

Cronoterapia dos fármacos anti-hipertensores: uma revisão baseada na evidência

Ângela Oliveira Mendes,¹ Filipa Oliveira Pinheiro²

RESUMO

Objetivo: Determinar se a administração noturna de fármacos anti-hipertensores poderá ter benefício em termos de eficácia na redução dos valores tensionais e/ou de eventos cardiovasculares, morbidade e mortalidade comparativamente à sua administração no período matinal.

Fontes de dados: *National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, CMA Infobase, The Cochrane Library, DARE e MEDLINE/PubMed.*

Método de revisão: Pesquisa de guidelines, revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos publicados entre janeiro de 2008 e outubro de 2018, disponíveis nas línguas inglesa e portuguesa, com os termos MeSH *Antihypertensive Agents* e *Drug Chronotherapy*. Foi aplicada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da *American Family Physician*, para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação (FR).

Resultados: Obtiveram-se 55 artigos na pesquisa inicial, dos quais 13 cumpriram os critérios de inclusão. Com a administração no período noturno dos fármacos verificou-se essencialmente um maior controlo dos valores tensionais no período noturno e reversão de perfis não *dipper* a *dipper*, sem diferenças estatisticamente significativas no período diurno. Apenas a MA analisou a mortalidade global e cardiovascular, não tendo sido detetadas alterações estatisticamente significativas neste parâmetro entre os grupos de administração no período matinal e noturno; no entanto, foi evidente em três dos estudos um menor risco relativo de eventos cardiovasculares no grupo de administração no período noturno.

Conclusão: A administração de fármacos anti-hipertensores no período noturno comprovou ter benefício em termos de redução dos valores tensionais e mostrou superioridade nessa redução durante o período noturno, permitindo inclusivamente reverter padrões não-*dipper*/*riser* a *dipper*. No entanto, são necessários estudos posteriores, com uma maior uniformidade de critérios e avaliação da morbimortalidade CV, de forma a garantir a eficácia e segurança da administração noturna de fármacos anti-hipertensores.

Palavras-chave: Cronoterapia; Anti-hipertensores.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA) consiste na elevação persistente dos valores de tensão arterial (TA), definindo-se, em consultório, como um valor de pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140mmHg e/ou de pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90mmHg.¹

A TA apresenta uma variação circadiana frequentemente caracterizada por um aumento no período matinal, seguida de um ligeiro declínio no período pós-prandial e de uma redução ainda mais evidente no pe-

ríodo noturno. Em utentes saudáveis, a TA sofre um decréscimo de cerca de 10-20% durante o período noturno (perfil *dipper*); pacientes com uma queda noturna inferior a 10% são definidos como não *dipper* e aqueles que apresentam um aumento paradoxal dos valores tensionais neste período designam-se como *risers* ou *dippers* invertidos.² Os padrões não *dipper* e *riser* constituem importantes fatores de risco para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), microalbuminúria, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e enfarte do miocárdio.³

O controlo dos valores tensionais com recurso a fármacos anti-hipertensores, associados a estilos de vida

1. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. USF São Lourenço.
2. Médica Interna de Medicina Geral e Familiar. UCSP Resende.



saudáveis quando estes não são suficientes, é crucial para a redução da morbimortalidade cardiovascular e global associada à doença.⁴ A medicação anti-hipertensora é tipicamente administrada no período matinal; porém, o momento de ingestão destes fármacos pode afetar o ritmo circadiano da tensão arterial,⁵⁻⁶ tendo já sido identificados benefícios em termos de redução dos valores tensionais com a administração de fármacos anti-hipertensores no período noturno.³ Na base destas diferenças encontra-se a possibilidade de reversão de perfis *não dipper* e *riser* para *dipper* com a toma noturna da medicação.⁷

Face à posologia habitual dos fármacos anti-hipertensores no período matinal e à crescente evidência dos benefícios da sua administração no período noturno, esta revisão pretende determinar se a administração noturna de fármacos anti-hipertensores poderá ter benefício em termos de redução dos valores tensionais e/ou de eventos cardiovasculares, morbidade e mortalidade comparativamente à sua administração no período matinal.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de *guidelines*, revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos aleatorizados (ECA), utilizando os termos MeSH *Antihypertensive Agents* e *Drug Chronotherapy* nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *NHS Evidence*, *CMA Infobase*, *The Cochrane Library*, *DARE* e *MEDLINE/PubMed*. Foram incluídos os artigos publicados entre janeiro de 2008 e outubro de 2018, escritos nas línguas portuguesa ou inglesa, que cumprissem os seguintes critérios de elegibilidade:

- População: Indivíduos de raça não negra com idade > 18 anos e diagnóstico de hipertensão arterial essencial;
- Intervenção: Toma de medicação anti-hipertensora no período noturno;
- Comparação: Toma de medicação anti-hipertensora no período da manhã;
- Outcome*: Controlo dos valores tensionais, eventos CV, morbimortalidade CV.

Foram excluídos os artigos cujo propósito não fosse a avaliação da eficácia da terapêutica a nível tensional e redução de eventos cardiovasculares e/ou morbi-

mortalidade, bem como estudos já incluídos nas MA identificadas. Ainda foram excluídos os artigos escritos noutra idioma que não o português ou inglês. Dois dos artigos apenas permitiam a consulta do resumo, tendo sido igualmente excluídos. O processo de seleção dos artigos encontra-se disponível para consulta em fluxograma (Figura 1).

Para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação (FR) foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician*.

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica inicial obtiveram-se 55 artigos, dos quais apenas 14 cumpriram os critérios de inclusão referidos: duas MA e 12 ensaios clínicos aleatorizados.

A revisão sistemática de Liu e colaboradores² englobou sete estudos experimentais – três ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e quatro ensaios clínicos não aleatorizados (ECNA) – e estudou o efeito da administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno em pacientes hipertensos com doença renal crónica (DRC). Os investigadores verificaram que, nos ECA, a administração noturna reduziu a TAS e aumentou a TAD na média das 24h de forma não significativa (Quadro I); no entanto, tendo em consideração apenas o período noturno, os valores de TAS e TAD apresentaram uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$ e $p = 0,003$, respetivamente), o que não foi verificado no período diurno. A análise dos ECNA não demonstrou alterações estatisticamente significativas nestes parâmetros. Dois estudos demonstraram que a posologia noturna de fármacos anti-hipertensores não contribuiu para a redução da mortalidade global e da morbimortalidade cardiovascular. Em contrapartida, foi objetivado um risco relativo significativamente menor de eventos (enfarte agudo do miocárdio [EAM], angina de peito e revascularização coronária) em ambos os estudos.

A revisão sistemática de Wang e seus colaboradores⁶ incluiu três ECA, dois dos quais já mencionados na revisão de Liu e colaboradores,² e envolveu 3.380 participantes com diagnóstico de HTA e DRC. Foi verificada uma redução significativa da TAS e TAD no período noturno, o que não foi evidente no período das 24h. Foi objetivado um maior controlo tensional no grupo tratado no período noturno durante os períodos acordado e a



Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos incluídos.

dormir, sem diferenças significativas relativamente ao grupo tratado no período matinal. Ainda, um estudo que envolveu a presença de 90 participantes mostrou

que em utentes com perfil tensional *não dipper*, o tratamento com valsartan no período noturno preveniu a deterioração da massa do ventrículo esquerdo (VE), o que não se verificou com a toma matinal do fármaco. Um outro estudo com 2.659 participantes reportou que o índice de rigidez arterial em ambulatório não mostrou diferenças significativas entre grupos.

Em 2009, Hermida e seus colaboradores⁸ procuraram avaliar o efeito da administração de ramipril em monoterapia no período matinal e no período noturno em pacientes com HTA essencial não controlada. Foi realizado um estudo prospetivo, multicêntrico, que envolveu 115 doentes, tendo sido verificada uma redução significativa da média da TA nas 24h em ambos os grupos, sendo que no grupo submetido a tratamento no período matinal os efeitos terapêuticos foram mais notórios durante o período acordado, enquanto que nos elementos tratados no período noturno esses efeitos foram mais notórios no período do sono, sendo esta última estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Os autores ressaltam que estudos clínicos baseados na monitorização da tensão arterial em ambulatório, realizados em pacientes medicados com ramipril nas dosagens de 5 a 10mg, proporcionavam uma cobertura dos valores tensionais durante 24h, o que não foi verificado com a dosagem de 2,5mg, sendo a dosagem de fármaco ministrada neste estudo de 5mg.⁹ Quando o fármaco foi administrado consistentemente no período noturno de notou-se um aumento significativo do rácio da TA no período desperto/período de sono ($p < 0,001$) e uma diminuição significativa quando o fármaco era administrado no período matinal ($p < 0,001$). O perfil tensional noturno dos pacientes também sofreu alterações de acordo com a posologia do fármaco: a proporção de pacientes com perfil *não dipper* aumentou após a ingestão de ramipril no período matinal ($p = 0,001$) e diminuiu significativamente quando ingerido no período noturno ($p = 0,026$), tendo ainda sido verificada uma redução do surto tensional matinal para aproximadamente metade neste grupo. A percentagem de doentes com controlo tensional em ambulatório foi também superior no grupo tratado no período noturno (65% vs 43%).

No ano seguinte, Hermida e seus colaboradores⁷ elaboraram um estudo prospetivo com 203 doentes e demonstraram uma redução significativa do rácio TAS/TAD superior no grupo tratado com uma combi-

QUADRO I. Meta-análises

Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Liu <i>et al.</i> (2014) ²	<p>MA de sete estudos experimentais: três ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e quatro ensaios clínicos não aleatorizados (ECNA)</p> <p>N=1277</p> <p>Follow-up: ≥ quatro semanas</p> <p>Comorbidades: Doença renal crónica (DRC)</p> <p>Classes farmacológicas estudadas: Diuréticos, IECA, ARA, β-bloqueadores, α-agonistas e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno (das 17h às 0h)</p> <p>- Grupo controlo tratado com todos os fármacos anti-hipertensores no período matinal (das 5h às 12h)</p> <p>Objetivo: Avaliar o valor da administração noturna de anti-hipertensores em pacientes hipertensos com DRC</p>	<p>Outcomes dos valores tensionais</p> <p>Análise dos ECA:</p> <p>- A análise da diferença média da TA nas 24h mostrou que o esquema de posologia noturna fez variar a TAS nas 24h em -0,81mmHg (IC95%, 1,60-3,22; $p=0,95$) e a TAD em +0,05mmHg (IC95%, 1,56-1,67; $p=0,95$)</p> <p>- Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos no que respeita à redução da TAS ou TAD no período diurno</p> <p>- A análise da diferença média da TA no período noturno mostrou que o esquema de posologia noturna reduziu a TAS no período noturno em 5,88mmHg (IC95%, -8,59 a -3,16; $p<0,0001$) e a TAD noturna em 2,49mmHg (IC95%, -4,14 a -0,84; $p=0,003$)</p> <p>Análise dos ECNA:</p> <p>- A análise da diferença média da TA nas 24h mostrou que o esquema de posologia noturna reduziu a TAS nas 24h em 1,33mmHg (IC95%, -3,22 a 10,57; $p=0,17$) e a TAD em 1,94mmHg (IC95%, -4,39 a 0,51; $p=0,12$)</p> <p>- Redução da TAS no período noturno em 8,01mmHg (IC95%, -18,20 a 2,17; $p=0,12$) e da TAD em 6,25mmHg (IC95%, -12,91 a 0,40; $p=0,07$) no grupo tratado no período noturno</p> <p>- Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas na redução da TAS e TAD no período diurno entre grupos</p> <p>Mortalidade global e Morbimortalidade CV</p> <p>- Um ECA mostrou que tomar pelo menos um anti-HTA no período noturno não diminui a mortalidade global ou mortalidade CV. No entanto, estes pacientes tinham um RR significativamente menor de eventos do que aqueles que tomavam a medicação de manhã (0,31, IC95%, 0,21-0,46; $p<0,001$). O tratamento no período noturno reduziu significativamente o RR de EAM, angina de peito, revascularização coronária e IC</p> <p>- Um ECNA revelou que tomar pelo menos um medicamento anti-HTA no período noturno não reduziu a mortalidade global ($p=0,18$) ou mortalidade CV ($p=0,12$), mas os pacientes demonstraram um RR significativamente menor do que os pacientes que tomam a medicação de manhã (0,32, IC95%, 0,16-0,62; $p<0,001$)</p>	2


QUADRO I. (continuação)

Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Wang <i>et al.</i> (2016) ⁶	<p>MA de três ensaios clínicos aleatorizados (dois dos quais presentes na RS de Liu <i>et al.</i>)</p> <p>$n=3380$</p> <p><i>Follow-up</i>: 52 a 281 semanas</p> <p>Comorbidades: DRC; diabetes mellitus (DM) em 6 a 38,8% dos pacientes</p> <p>Classes farmacológicas estudadas: diuréticos, IECA, ARA, β-bloqueadores, α-agonistas e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno (das 18h às 24h)</p> <p>- Grupo controlo tratado com dose equivalente dos fármacos num regime matinal único (das 6h às 12h)</p> <p>Objetivo primário: Avaliar a eficácia da cronoterapia na redução da TA noturna em pacientes com DRC</p> <p>Objetivos secundários: mortalidade global, mortalidade CV e controlo tensional</p>	<p><u>Efeito na TAS</u></p> <p>- No grupo tratado no período noturno verificou-se uma diminuição significativa na TAS noturna média em -3,79 e um ligeiro aumento na TAS no período diurno em 1,19mmHg. Não foi encontrada uma diferença significativa entre grupos nas 24h</p> <p>- Dois artigos com 3.320 pacientes reportaram um declínio relativo da TAS no período de sono e mostraram que o tratamento no período noturno resultou numa diminuição superior da TAS em 3,55%</p> <p><u>Efeito na TAD</u></p> <p>- Foi encontrada uma diferença significativa na média da TAD noturna em -1,55mmHg no grupo tratado no período noturno</p> <p>- Não foram encontradas diferenças significativas na TAD média das 24h, no período diurno ou no declínio relativo da TAD no período de sono</p> <p><u>Efeito no controlo da TA</u></p> <p>- Foi verificado um maior controlo tensional no grupo tratado no período noturno, nos períodos acordado, noturno e avaliação em ambulatorio, sem diferenças significativas entre grupos</p> <p><u>Efeito mortalidade global, mortalidade CV e eventos CV</u></p> <p>- Além do referido em Liu <i>et al.</i>, um estudo mostrou que em utentes com perfil tensional <i>não dipper</i> o tratamento com valsartan no período noturno preveniu a deterioração da massa do VE, o que não aconteceu com a toma matinal do fármaco. Ainda, um outro estudo com 2.659 participantes reportou que o índice de rigidez arterial em ambulatorio não mostrou diferenças significativas entre grupos</p>	2


QUADRO II. Ensaio clínicos aleatorizados

Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Fujiwara et al. (2017) ¹¹	Estudo prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, <i>open-label</i> , <i>crossover</i> <i>n</i> =23 <i>Follow-up</i> : 16 semanas Comorbidades: DRC em 65% Classes farmacológicas estudadas: ARA e β -bloqueadores	- Administração matinal de valsartan+amlodipina vs administração noturna dos fármacos, seguida de um período de <i>washout</i> e <i>crossover</i> da cronoterapia entre fármacos	- Não foram detetadas alterações <i>drug-order effect</i> ou <i>period effect</i> significativas - A administração matinal dos anti-hipertensores reduziu significativamente as TAS e TAD braquiais e centrais comparativamente aos valores basais, enquanto a administração noturna apenas reduziu significativamente a TAD central. A administração no período matinal demonstrou-se não inferior à administração noturna no que respeita à TAS braquial noturna e TAD braquial noturna e central, e superior relativamente à TAS central noturna	3
Hermida et al. (2016) ¹⁰	Estudo prospetivo, aleatorizado, <i>open-label</i> , <i>blinded endpoint</i> <i>n</i> =2012 <i>Follow-up</i> : 5,9 anos Sem comorbidades Classes farmacológicas estudadas: diuréticos, IECA, ARA, β -bloqueadores, α -agonistas e bloqueadores dos canais de cálcio	- Administração de pelo menos um anti-hipertensor no período noturno - Grupo controlo tratado com todos os fármacos anti-hipertensores no período matinal Objetivo: Avaliar se a administração noturna de pelo menos um fármaco anti-hipertensor exerce maior redução no risco de desenvolvimento de diabetes de novo do que a toma da terapêutica no período matinal	- Verificou-se um menor rácio TAS/TAD durante o sono no grupo tratado no período noturno. O declínio no rácio TAS/TAD no período relativo ao sono foi significativamente maior e a proporção de pacientes com padrão tensional não <i>dipper</i> significativamente inferior, nos pacientes tratados no período noturno - A proporção de participantes com TA em ambulatório controlada, principalmente durante o período relativo ao sono, foi também significativamente maior no grupo de tratamento noturno ($p<0,001$) - Não foram detetadas alterações estatisticamente significativas entre grupos no que respeita aos valores de TAS e TAD no período acordado e na TAD média das 48h. Contrariamente, a TAS média das 48h foi significativamente menor no grupo tratado durante o período noturno ($p<0,001$)	2



Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Farah et al. (2013) ¹²	Estudo prospetivo, aleatorizado, controlado n=60 Follow-up: quatro meses Comorbidades: perfil tensional não <i>dipper</i> Classes farmacológicas estudadas: IECA e β-bloqueadores	- Administração de pelo menos um anti-hipertensor no período noturno - Grupo controlado com todos os fármacos anti-hipertensores no período matinal Objetivo: Avaliar a utilidade da alteração cronoterapêutica do período matinal para o período noturno na obtenção de um melhor controlo tensional e conversão de pacientes a um padrão tensional não <i>dipper</i> (sem necessidade de aumentar a dosagem de anti-hipertensores ou adicionar novas classes de fármacos)	- O grupo que manteve tratamento no período matinal continuou sem evidenciar redução da TA no período diurno e manteve HTA descontrolada. Os pacientes deste grupo demonstraram um padrão não- <i>dipper</i> . Apenas dois pacientes mostraram uma redução ligeira da TA, não estatisticamente significativa ($p>0,20$) - No grupo que iniciou tratamento no período noturno, a maioria dos pacientes (90%) estava medicada com monoterapia, sendo que 86% demonstraram uma redução clara da TA, valores de TAS e TAD médias das 24h controladas (6,2 e 2,6mmHg; $p<0,009$) e uma TA média de 100mmHg ($p=0,005$). Esta redução foi mais proeminente no período noturno (8,3 e 5; $p<0,001$); Todos mostraram TA controlada durante o dia e nas automedições domiciliares (apenas quatro pacientes tratados em monoterapia não responderam inicialmente, sendo controlados posteriormente com adição de um segundo fármaco no período noturno) - Comparando os dois grupos, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas após dois meses de tratamento e follow-up na média dos valores tensionais das 24h e nos períodos diurno e noturno	3
Acelajado et al. (2012) ¹³	Estudo unicêntrico prospetivo, aleatorizado, duplamente cego controlado com placebo, crossover n=38 Follow-up: oito semanas Classes farmacológicas estudadas: β-bloqueadores	- Administração de nebivolol no período diurno vs período noturno em pacientes sem medicação prévia ou após <i>washout</i> do tratamento anti-hipertensor; <i>washout</i> na semana 5 de tratamento e crossover de grupos Objetivo primário: Determinar o efeito da administração de nebivolol nos períodos matinal vs noturno na TA e na elevação matinal na TA Objetivos secundários: Avaliar o efeito do nebivolol no <i>dipping</i> noturno e o efeito tensional durante as 24h com a toma matinal vs noturna	- Em ambos os grupos houve uma redução significativa na TAS e TAD durante o dia, a noite e nas 24h e o grau de redução foi semelhante em ambos os grupos - Existiam mais pacientes <i>dipper</i> no grupo tratado com nebivolol no período da manhã (15 vs 11 tratados no período noturno, $p=0,373$) - A TA ao acordar foi de $153,3 \pm 20,5 / 87,9 \pm 11,5$ mmHg quando o nebivolol foi tomado de manhã e $148,4 \pm 27,3 / 87,4 \pm 11,3$ mmHg quando foi administrado de noite ($p=0,854$) - A curva da elevação da TA precocemente na manhã foi mais aplanada após a administração de nebivolol em ambos os grupos, mas esta alteração não foi estatisticamente significativa - A administração de nebivolol no período noturno reduziu significativamente a TAS pré-acordar em relação à <i>baseline</i> - A sobrecarga cardíaca foi significativamente menor após administração matinal ou noturna do fármaco, sem diferenças significativas entre ambos	3

QUADRO II. (continuação)

QUADRO II. (continuação)

Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Asmar <i>et al.</i> (2010) ¹⁴	<p>Estudo multicêntrico, prospectivo, aleatorizado, <i>open-label</i>, com <i>blinded endpoint</i></p> <p>$n=546$</p> <p><i>Follow-up</i>: oito semanas</p> <p>Classes farmacológicas estudadas: ARA e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Grupo de pacientes tratados com amlodipina/valsartan no período noturno (18h-22h) vs grupo de pacientes tratados com amlodipina/valsartan (5/160) no período matinal (06h-10h) durante quatro semanas; os pacientes que no final da quarta semana mantiverem TA descontrolada receberam amlodipina/valsartan (10/160) nas quatro semanas seguintes</p> <p>Objetivo: Avaliar a eficácia da administração noturna vs administração matinal de amlodipina/valsartan em pacientes hipertensos com TA não controlada com amlodipina 5mg</p>	<p>- Ambos os grupos mostraram redução significativa da TAS e TAD nos períodos analisados</p> <p>- A alteração média da TAS nas 24h não teve diferença significativa entre grupos e também não foram detetadas diferenças significativas na média da TAS e TAD em nenhum dos períodos analisados. Foi visualizada uma tendência não significativa para redução da TAS superior durante o período diurno no grupo com toma no período matinal</p> <p>- Não foram visíveis alterações significativas na TAD média das 24h, do período diurno e nas 24-30h. No entanto, verificou-se uma redução significativa no período noturno no grupo de toma noturna do fármaco apesar da diferença absoluta ser relativamente pequena (1,28mmHg, IC95%, 0,19-2,36; $p=0,0021$)</p> <p>- A comparação da média horária da TAS e TAD em ambulatório mostrou uma redução significativa ($p < 0,001$) na TAS e TAD ao longo das 30h para ambos os grupos de tratamento</p> <p>- Para ambos os grupos foi verificada uma redução semelhante e significativa na TAS e TAD avaliadas no consultório em ambos os grupos</p> <p>- Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado no período diurno e o grupo tratado no período noturno no controlo da TA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nas 24h: 47 vs 45%, respetivamente • Período diurno: 65 vs 58%, respetivamente • Período noturno: 41 vs 46%, respetivamente <p>- Taxa de resposta no:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo de tratamento matinal: 79,7% • Grupo de tratamento noturno: 78% 	3



QUADRO II. (continuação)			
Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados
Hermida <i>et al.</i> (2010) ⁷	Estudo prospetivo, aleatorizado, <i>open-label</i> , com grupo paralelo e <i>blinded-endpoint</i> <i>n</i> =203 <i>Follow-up</i> : 32 semanas Classes farmacológicas estudadas: ARA e bloqueadores dos canais de cálcio	- Grupo de pacientes tratados com valsartan/amlodipina no período matinal vs grupo tratado com valsartan no período diurno e amlodipina no período noturno vs grupo tratado com amlodipina no período diurno e valsartan no período noturno Objetivo: Comparar a eficácia na diminuição da HTA essencial da terapêutica de combinação valsartan/amlodipina quando administrada no período matinal vs período noturno	NE 3 - A redução da TA relativamente ao basal foi superior no grupo tratado com ambos os fármacos no período noturno - A TA no período de sono foi significativamente melhor conseguida no grupo tratado com ambos os fármacos de noite. Com a administração de ambos os fármacos no período noturno foi conseguido controlo nos valores de TA no ambulatório em 69,2% dos pacientes, sendo esta percentagem significativamente menor nos outros três grupos (58,3% com ambos os fármacos de manhã, 43,6% com valsartan de manhã e amlodipina à noite e 54,2% com valsartan à noite e amlodipina de manhã; <i>p</i> =0,003) - A diferença na eficácia entre grupos de tratamento foi significativamente maior para a TAS do que para a TAD, tendo-se verificado que o efeito na pressão de pulso (PP) quando ambos os fármacos foram ingeridos no período noturno foi quase o dobro dos restantes grupos - Verificou-se uma maior diferença entre grupos de tratamento no período do sono do que no período acordado. Verificou-se um aumento do declínio relativo da TA durante o período noturno significativo até um perfil <i>dipper</i> normal, apenas quando ambos os fármacos foram administrados no período noturno - A redução da TAS foi significativamente maior nas 24h quando ambos os fármacos foram administrados no período noturno; para a TAD, o efeito na redução da TA foi mais homogêneo com a ingestão de ambos os fármacos no período noturno. A administração de ambos os fármacos de manhã resultou numa redução da TAD significativamente maior durante a primeira do que nas últimas 12h do intervalo de administração

QUADRO II. (continuação)

Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Hoshino et al. (2010) ¹⁵	Estudo <i>open-label</i> , aleatorizado, <i>crossover</i> n=31 <i>Follow-up</i> : 32 semanas Classes farmacológicas estudadas: ARA e bloqueadores dos canais de cálcio	- Grupo tratado com amlodipina/olmesartan no período diurno vs grupo tratado com amlodipina/olmesartan no período noturno durante oito semanas; <i>crossover</i> posterior dos grupos, com novo período de tratamento de oito semanas Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da administração da terapêutica combinada amlodipina/olmesartan no período noturno vs matinal	- Sem diferenças na média das 24h, média diurna, média noturna - Verificou-se uma redução significativamente maior na TAS e TAD às 7h no grupo com administração noturna de ambos os fármacos (127,6 ± 19,5/74,6 ± 13,8mmHg vs 138,4 ± 23,4/82,2 ± 14,5mmHg, p<0,01, p<0,05, respetivamente) - Redução significativa da TA noturna com administração da terapêutica no período noturno em indivíduos não- <i>dipper/riser</i> (o que não foi verificado nos <i>dipper</i>) - TA matinal significativamente menor no grupo medicado no período noturno (134,3 ± 20,0mmHg vs 143,9 ± 18,1mmHg, p<0,001) e semelhante em termos de TA 110,2 ± 16,8mmHg vs 111,6 ± 17,7mmHg, p=0,45), o que resultou numa redução significativa no surto matinal de TA (24,2 ± 13,5mmHg vs 32,3 ± 14,2mmHg, p<0,001)	2
Ushijima et al. (2014) ²⁵	Estudo multicêntrico, <i>open-label</i> , aleatorizado, com grupo paralelo n=92 <i>Follow-up</i> : quatro meses Comorbilidades: perfil tensional não <i>dipper</i> Classes farmacológicas estudadas: ARA	- Grupo inicial tratado com valsartan no período matinal; o grupo de indivíduos que apresentou perfil tensional <i>dipper</i> (43 pacientes) manteve o tratamento, enquanto os indivíduos com perfil tensional não <i>dipper</i> foram divididos em três grupos: grupo tratado com valsartan no período noturno (Valsartan-N, 11 pacientes), grupo tratado com olmesartan no período matinal (Olmesartan-M, 11 pacientes) e grupo tratado com olmesartan no período noturno (Olmesartan-N, 12 pacientes) Objetivo: Avaliar a diferença no efeito cronoterapêutico dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II (valsartan e olmesartan) em pacientes hipertensos com padrão de TA não <i>dipper</i> com administração matinal de valsartan	- A percentagem de redução na TAS no período noturno comparativamente à TAS no período acordado foi significativamente menor e a TAS durante o sono maior nos grupos Valsartan-N, Olmesartan-M e Olmesartan-N do que no grupo Valsartan-M; sem diferenças significativas entre grupos no período diurno e na média das 24h - A redução da TAS no período noturno demonstrou-se superior à redução verificada no período diurno de forma estatisticamente significativa no grupo tratado no período noturno: 2,4 ± 6,3 para 10,5 ± 3,8% no grupo Valsartan-N (p<0,01), 4,3 ± 4,0 para 10,1 ± 6,4% no grupo Olmesartan-M (p<0,05) e 1,2 ± 5,0 para 6,4 ± 10,4% no grupo Olmesartan-N (p<0,05) - O grupo Olmesartan-M sofreu uma redução significativa da TAS (p<0,01) e da TAD (p<0,01) durante o sono, enquanto o grupo Olmesartan-N apenas evidenciou redução significativa da TAS no mesmo período (p<0,05) - O grupo Olmesartan-M mostrou uma redução significativa da TAD nas 24h; sem outras diferenças entre grupos detetadas nas 24h	3



QUADRO II. (continuação)			
Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados
Almirall et al. (2012) ¹⁷	Estudo prospetivo, observacional <i>n</i> =27 Follow-up: seis semanas Comorbidades: perfil tensional não <i>dipper</i> ou <i>riser</i>	- Grupo tratado com os mesmos fármacos anti-hipertensores administrados previamente, com alteração da posologia dos mesmos para o período noturno (excepto diuréticos) - Grupo controlo tratado com todos os fármacos anti-hipertensores no período matinal Objetivo: Analisar se a alteração da posologia da medicação anti-hipertensora para o período noturno poderia melhorar o controlo da TA em pacientes com perfil tensional não <i>dipper</i> e HTA refratária	NE 3 - Após administração no período noturno verificou-se um declínio em todos os períodos (total, diurno e noturno) na segunda medição da TA; no entanto, só se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p<0,05$) na TAS e TAD nos períodos total e noturno - Foi detetado um declínio não estatisticamente significativo nos valores tensionais no período da manhã para a TAS e a TAD no grupo tratado no período noturno - 15% dos pacientes adquiriram perfil tensional <i>dipper</i> após a intervenção cronoterapêutica. A média \pm DP da diferença entre o dia e a noite aumentou significativamente após a instituição de terapêutica noturna para a TAS e para a TAD
Hermida et al. (2009) ⁸	Estudo multicêntrico prospetivo, aleatorizado, <i>open-label</i> , <i>blinded endpoint</i> , com grupo controlo paralelo <i>n</i> =115 Follow-up: seis semanas Classes farmacológicas estudadas: IECA	- Grupo tratado com ramipril no período matinal vs grupo tratado com ramipril no período noturno Objetivo: Comparar a eficácia terapêutica do ramipril quando ingerido em monoterapia no período matinal com a sua administração no período noturno	3 - A eficácia do ramipril na média da TA durante o período acordado foi similar para ambos os grupos; no entanto, verificou-se uma maior eficácia na redução da TA durante o período de sono com a administração noturna dos fármacos - Aumento significativo do rácio TA período acordado/período do sono quando o ramipril foi ingerido consistentemente durante o período noturno e diminuição significativa do rácio quando ingerido no período matinal - A proporção de pacientes com perfil não <i>dipper</i> aumentou após ingestão de ramipril no período matinal, mas reduziu significativamente (de 32% para 14%; $p=0,026$) quando ingerido no período noturno

QUADRO II. (continuação)

Referência	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Resultados	NE
Hermida et al. (2011) ²⁶	Estudo prospetivo, aleatorizado, <i>open-label, blinded endpoint</i> , com grupo controlo paralelo n=661 <i>Follow-up</i> : 5,4 anos Comorbilidades: DRC	- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno - Grupo controlo tratado com todos os fármacos anti-hipertensores no período matinal Objetivo: Investigar se a administração de ≥ 1 anti-hipertensor(es) no período noturno exerce um melhor controlo tensional e redução do risco cardiovascular do que a administração dos fármacos no período matinal.	- O grupo tratado no período noturno demonstrou um controlo significativamente melhor da tensão arterial nas 24h, bem como um valor de TAS média significativamente inferior e um menor número de indivíduos com perfil tensional não <i>dipper</i> no período do sono - Foi constatado um menor <i>hazard ratio</i> (HR) de eventos totais e de eventos cardiovasculares major no grupo tratado com anti-hipertensor no período noturno	2
Hermida et al. (2011) ²⁷	Estudo prospetivo, aleatorizado, <i>open-label, blinded endpoint</i> , com grupo controlo paralelo n=448 <i>Follow-up</i> : 5,4 anos Comorbilidades: DM tipo 2 Classes farmacológicas estudadas: diuréticos, IECA, ARA, β -bloqueadores, α -agonistas e bloqueadores dos canais de cálcio	- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno - Grupo controlo tratado com todos os fármacos anti-hipertensores no período matinal Objetivo: Investigar se a administração de ≥ 1 anti-hipertensor(es) no período noturno exerce um melhor controlo tensional e redução do risco cardiovascular do que a administração dos fármacos no período matinal	- O grupo tratado no período noturno demonstrou um controlo significativamente melhor da tensão arterial nas 24h, bem como um valor de TAS média significativamente inferior e um menor número de indivíduos com perfil tensional não <i>dipper</i> no período do sono - Foi constatado um menor HR de eventos totais e de eventos cardiovasculares major no grupo tratado com anti-hipertensor no período noturno	2



nação de anti-hipertensores (valsartan + amlodipina) no período noturno, o que também foi verificado para o valor da TA no período de sono, com uma queda tensional até um perfil *dipper* normal. A diferença na eficácia farmacológica foi significativamente superior para a TAS relativamente à TAD, sendo o efeito da administração de ambos os fármacos no período noturno aproximadamente o dobro dos restantes. Destaca-se ainda o facto de o controlo tensional em ambulatório ser significativamente superior nos pacientes tratados com os dois fármacos no período noturno, comparativamente aos grupos submetidos a tratamento com ambos os fármacos no período diurno ou quando um dos fármacos era administrado no período diurno e o outro no período noturno. A administração de ambos os fármacos no período matinal, por sua vez, contribuiu para uma redução da TAD significativamente maior durante a primeira hora de administração face às 12h restantes.

Já em 2016, Hermida e colaboradores¹⁰ realizaram um novo estudo prospetivo e corroboraram os resultados do estudo anterior com a deteção de um menor rácio TAS/TAD durante o sono e uma proporção de pacientes com perfil tensional *não dipper* significativamente menor no grupo tratado no período noturno, comparativamente ao grupo tratado no período matinal. A proporção de participantes com TA controlada em ambulatório durante o período relativo ao sono foi também significativamente maior neste grupo de utentes e a TAS média nas 48h significativamente menor. No entanto, não foram detetadas alterações estatisticamente significativas entre grupos no que respeita aos valores de TAS e TAD no período acordado e na TAD média das 48h.

Fujiwara e seus colaboradores¹¹ realizaram um estudo prospetivo multicêntrico com o intuito de avaliar se a administração matinal do tratamento de combinação valsartan + amlodipina demonstrava inferioridade comparativamente à administração noturna da mesma terapêutica em termos de redução da TA central e da TA braquial noturna. A administração matinal dos fármacos não só se mostrou não inferior à toma noturna, como superior no que respeita à TAS central noturna. Contrariamente, Farah e seus colaboradores¹² realizaram um estudo com 30 doentes hipertensos tratados com um ou dois fármacos anti-hipertensores no período matinal e valores de TA não controlados. Os doentes foram randomizados em dois grupos: um grupo

com administração noturna dos fármacos anti-hipertensores e um grupo controlo com manutenção da administração dos fármacos de manhã. Observou-se que o grupo tratado no período noturno demonstrou uma redução significativa da TA mais proeminente no período noturno e valores tensionais significativamente mais controlados nas 24h, comparativamente ao grupo tratado no período matinal.

Por sua vez, o estudo de Acelajado e seus colaboradores¹³ evidenciou uma redução significativa da TAS e TAD em todos os períodos estudados (diurno, noturno e 24h) em ambos os grupos de forma semelhante, sem diferenças significativas entre ambos. O número de pacientes com padrão *dipper* foi superior no grupo tratado com nebivolol no período matinal, sem diferença significativa entre grupos. A única alteração significativa detetada foi a redução da TAS pré-acordar em relação à *baseline* no grupo tratado no período noturno.

Asmar e seus colaboradores¹⁴ elaboraram um estudo multicêntrico prospetivo com o intuito de avaliar a eficácia da administração noturna de amlodipina/valsartan, comparativamente à posologia matinal do fármaco em pacientes previamente medicados unicamente com amlodipina 5mg. Objetivaram uma redução significativa da TA noturna no grupo tratado no período noturno, não evidenciada para o período diurno ou 24h. Em ambos os grupos de tratamento, no entanto, foi notória uma redução significativa da TAS e TAD em todos os períodos do dia.

Os investigadores Hoshino e seus colaboradores¹⁵ procuraram avaliar a eficácia e segurança da administração de terapêutica combinada com amlodipina e olmesartan no período noturno, tendo realizado um estudo com 31 hipertensos e objetivado uma redução significativamente maior da TAS e TAD às 7h neste grupo de doentes comparativamente ao grupo tratado no período matinal. Também foi notória neste grupo uma redução significativa dos valores tensionais no período noturno em indivíduos com perfil *não-dipper/riser*, o que não foi detetado nos utentes com padrão tensional *dipper*, e uma TA matinal significativamente menor, com conseqüente redução do surto matinal de TA.

No estudo de Liu e seus colaboradores¹⁶ foi verificada uma redução da TAS significativa durante o sono e uma redução ligeira da mesma durante o período acordado nos grupos olmesartan-M (pacientes tratados



com olmesartan no período matinal) e olmesartan-N (pacientes tratados com olmesartan no período noturno) comparativamente ao grupo valsartan-N (pacientes tratados com valsartan no período noturno). Ainda, nos grupos olmesartan-M e olmesartan-N, a média da TA diminuiu significativamente durante o período de sono. A redução da TAS no período noturno demonstrou-se superior à redução verificada no período diurno de forma estatisticamente significativa no grupo tratado no período noturno. O número de pacientes com reversão para padrão *dipper* foi de sete em 11 no grupo valsartan-N, o que corresponde a uma reversão para o padrão *dipper* em 64% dos pacientes com passagem do fármaco do período matinal para o período noturno, mantendo a mesma dosagem; ainda, verificou-se uma reversão para padrão *dipper* de cinco em 11 dos pacientes no grupo olmesartan-M e cinco em 12 dos pacientes no grupo olmesartan-N.

Almirall e seus colaboradores¹⁷ estudaram 27 utentes com perfil tensional não *dipper* e HTA refratária, tendo verificado que a passagem da toma dos fármacos para o período noturno produziu um declínio tensional em todos os períodos estudados (total, diurno e noturno); no entanto, as diferenças nos valores de TAS e TAD só foram significativas nos períodos noturno e total. Ainda, quatro dos 27 pacientes adquiriram um perfil tensional *dipper* após a intervenção cronoterapêutica.

DISCUSSÃO

A hipertensão arterial é uma doença crónica e um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cardio-cerebrovascular quando não se encontra adequadamente controlada. Por esse motivo, torna-se imprescindível a adoção de estilos de vida mais saudáveis e, quando necessário, o seu tratamento adequado e o controlo com fármacos anti-hipertensores.

Alguns artigos postulam que os valores de TA no período noturno constituem um melhor preditor de *outcomes* do que a TA no período diurno, bem como a presença de um rácio entre os valores tensionais noturnos e diurnos superior a 0,9, sendo que doentes com perfil tensional não *dipper* apresentam um risco cardiovascular superior.¹⁸ Está cientificamente comprovado que pacientes com um perfil tensional noturno não *dipper* e/ou *riser* têm um risco acrescido de desenvolvimento de lesão órgão-alvo, doença cardiovascular e/ou mor-

talidade global¹⁹ e conjectura-se que estes perfis poderão ser revertidos quando a prescrição de anti-hipertensores é efetuada no período noturno e pela administração de diuréticos em indivíduos *salt-sensitive*.²⁰

Por esse motivo, a presente revisão baseada na evidência pretendeu avaliar qual a eficácia a nível do controlo tensional e reversão de perfis não-*dipper* e/ou *riser* com a administração noturna de anti-hipertensores comparativamente à sua administração convencional (no período matinal). Apenas duas MA e 12 ECA foram elegíveis para a mesma. Os resultados obtidos demonstram que a administração no período noturno de fármacos anti-hipertensores reduz eficazmente os valores de tensão arterial nos períodos diurno, noturno e na média das 24h de forma semelhante ao que acontece com a administração destes fármacos no período diurno. No entanto, apenas foram visíveis diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento, com superioridade do grupo tratado com anti-hipertensor noturno, na redução dos valores tensionais no período noturno/a dormir.

Apenas quatro dos 14 estudos incluídos na revisão descrevem o efeito da cronoterapia noturna em termos de reversão a perfis *dipper*, sendo que três corroboram esta teoria^{8,10,17} e o estudo de Liu e colaboradores, apesar de mencionar uma reversão de 64% com a passagem da toma de valsartan para o período noturno, descreve uma reversão destes perfis em 42-46% dos utentes com a troca de valsartan por olmesartan nos períodos noturno e matinal.¹⁶ Este facto poderá dever-se às diferenças já identificadas em estudos com animais anteriores: no estudo verificou-se que a administração de valsartan em períodos inativos reduzia a TA por um maior período de tempo do que quando administrado no período ativo.¹⁶ Ainda, detetaram que, comparativamente ao valsartan, o olmesartan se dissocia mais lentamente dos recetores AII do tecido vascular,²¹ prolongando desta forma o seu efeito. Este fator torna determinante o papel do médico prescritor na escolha do tipo de anti-hipertensor e da posologia destes fármacos, devendo atender a que utentes com valores tensionais noturnos elevados poderão beneficiar com a administração de anti-hipertensor(es) no período noturno, otimizando assim a farmacodinâmica e farmacocinética destes fármacos. Este aspeto assume particular importância pela premissa de que a relação TA noturna/TA diurna é considerada o fator preditor mais potente para *outcomes* clínicos, incluindo DCV e mortalidade.²²⁻²⁴



Um outro aspeto pouco explorado nos artigos selecionados foi a morbimortalidade CV e mortalidade global, que não demonstrou redução com a passagem da administração de fármacos anti-hipertensores para o período noturno nos dois artigos que abordaram esta questão. Ressalva-se que, em ambos os artigos, foi identificado um RR significativamente menor de eventos CV neste grupo de doentes, corroborando a premissa supracitada.

A presente análise tem como principais limitações a inexistência de homogeneidade de critérios entre estudos, quer em termos da população selecionada (número de participantes, diferentes etnias, utentes com ou sem comorbilidades – DRC, DM – que poderão interferir no controlo tensional) quer do desenho do estudo (duração do *follow-up*, método e *timing* de medição dos valores de tensão arterial). Destaca-se ainda a grande diversidade de formas de tratamento e classes de fármacos anti-hipertensores utilizados nos estudos (monoterapia vs terapêutica de combinação, diuréticos vs IECA vs ARA vs BCC vs beta-bloq, diferentes dosagens do mesmo fármaco e diferentes tempos de semivida dos mesmos).

CONCLUSÃO

Os estudos parecem apontar para uma superioridade na redução dos valores tensionais com a administração dos fármacos anti-hipertensores no período noturno. Este fator torna-se determinante para a cronoterapia dos anti-hipertensores, devendo o médico prescritor atentar ao perfil circadiano tensional de cada utente e tomar uma decisão individualizada acerca do momento de administração mais adequado destes fármacos com o intuito de otimizar a sua eficácia e conseguir ganhos em saúde. No entanto, a avaliação do ritmo circadiano da tensão arterial tem sido negligenciada no processo terapêutico da HTA, pelo que os benefícios que possam advir da normalização dos valores tensionais no período noturno são ainda desconhecidos. São necessários estudos posteriores, com uma maior uniformidade de critérios, dimensão amostral e avaliação da morbimortalidade CV, de forma a poder garantir a eficácia e segurança da administração noturna de fármacos anti-hipertensores e a ponderar a alteração do atual paradigma nacional de posologia matinal destes fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão arterial: definição e classificação: norma n.º 020/2011, de 28/09/2011, atualizada em 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2013.
2. Liu X, Liu X, Huang W, Leo S, Li Y, Liu M, et al. Evening-versus morning-dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(5):427-40.
3. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2007;24(4):749-75.
4. Direção-Geral da Saúde. Abordagem terapêutica da hipertensão arterial: norma n.º 026/2011, de 29/09/2011, atualizada em 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2013.
5. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD004184.
6. Wang C, Qiu X, Lv L, Huang J, Li S, Lou T, et al. Chronotherapy for hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis in non-black patients. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(4):651-9.
7. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* 2010;27(6):1287-303.
8. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension. *Hypertension.* 2009;54(1):40-6.
9. Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, Koval S. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2006;19(1):104-12.
10. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces the risk of new-onset type 2 diabetes : a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59(2):255-65.
11. Fujiwara T, Hoshida S, Yano Y, Kanegae H, Kario K. Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlodipine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens.* 2017;13(12):1319-26.
12. Farah R, Makhoul N, Arraf Z, Khamisy-Farah R. Switching therapy to bedtime for uncontrolled hypertension with a nondipping pattern: a prospective randomized-controlled study. *Blood Press Monit.* 2013;18(4):227-31.
13. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Oparil S, Calhoun DA, Glasser SP. Both morning and evening dosing of nebivolol reduces trough mean blood pressure surge in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(1):66-72.
14. Asmar R, Gosse P, Quéré S, Achouba A. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine / valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine phane Quere. *Blood Press Monit.* 2011;16(2):80-6.
15. Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(7):416-22.
16. Liu Y, Ushijima K, Ohmori M, Takada M, Tateishi M, Ando H, et al. Chronopharmacology of angiotensin II-receptor blockers in stroke-prone



- spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Sci.* 2011;115(2):196-204.
17. Almirall J, Comas L, Martínez-Ocaña JC, Roca S, Arnau A. Effects of chronotherapy on blood pressure control in non-dipper patients with refractory hypertension. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27(5):1855-9.
 18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EG, Azizi M, Burnier 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 Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
 19. Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Gabriel A, Burnier M. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension.* 2008;51(4):891-8.
 20. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(6):781-92.
 21. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, Harada K, Ishikawa S, Ioka T, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(1):62-8.
 22. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):874-80.
 23. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46(1):156-61.
 24. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA.* 1999;282(6):539-46.
 25. Ushijima K, Nakashima H, Shiga T, Harada K, Ishikawa S, Ioka T, et al. Different chronotherapeutic effects of valsartan and olmesartan in non-dipper hypertensive patients during valsartan treatment at morning. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(1):62-8.
 26. Hermida RC, Ayala DE, Mojo A, Fernández JR. Bedtime dosing of anti-hypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(12):2313-21.
 27. Hermida RC, Ayala D, Mojón A, Fernández J. Influence of time of day of blood pressure: lowering treatment on patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1270-6.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

As autoras declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ângela Oliveira Mendes

E-mail: asomendes@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1016-5581>

Recebido em 31-05-2019

Aceite para publicação em 03-01-2020

ABSTRACT

CHRONOTHERAPY OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Objective: To determine whether nocturnal administration of antihypertensive drugs may have a benefit in terms of efficacy in reducing blood pressure and/or cardiovascular events, morbidity, and mortality compared to morning administration.

Data sources: National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, CMA Infobase, The Cochrane Library, DARE and MEDLINE/PubMed.

Methods: Search of guidelines, systematic reviews (SR), meta-analysis (MA) and clinical trials published between January 2008 and October 2018, available in English and Portuguese under the terms MeSH 'Antihypertensive Agents' and 'Drug Chronotherapy'. The American Family Physician's Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) was used to assess the levels of evidence (NE) and the strength of recommendation (FR).

Results: Fifty-five articles were obtained in the initial research, of which 13 fulfilled the inclusion criteria. With nocturnal administration of drugs, greater control of blood pressure values at night was observed, and the reversion of dipper profiles to non-dipper, with no statistically significant differences in the diurnal period. Only MA analyzed global and cardiovascular mortalities, and no statistically significant changes were detected in this parameter between the morning and evening groups; however, a lower relative risk of cardiovascular events in the evening group was evident in three of the studies.

Conclusion: The administration of antihypertensive drugs in the nocturnal period proved to have benefit in terms of reduction of blood pressure values and showed superiority in this reduction during nocturnal period, allowing even to revert non-dipper/riser patterns to the dipper. However, further studies, with greater uniformity of criteria and evaluation of CV morbidity and mortality, are required in order to ensure the efficacy and safety of nocturnal administration of antihypertensive drugs.

Keywords: Chronotherapy; Antihypertensive drugs.