprometer a ação dos IECA tanto diretamente, a partir da inibição da síntese de PGs, quanto indiretamente, ao interferir nas PGs vasodilatadoras produzidas pelos IECA.<sup>25</sup>

Assim, pode-se inferir que a influência dos AINEs sob esse sistema, reduzindo a produção de prostaglandinas e todos seus efeitos vasodilatadores, seja a explicação para tal interação, visto que o mecanismo de ação dos BRA e IECA estão diretamente relacionados ao SRAA.

### **Betabloqueadores (BB)**

Em relação aos fármacos betabloqueadores (BBs), estes podem reduzir a PA por vários mecanismos incluindo o aumento das PGs circulantes, podendo ter seu efeito inibido através do bloqueio da síntese de PGs induzida pelos AINEs.<sup>26</sup> Ainda, um mecanismo proposto sobre a influência dos AINEs na medicação betabloqueadora é que eles, ao inibirem as PGs renais

poderiam aumentar a sensibilidade do organismo para o efeito vasoconstritor do Sistema Nervoso Simpático, enquanto que a ação betabloqueadora, ao inibir os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentaria a sensibilidade dos receptores  $\alpha$  à influência simpática relacionada à vasoconstricção, resultando na supressão do efeito anti-hipertensivo dos BBs.<sup>27</sup> Além disso, os BBs podem reduzir a taxa de filtração glomerular o que, a longo prazo, pode aumentar a sensibilidade frente aos aumentos da PA provocados pelos AINEs,<sup>28</sup> uma vez que seu uso também tem sido associado ao aumento de PGs circulantes influentes na neurotransmissão adrenérgica.<sup>15</sup> Contudo, o mecanismo de ação dos BBs, bem como as interações com os AINEs, ainda não está bem esclarecido.

### **Diuréticos (DIU)**

Os diuréticos (DIU), por sua vez, agem principalmente devido a sua ação natriurética, eliminando sódio e cloretos, reduzindo assim o volume de líquido extracelular.<sup>24</sup> Devido aos mecanismos osmóticos, a água acompanha a excreção do sódio, reduzindo o volume circulante e consequentemente a PA. Dessa forma, AINEs podem também interferir na ação dos diuréticos, pois podem reduzir a eficácia na secreção de sódio, provocando um aumento na PA e afetar a atividade da renina plasmática, a qual controla o SRAA.<sup>29</sup>

Ainda, em relação à hidroclorotiazida foi relatada interação com AINEs (ibuprofeno e diclofenaco) resultando em aumento do efeito destes. A interação não é clara, mas acredita-se ocorrer competição dos fármacos na depuração tubular.<sup>30</sup> Ainda, a terapia combinada dos AINEs e diuréticos tiazídicos, ou também IECA pode causar alteração da função renal, desequilíbrio eletrolítico, além de afetar a eficácia da terapia anti-hipertensiva.<sup>31</sup>

### **Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC)**

Os Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC) agem causando vasodilatação e redução da PA ao interferirem significativamente na geração de impulsos elétricos nos nodos Sinotriais e Atrioventriculares das células do coração e no processo de contração da musculatura lisa, ao interagir com os mecanismos de controle da passagem de cálcio impedindo a abertura dos canais e reduzindo a entrada destes.<sup>32,33</sup>

Não está claro o mecanismo pelo qual os AINEs interferem nos BCC. Alguns pesquisadores afirmam não haver influência ou interação entre os AINEs e os BCC, visto que estes não dependem das prostaglandinas renais para seu mecanismo de ação,<sup>15</sup> porém estudos demonstraram haver influência na PA de pacientes que utilizavam BCC.<sup>25,28</sup> Foi relatado também associação entre a prescrição de AINEs com um aumento de 3mmHg em pacientes que utilizavam medicação do tipo BCC assim como IECA, e 6mmHg nos que faziam uso de BBs.<sup>28</sup>

Como já dito, o mecanismo pelo qual pode ocorrer a interação ainda não encontra-se elucidado. Entretanto, o fato dos AINEs inibirem a produção de PGs renais pode ser considerado um fator que justifique ou favoreça a elevação da PA dos pacientes por interferirem na fisiologia renal e consequentemente na atividade diurética e natriurética do organismo.

### **Dipirona**

A dipirona é um derivado da pirazolona também conhecida como metamizol e amplamente comercializada no Brasil por seus efeitos analgésicos e antipiréticos. Embora seu

mecanismo de ação ainda não tenha sido completamente elucidado, acredita-se estar associado à depressão direta da atividade nociceptora, diminuindo o estado de hiperalgisia por meio do bloqueio da entrada de cálcio e da diminuição dos níveis de AMP cíclico (AMPC) nos nociceptores, bloqueando, dessa forma, a sensibilização do SNC. Seu efeito é obtido em parte pela inativação das COX, mas também há evidências de seu efeito sobre o Sistema Endocanabinoide, em especial nos receptores CB1, relacionados à antinociceptividade.<sup>34-36</sup>

Ao inibir as COXs cerebrais, responsáveis pela metabolização de endocanabíoides, a dipirona pode poupar os endocanabíoides, elevando assim seus níveis, e induzir analgesia através dos receptores CB1.<sup>34</sup> Em relação ao controle da PA, sabe-se que a ativação dos receptores CB1 cardíacos e vasculares parecem limitar a elevação da PA.<sup>35</sup>

Um estudo, que avaliou a influência da dipirona em veias e artérias em um modelo *ex vivo*, mostrou que a dipirona causa predominantemente vasodilatação. Nas veias causou vasodilatação e em artérias apresentou vasoconstrição inicial, mas que em doses mais elevadas e tempo-dependente apresentou relaxamento vascular. Tais diferenças podem ser atribuídas à uma diferença do endotélio vascular venoso e arterial.<sup>37</sup>

Sendo assim, a dipirona parece ter mecanismo de ação para o controle da dor semelhante à do paracetamol, não exercendo influência clinicamente significativa na PA dos pacientes.

Entretanto, embora se saiba que a dipirona não interfere nas PGs renais da mesma forma que os outros AINEs, não foram encontrados estudos sobre segurança de uso em pacientes hipertensos. A literatura em relação aos mecanismos de influência da dipirona na PA ainda é escassa, bem como as interações com os fármacos AH.

De maneira geral, o uso prolongado de AINEs pode causar elevação na PA média, principalmente em hipertensos, e interferir com os efeitos dos fármacos anti-hipertensivos.<sup>20</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. [Online].; 2010 [cited 2018 Abril 28]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501339/O+que+devemos+saber+sobre+medicamentos/f462f5a1-53b1-4247-9116-a6bcd59cae6c>.
2. Ministério da Saúde, IBGE, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.
3. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99(2): 755-61.
4. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med.* 2008; 358(23): 2468-81.
5. Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LAdS, de Godoy MRP, Cação JC, Loureiro AAC, et al. Prevalência e Fatores de Risco para Hipertensão em uma População. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(4): 519-26.
6. Delfino VD, Mocelin AJ. Efeitos renais adversos dos anti-inflamatórios não hormonais: uma abordagem prática. *J. Bras Nefrol.* 1995; 17(4): 199-205
7. Fortes ZB, Nigro D. Aspectos farmacológicos da interação antihipertensivos e antiinflamatórios não-esteroidais. *Rev Bras Hipertens.* 2005; 12(2): 108-11.
8. Patrono C, Dunn M. The clinical significance of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987; 32(1): 1-12.
9. Silva Júnior ED, Sett I, Belém L, Pereira C, Barbosa J. Interação medicamentosa entre antiinflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. *Rev. baiana saúde pública.* 2008; 32(1): 18-28.
10. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term Adverse Effects of Paracetamol. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct; 84(10): 2218-2230.
11. Grahnan CG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013; 21(3): 201-32.
12. Graham K, Scott K. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005; 12(1): 46-55.
13. Högestätt E, Jönsson B, Ermund A, Andersson D, Björk H, Alexander J, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 2005; 280(36): 31405-12.
14. Dawson , Fulton R, McInnes GT, Morton R, Morrison D, Padmanabhan S, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hypertens.* 2013; 31(7): 1485-90.
15. Bergamashi C, Montan M, Cogo K, Franco G, Groppo F, Volpato M, et al. Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.* 2007; 7(2): 9-18.
16. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado k, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Antiinflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018; 9(1): 143-150.
17. Kumar B, Swee M. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in a Patient With Hypertension. A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(6): 892-993.
18. Hersh E, Moore P. Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontol.* 2000. 2008; 46: 109-42.

19. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAIDs analgesics. *Am J Ther.* 2000; 7(2):63-74.
20. Batlouni M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94(4): 556-63.
21. Garrido A, Figueiredo L. Vasopressina, uma nova perspectiva para o manejo do choque séptico. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2001; 47(4):273-4.
22. Zanatta C, Canani L, Silveiro S, Burtet L, Nabinger G, Gross J. Papel do Sistema Endotelina na Nefropatia Diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(4): 581-8.
23. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1061-75.
24. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83
25. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 ;14 (2):E81-9.
26. Driesen A, Simoens S, Laekeman G. Management of drug interactions with beta-blockers: continuing education has a short-term impact. *Pharmacy Practice.* 2006; 4:143-50.
27. Davis A, Day R, Begg E. Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensive and diuretics. *Aust NZ J Med.* 1986; 16(4):537-46.
28. Aljadhey H, Tu W, Hansen R, Blalock S, Brater D, Murray M. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2012; 12:93.
29. Hass D. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series. *J Am Dent Assoc.* 1999;130(3): 397-407.
30. Checker DI. Medscape. [Online].; 2018 [cited 2018 Junho 11. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
31. Secoli S. P P P Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm.* 2010; 63(1): 136-40.
32. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. Rang & Dale Farmacologia. 7th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
33. Becker D. Cardiovascular Drugs: Implications for Dental Practice Part1-Cardiotonics, Diuretics, and Vasodilators. *Anesth Prog.* 2007; 54:178-85;quiz 186-7.
34. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids. *Eur J Pain.* 2012;16(5):676-89.
35. Francischetti E, Abreu V. O Sistema Endocanabinóide: Nova Perspectiva no Controle de Fatores de Risco Cardiometabólico. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87(4):548-58.
36. Lutz B. Molecular biology of cannabinoid receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66:123-42.
37. Hoenicka M, Gorki H, Traeger K, Liebold A. Selective venous vasodilator properties of the analgesic metamizole (dipyrone) in a human ex vivo model-implications for postoperative pain management. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2017; 390: 519-26.
38. Becker D. Adverse drug interactions. *Anesth Prog.* 2011;58:31-41.