

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO EM DOENTES COM DOENÇA REUMÁTICAS

2013, 14: NO 57

Dénes Páll¹, Antónia Szántó¹, Csaba Farsang²

¹Department of Medicine, Medical and Health Science Centre, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

²Cardiometabolic Centre of St. Imre Teaching Hospital, Budapest, Hungary

Introdução

Entre as doenças "reumáticas" a artrite reumatóide (AR) é a patologia imuno-inflamatória mais comum, caracterizada por poliartrite simétrica afectando predominantemente as pequenas articulações das mãos e pés. Em doentes com AR seropositiva, o curso da doença é mais agressivo, com manifestações extra-articulares mais frequentes e maior mortalidade. A Osteoartrite (OA) é uma das causas mais comuns de incapacidade em adultos. É causada por uma lesão crónica na cartilagem das articulações – com as maiores mais frequentemente envolvidas. Além destas patologias, a gota merece uma atenção especial, na medida em que tem múltiplas interações quer com hipertensão quer com o seu tratamento.

Hipertensão arterial em doentes com artrite reumatóide (AR) A prevalência da hipertensão é substancialmente superior (cerca de 42%) nos doentes com AR do que na população média [1]. Entre os doentes com AR a prevalência da hipertensão é estimada em 52 a 73% [2, 3], e a proporção de doentes bem – controlados é muito menor, em 13,2%, do que na população geral, que estima-se em cerca de 30%, apesar de se encontrarem grandes diferenças em diferentes populações. A morbi – mortalidade cardiovascular (CV) estão aumentadas na AR em comparação com os controlos, o que só é parcialmente atribuível aos factores de risco CV tradicionais [4, 5], pelo que a AR pode ser considerada como uma doença com alto risco CV, semelhante à diabetes mellitus ou a doença renal crónica.

Este aumento da prevalência de hipertensão em doentes com AR pode ser explicado por vários factores: inflamação sistémica de baixa intensidade, inactividade física e medicação (por exemplo, corticosteróides e anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) usados para o controlo da actividade da doença e dos seus sintomas.

A carga inflamatória desempenha um papel crucial no excesso de risco CV observado [6]. A elevação dos níveis de proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCR hs) é representativa da inflamação sistémica e é característica dos doentes com AR. A inflamação sistémica de baixa intensidade pode desencadear hipertensão através de vários mecanismos: a redução da produção de óxido nítrico nas células endoteliais leva a vasoconstrição, aumento da produção de endotelina-1 e à activação plaquetária. Além disso, a PCR é capaz de regular em alta a expressão dos receptores da angiotensina do tipo I (AT1) activando assim o sistema renina-angiotensina (RAS) [7]. Como consequência, a resistência vascular sistémica está aumentada na AR enquanto é reduzida a elasticidade das pequenas e grandes artérias. Estes processos juntamente com o aumento da rigidez arterial, também observada na AR, podem causar a elevação da pressão arterial [7], aumento de tensão de cisalhamento e activação da cascata inflamatória.

Os doentes com AR estão limitados na sua capacidade de realizar actividade física, o que pode ser explicado pela dor crónica e pelo dano articular. A falta de exercício pode levar ao excesso de peso em alguns doentes e, posteriormente a hipertensão. Além destes processos fisiopatológicos

inúmeros medicamentos usados na AR (anti-inflamatórios não-esteróides, glucocorticóides) também podem aumentar a pressão arterial e inibir o efeito anti-hipertensor de fármacos como diuréticos, beta-bloqueantes, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARA) (*Ver mais adiante*).

Hipertensão arterial em doentes com osteoartrite (AO)

A prevalência quer de OA quer de hipertensão aumenta significativamente com o envelhecimento. É frequente a coexistência de OA e hipertensão nos doentes. É muito importante salientar que hoje em dia mesmo os doentes com mais de 80 anos de idade podem beneficiar da redução da pressão arterial [8]. Numa grande coorte de doentes com osteoartrite, 57,6% tomavam medicamentos anti-hipertensores [9].

O estilo de vida sedentário causado pela OA e o excesso de peso subsequente, agrava ainda mais esta situação. Além disso, o tratamento farmacológico utilizado para a abordagem da OA (veja em AR) também é capaz de aumentar a pressão arterial, como será discutido mais adiante em detalhe.

Aspectos especiais da abordagem de hipertensão em doentes com doenças reumáticas

Tratamento não-farmacológico

Avaliação de risco

A estratificação do risco cardiovascular deve ser realizada com particular atenção em doentes que sofrem de AR. Existem várias recomendações sobre como a presença de AR deve ser considerada aquando da estratificação dos doentes nos diferentes grupos, de acordo com o seu risco CV.

A AR deve ser considerada como um factor de risco independente para a hipertensão [10]. Foi sugerido adicionar "+ 1" à soma total dos factores de risco em doentes com AR e com hipertensão [7] quando usadas as directrizes das Sociedades Europeia de Cardiologia e Europeia de Hipertensão (ESC/ESH) [11]. Por outro lado, as mais recentes recomendações da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) para abordagem do risco CV referem um subconjunto de doentes com AR definido pelo cumprimento de pelo menos dois dos três critérios seguintes:

- duração de doença de mais de 10 anos;
- factor reumatóide ou anticorpo anti-peptídeo citrulinado (anti-CCP) positivo;

- presença de certas manifestações extra-articulares.

Para a população de doentes acima mencionada, os modelos de calculo do risco devem ser ajustados, pela multiplicação da pontuação obtida pelo factor 1,5 [12].

Modificações de estilo de vida

Além dos esforços para o atingir e manter o peso corporal ideal, a actividade física regular, a redução da ingestão de sódio e outras considerações dietéticas, provavelmente a recomendação mais importante para um



doente com AR é a cessação tabágica. Há actualmente evidências claras da relação entre vários factores (citrulinização de auto-antígenos, alterações no equilíbrio das citocinas, aumento do risco de infecções) e o fumo de tabaco, contribuindo para a progressão e maior agressividade do curso da AR (predominantemente a forma seropositiva) [13].

Tratamento farmacológico

O impacto dos fármacos anti-reumáticos, sobre a pressão arterial

Fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e inibidores de ciclooxigenase-2 (Coxibes)

Os AINEs não selectivos e os Coxibes são comumente usados na AR e na OA. Numa meta-análise antiga, incluindo 50 ensaios, os AINEs causaram uma elevação média de 5 mm de Hg na pressão arterial sistólica. Foi observado que esse aumento foi mais pronunciado durante o tratamento com piroxicam, indometacina e naproxeno [14]. Uma revisão sistemática recente demonstrou um aumento significativo nos valores da pressão arterial média após utilização, durante o mínimo de 4 semanas, de ibuprofeno e indometacina, em comparação com o placebo. Após o tratamento com naproxeno, sulindac, nabumetona e diclofenac, a pressão arterial também aumentou, mas a diferença não alcançou significância estatística. Sobre o tratamento com ibuprofeno, o risco relativo de desenvolvimento de hipertensão foi 2,85 (CI: 1.4-5.6). O efeito dos AINEs não-selectivos aumentando a pressão arterial, foi mais evidente em hipertensos do que em normotensos [15]. Consideram-se como possíveis mecanismos fisiopatológicos de base a retenção de sal e água, causada pela diminuição da produção de prostaglandinas nas artérias renais e consequentemente maior efeito antinatriurético na mácula densa, aumento da resistência vascular periférica promovida pela endotelina-1 e inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras [16].

Vários estudos têm demonstrado que a co-administração de AINEs não-selectivos com diuréticos, bloqueadores dos receptores beta, inibidores da enzima de conversão (IECAs) e de bloqueadores dos receptores da angiotensina II (ARA II) causa atenuação do seu efeito antihipertensor. Curiosamente, este efeito não foi observado com bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) [17, 18].

Os inibidores selectivos da Ciclooxigenase-2 (coxibes) foram desenvolvidos para diminuir o risco de hemorragia gastrointestinal em doentes que necessitam de AINEs. No entanto, após alguns anos tornou-se óbvio que os coxibes alteram o equilíbrio no efeito antitrombótico - protrombótico no sentido protrombótico, por inibir a síntese de prostaciclina e alterar o equilíbrio entre a síntese de vasodilatador/vasoconstritor (tromboxano) nas células endoteliais. O aumento da pressão arterial sistólica é mais marcado que o da pressão arterial diastólica. Em consequência, estes processos estão associados ao aumento do risco cardiovascular (Síndrome Coronária Aguda, Acidente Vascular Cerebral). Baseado nos resultados de uma meta-análise composta de 19 estudos, os coxibes mostraram induzir elevação mais acentuada da pressão arterial do que os AINEs não-selectivos ou o placebo [19]. Uma meta-análise mostrou que o rofecoxib (HR: 2,80), celecoxib (HR: 2,57), ibuprofeno (HR: 1,50), diclofenac (HR: 2,40) e outros AINEs (HR: 1,29) aumentam a mortalidade CV [20]. Este efeito foi dose-dependente. Noutra meta-análise envolvendo 114 estudos clínicos e dados de 16.094 doentes, o rofecoxib com efeito dose dependente, aumentou o risco de arritmia (RR: 2,90), disfunção renal (RR: 1,53), edema periférico (RR: 0,83) e hipertensão (RR: 1,55). Por outro lado, em doentes tratados com celecoxib, o risco de disfunção renal (RR: 0.61) e de hipertensão era menor do que nos controlos [21]. Na maior meta-análise publicada até agora com 1.028.437 doentes, os dados mostraram que o maior aumento na mortalidade CV foi encontrado em doentes tratados

com diclofenac (OR:1.91) e com o COX-2 selectivo rofecoxib (OR: 1.66), com este efeito prejudicial do diclofenac a ser mais marcado que o do rofecoxib. Verificou-se a tendência para o ibuprofeno causar aumento de Acidente Vascular Cerebral não letal (OR: 1.29). Por outro lado, o naproxeno não aumentou a mortalidade CV (OR: 0,84; NS) [22]. Estes dados sugerem que nenhum AINEs possa ser considerado seguro; no entanto, também se tornou evidente que cox-selectividade não é responsável pela associação a maior risco CV, o que é considerado como um efeito de classe deste grupo de fármacos. Este efeito colateral é considerado em relação ao risco CV basal do doente; naqueles com maior risco de base, o efeito prejudicial dos AINEs é mais pronunciado [23]. A selectividade Cox-2 é importante apenas para a diminuição do sangramento gastrointestinal, que continua a ser o efeito secundário mais significativo dos AINEs. O uso de Coxibes é especialmente desfavorável em doentes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal e cirrose hepática. De acordo com as últimas descobertas, entre os coxibes, apenas o rofecoxib foi associado a hipertensão, pelo que o efeito de classe para este grupo de agentes não é evidente [7].

Estão a ser realizadas inúmeras pesquisas para identificar moléculas que libertem óxido nítrico (NO), promovendo os efeitos benéficos da molécula de base (principalmente AINEs) pela neutralização dos efeitos nocivos do agente original[24]. Uma dessas novas moléculas emergentes é o naproxinod (ao naproxeno juntou-se através de um vinculador o NO), que produz uma diminuição da pressão sistólica estatisticamente significativa comparada com o naproxeno [25].

Tomados em conjunto, se a sua utilização não pode ser evitada, AINEs e Coxibes devem ser utilizados com acompanhamento atento da pressão arterial e se for iniciado tratamento anti-hipertensor ou for necessário modificá-lo devem ser escolhidos BCC.

Glucocorticóides (GC)

Embora os GCs possam ser administradas por via intra-articular em doentes com AO e com dor severa e resistente ao tratamento, a sua área de aplicação principal é no tratamento sistémico das doenças reumáticas inflamatórias tais como a AR. O efeito de elevação de pressão arterial do tratamento continuado com GC foi identificado há muito tempo. Mesmo a utilização de uma dose moderada de prednisolona (> 7,5 mg / dia) ao longo de mais de 6 meses, causa elevação da pressão arterial e aumenta a incidência de hipertensão [7]. O efeito de aumento da PA pelos GCs é dose-dependente, como foi demonstrado pelo uso de dose baixa (\leq 7,5 mg/dia) de prednisolona ou equivalente, mesmo por um longo período (pelo menos 4 anos), resultando apenas numa tendência para o aumento da pressão arterial em comparação com doentes não tratados [26]. Nas últimas recomendações da EULAR, são referidas duas vias opostas sobre a forma como os GCs influenciam o risco CV em doentes com AR: em primeiro lugar, devido ao seu bem conhecido efeito negativo nos lipídios, na tolerância à glicose e na obesidade, os corticosteróides podem elevar o risco CV, e em segundo lugar, eles podem até mesmo diminuir-lo pela supressão da inflamação e diminuição da dor [12].

Fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARDs)

A Leflunomida induz hipertensão em 2 a 4,7% dos doentes, presumivelmente, pelo aumento do tónus simpático [7]. A Ciclosporina é conhecida por provocar hipertensão, e por isso está contra-indicada em doentes com hipertensão não controlada. Existem várias hipóteses para a explicação da hipertensão induzida pela ciclosporina: o reforço da vasoconstrição dependente da endotelina, a redução da produção de óxido nítrico, a supressão da produção de prostaciclina e a redução da taxa de filtração glomerular

causando retenção de sódio. A hipertensão induzida pela ciclosporina deve ser tratada com CCBs (diltiazem e verapamil são preferidos porque aumentam os níveis de ciclosporina do plasma). A redução da dose ou suspensão da ciclosporina pode ser necessária se a hipertensão se torna resistente ao tratamento [7, 27].

Terapêuticas biológicas

Embora haja ainda poucos estudos, não existe nenhuma evidência a sugerir qualquer impacto na hipertensão, ou sobre os efeitos da medicação anti-hipertensiva durante o tratamento com esses agentes (inibidores de TNF-alfa, rituximab, anakinra, abatacept). Além disso, o potencial de uso futuro do tocilizumab -anticorpo monoclonal (recombinante) humanizado contra o receptor humano da interleucina-6 (IL-6) tem sido sugerido para tratar a hipertensão resistente [28].

O impacto dos fármacos anti-hipertensores nas doenças reumáticas

A medicação habitual dos doentes deve ser cuidadosamente avaliada antes do início de qualquer tratamento antihipertensor. Os doentes com AR apresentam aumento da actividade simpática, que pode resultar em aumento da actividade de renina plasmática. Logo, o tratamento anti-hipertensivo com IECAs parece ser razoável. Além disso, os IECAs suprimem a libertação de mediadores proinamatórios como os radicais livres de oxigénio e a PCR e promovem a expressão de alguns factores anti-inflamatórios [29]. A inflamação crónica sistémica observada na AR leva à regulação em baixa dos beta-adrenoceptores e das correntes iónicas dos canais de cálcio tipo L, mas não altera a expressão dos receptores da angiotensina II tipo I. Teoricamente, estes efeitos podem atenuar o efeito terapêutico de beta-bloqueantes e CCBs, mas não é esperada nenhuma alteração no efeito dos ARA II na redução da pressão sanguínea [30]. Como a resistência à insulina — especialmente sob tratamento continuado por GC — é frequente, o uso de beta-bloqueantes não-cardioselectivos convencionais e de tiazidas deve ser evitado [31]. Se coexistir fenómeno de Raynaud com AR, os beta-bloqueantes selectivos devem ser evitados enquanto IECAs, ARA II, CCBs, carvedilol ou nebivolol podem ser preferenciais [7].

Gota

A Gota é caracterizada por crises inflamatórias severamente dolorosas causadas pela acumulação de cristais de monourato de sódio nas articulações e tecidos envolventes. O desenvolvimento de depósitos de cristais nas articulações afectadas é promovido pela elevação do ácido úrico sérico. Uma crise de gota aguda típica envolve geralmente a primeira articulação metatarsofalângica, e é conhecida como podagra. No entanto, a artrite gotosa pode ocorrer noutras articulações, incluindo os tornozelos, joelhos, cotovelos, punhos e dedos. Os sintomas habituais da crise aguda são a presença de dor intensa, acompanhada de tumefacção local, calor e hipermia. O aumento do nível de ácido úrico é o resultado de uma alteração

no metabolismo da Purina. A hiperuricemia pode ser de origem primária ou secundária, e ambas podem ser causadas pela excreção insuficiente ou pelo excesso de produção de ácido úrico. O nível de ácido úrico no soro é definido pela proporção da produção e da secreção. Na maioria dos doentes, a hiperuricemia é causada pela secreção diminuída de ácido úrico nos túbulos proximais renais. A obesidade, uma dieta rica em purina e o consumo excessivo de álcool contribuem para a hiperuricemia por sobreprodução de ácido úrico. Um nível sérico elevado de ácido úrico não é necessariamente causa de gota, mas mesmo uma elevação menos pronunciada é capaz de aumentar o risco cardiovascular por comprometimento da função endotelial.

As opções não-farmacológicas para diminuir o ácido úrico sérico incluem restrição dietética na ingestão de purina, normalização do peso corporal, ingestão abundante de líquidos e descontinuação da toma de diuréticos predisponentes (principalmente as tiazidas).

Em relação ao tratamento farmacológico, o alopurinol ainda é usado como gold standard; interfere com a produção de ácido úrico, bloqueando a enzima xantina oxidase. Embora os diuréticos tiazídicos sejam peças fundamentais da moderna abordagem da hipertensão, está provado que elevam os níveis séricos de ácido úrico de forma dose dependente, podendo desencadear crises de artrite gotosa quando usadas doses mais elevadas. Não é conhecido este tipo de efeito na Indapamida.

Uma recente meta-análise com dados de 24.768 doentes com gota e de 50.000 controlos mostrou que o tratamento crónico da hipertensão arterial com diuréticos, beta-bloqueantes e — surpreendentemente — com IECAs e ARA II que não o Losartan aumentaram a incidência de gota em doentes hipertensos, mas os antagonistas de cálcio e o Losartan diminuíram-na [32]. Para o tratamento da hipertensão arterial dos doentes com hiperuricemia, Losartan e os cálcio antagonistas, como a amlodipina devem ser preferidos. O Losartan aumenta a secreção de urato pela inibição da troca de urato/anião nos túbulos proximais renais. Tanto a secreção como a reabsorção pós secreção estão bloqueadas, pelo que a taxa de excreção de ácido úrico sobe de 10 para 30% [33, 34]. Este é um atributo específico desta molécula, que não pode ser observado em qualquer outro ARA II. A Amlodipina aumenta também ligeiramente a uricosúria, aumentando a taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, a taxa de excreção de ácido úrico [35].

Conclusões

Os doentes com doenças reumáticas crónicas são considerados de alto risco CV, e esta condição está frequentemente associada a hipertensão. O tratamento com AINEs aumenta o risco CV (síndromes coronárias agudas, acidente vascular cerebral); portanto, este tipo de terapêutica deve ser efectuado com vigilância apertada dos doentes e durante o período mais curto possível. Nos doentes com hiperuricemia, os anti-hipertensores uricosúricos tais como o Losartan e os CCBs são preferíveis e as tiazidas ou os beta-bloqueantes devem ser evitados.

Referências

1. C Han, Robinson Jr. DW, Hackett MV, et al. doenças cardiovasculares e factores de risco em doentes com artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167 – 2172.
2. Gonzalez A Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Factores de risco cardiovascular conferem o mesmo risco de resultados cardiovasculares em doentes com artrite reumatóide como em doentes com artrite reumatóide não? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 64-69.
3. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. prevalência da síndrome metabólica é aumentada na artrite reumatóide e está associada com aterosclerose coronariana. 2008 de aterosclerose; 196: 756-763.

4. Solomon DH, EW Karlson, Rimm EB, et al. morbidade cardiovasculares e mortalidade em mulheres diagnosticadas com artrite reumatóide. 2003 de circulação; 107: 1303-1307.
5. Rincón del eu, Freeman GL, Haas RW, et al. contribuição relativa de factores de risco cardiovascular e artrite reumatóide manifestações clínicas de aterosclerose. *Artrite Rheum* 2005; 52: 3413 – 23.
6. Sattar, DW McCarey, Capell H N, et al. explicar como "de alta qualidade" inflamação sistémica acelera o risco vascular na artrite reumatóide. 2003 de circulação; 108: 2957-2963.
7. Panoulas VF, Metsios GS, ritmo AV, et al. hipertensão arterial em artrite reumatóide. *Reumatologia* 2008; 47: 1286-1298.



8. NS de Beckett, Peters R, Fletcher AE, grupo de estudo de HYVET et al. Tratamento da hipertensão em doentes de 80 anos de idade ou mais velhos. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
9. Lanas A, diz Garcia-G, Armada B, padrões Oteo-Alvaro A. prescrição e adequação da terapia de AINE segundo risco gastrointestinal e história cardiovascular em doentes com diagnóstico de osteoartrite. *BMC medicina* 2011; 9: 38-44.
10. rigidez Franklin SS. Arterial e hipertensão: uma via de mão dupla? *Hipertensão*, 2005; 45: 349-351.
11. Mancia G, et al. 2007 ESH-ESC De Backer G, Dominiczak A praticar as orientações para a gestão da Hipertensão Arterial: ESH-ESC Task Force sobre a gestão da Hipertensão Arterial. *J Hypertens* 2007; 25: 1751 – 1762.
12. MJL Peters, Symmons DPM, D de McCarey, et al. recomendações baseadas em evidências EULAR para gestão de risco cardiovascular em doentes com artrite reumatóide e outras formas de artrite inflamatória. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325-331.
13. Z Baka, Buzas E, a artrite reumatóide G. Nagy e tabagismo: juntando as peças. *Artrite Res Ther* 2009; 11: 238.
14. Johnson AG, Nguyen TV, dia RO. Que antiinflamatórios não afetam a pressão arterial? Uma meta-análise. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
15. Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J, DJ de Watson. Revisão sistemática dos ensaios do efeito do uso continuado de AINEs não-seletivos orais na pressão arterial e hipertensão. *Curr Med Res opinião* 2007; 23: 2395-2404.
16. Mackenzie é, MacDonald TM. Tratamento da osteoartrite em doentes hipertensos. *Especialista opinião Pharmacotheor* 2010; 11: 393-403.
17. Wong DG, JD Spence, Lamki L, et al. efeito sobre não-esteróides anti-inflamatórios no controle da hipertensão por beta-bloqueadores e diuréticos. *Lancet* 1986; 1: 997-1001.
18. R Fogari, Zoppi A, Carretta R, et al. efeito da indometacina sobre a eficácia anti-hipertensiva de valsartan e lisinopril: um estudo multicêntrico. *J Hypertens* 2002; 20: 1007-1014.
19. aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-análise de inibidores da ciclo-oxigenase-2 e seus efeitos sobre a pressão arterial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490-496.
20. Gislason GH S Jacobsen, Rasmussen Jo, et al. risco de morte ou Reinfarction associados com o uso de seletivo inibidores da ciclo-oxigenase-2 e antiinflamatórios não hormonais não seletivos após infarto agudo do miocárdio. 2006 de circulação; 113: 2906-2913.
21. Zhang J, Ding EL, canção BA. Efeitos adversos de inibidores da ciclo-oxigenase 2 na Renal e arritmia eventos Meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *JAMA* 2006; 296: 1619 – 1632.
22. EL Fosbøl, Folke F, Jacobsen S, et al. causas específicas de risco cardiovascular associado não - esteróides anti-inflamatórios entre indivíduos saudáveis. *CIRC Cardiovasc Qual resultados* 2010; 3: 395 – 405.
23. Salomão SD, Finn PV, Wittes J, et al. Risco Cardiovascular de Celecoxib em 6 Randomized Placebo - ensaios clínicos controlados. Análise de segurança experimental transversal. 2008 de circulação; 117: 2104-2113.
24. Hochberg MC. Novos paradigmas no tratamento de osteoartrite doentes com hipertensão. *Osteoartrite cartilagem* 2010; 18: S1-S2.
25. R Townsend, Bittar N, Rosen J, et al. efeitos de pressão arterial de naproxinod em doentes hipertensos. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 376-384.
26. Hafstrom Rohani M, Deneberg S, et al. efeitos de baixa dose de prednisolona na função endotelial, aterosclerose e risco tradicional fatores para aterosclerose em doentes com artrite reumatóide — um estudo randomizado. *J Rheumatol* 2007; 34: 1810 – 1816.
27. Schrama YC, Koomans HA. Interações de ciclosporina A e amlodipina: níveis de ciclosporina A no sangue, hipertensão e rim função. *J Hypertens* 1998; 16: S33-S38.
28. Kapoor S. interleucina-6 antagonistas para a gestão da hipertensão. *Hipertensão* 2007; 49: e18.
29. P Dandona, Dhindsa S, H Ghanim, Christina r. da angiotensina II e inflamação: o efeito da conversora enzima inibição e angiotensina II do receptor o bloqueio. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 20-27.
30. Daneshalab N, Lewanczuk RZ, Russell AS, interações Jamali F. drogas-doença: losartan efeito não é ativador por artrite reumatóide. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1344-1355.
31. Dessein PH, Joffe BI. Resistência à insulina e função prejudicada célula beta na artrite reumatóide. *Artrite Rheum* 2006; 54: 2765-2775.
32. Hyon K, Choi HK, Soriano LC, et al. drogas anti-hipertensivas e risco de gota incidente entre os doentes com hipertensão: população com base em estudo de caso-controle. *Br Med J* 2012 Jan 12; 344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190.
33. Reid JL. Molecular específicos efeitos dos antagonistas de angiotensina II: relevância clínica para o tratamento da hipertensão? *J sistema renina angiotensina aldosterona Syst* 2004; 6: 15-24.
34. Sica promotor. Cardiovascular morbidade e mortalidade em doentes com diabetes na redução Losartan intervenção para ponto de extremidade no estudo de hipertensão (vida): uma experimentação Randomised contra atenolol. Representante de *Curr Hypertens* 2002; 4: 321-323.
35. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, et al. Amlodipina reduz a hiperuricemia induzida por ciclosporina em transplantados renais hipertensos. *Nephrol Dial transplante* 2003; 18: 2147-2153.