

**Cronoterapia no Doente Renal Crónico
Hipertenso
Revisão Baseada na Evidência**

Bernardo Vieira Martins

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Ana Rita Aleixo

abril de 2021

“Science is the great antidote to the poison of enthusiasm and superstition.”

Adam Smith

Agradecimentos

O meu especial obrigado,

À Doutora Rita por ter aceitado o convite para orientar a minha dissertação de mestrado. Pelo interesse, ensinamentos e disponibilidade que demonstrou mesmo em tempos difíceis de pandemia. Ao Doutor Hugo por estar sempre pronto a avaliar e acrescentar ideias a esta dissertação.

Aos meus pais pelo suporte e compreensão que demonstraram durante toda esta caminhada. À minha irmã por me ter inculcido o gosto pela medicina e ter ajudado ao longo destes 6 anos.

À Ana por toda a paciência e apoio incondicional.

Aos meus amigos que esta jornada universitária trouxe e aos amigos da minha terra pelo companheirismo de sempre.

E por fim agradeço à Faculdade de Ciências da Saúde pela oportunidade de aprendizagem e pela minha formação.

Resumo

Introdução: existe evidência de que os valores de pressão arterial no período noturno são melhores preditores dos *outcomes* clínicos do que os valores tensionais no período diurno, sendo que doentes com perfil tensional *non-dipper* ou *riser* (padrão prevalente na doença renal crónica) apresentam maior risco cardiovascular e de desenvolver lesão de órgão-alvo. Assim, pressupõe-se que utilizando um tratamento eficaz e seguro, tendo em conta o ritmo circadiano tensional e os valores de tensão arterial noturna num indivíduo com doença renal crónica hipertenso, os perfis tensionais de maior risco possam ser revertidos através da administração de anti-hipertensores ao deitar (cronoterapia).

Objetivos: avaliar qual o benefício da administração ao deitar de anti-hipertensores no controlo da pressão arterial, na alteração do perfil tensional e na diminuição do risco cardiovascular comparativamente à administração de anti-hipertensores fora do período noturno, no doente renal crónico hipertenso sem terapêutica renal de substituição, e verificar se essa evidência está representada nas atuais *guidelines* sobre o tema.

Métodos: foi feita pesquisa de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e *guidelines* publicados nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, sem restrição na data da publicação. Utilizou-se a escala “*Strength of Recommendation Taxonomy*” para avaliação dos níveis de evidência e da força de recomendação.

Resultados: obtiveram-se 52 artigos científicos na pesquisa inicial, dos quais seis cumpriram os critérios de inclusão (uma meta-análise, uma revisão sistemática e quatro ensaios clínicos). Da pesquisa de *guidelines* resultaram seis documentos. Os resultados indicam que, embora a eficácia na redução dos valores de pressão arterial diurna e nas 24h com a administração de fármacos anti-hipertensores ao deitar seja similar à da administração matinal, a cronoterapia transformou perfis *non-dipper/riser* em *dipper*, reduziu significativamente os valores de tensão arterial no período noturno, e mostrou uma redução do risco cardiovascular. Apenas duas *guidelines* fazem referência à cronoterapia, sem uma recomendação específica.

Discussão: a cronoterapia pode beneficiar o doente renal crónico hipertenso pela redução da pressão arterial noturna e controlo dos perfis tensionais de maior risco, já que tem em conta o ritmo circadiano e otimiza a farmacodinâmica e farmacocinética da terapêutica, reduzindo o risco cardiovascular sem um custo adicional para o paciente ou para o Serviço Nacional de Saúde.

Conclusão: A administração de anti-hipertensores ao deitar poderá ser aconselhada no doente renal crónico com hipertensão para diminuir a tensão arterial noturna e reduzir o risco cardiovascular associado (Força de Recomendação B), facto que poderá sugerir uma atualização das *guidelines* atuais.

Palavras-chave

Cronoterapia; Doença Renal Crónica; Anti-hipertensores; Hipertensão Arterial; Morbimortalidade Cardiovascular.

Abstract

Introduction: there is some evidence that blood pressure values at night are better predictors of clinical outcomes than daytime blood pressure values, and that patients with a non-dipper or riser blood pressure profile (a prevalent pattern in chronic kidney disease) have a higher cardiovascular risk and risk of developing a harmful target organ alterations. Thus, it is assumed that by using an effective and safe treatment, considering the circadian rhythm and nocturnal blood pressure values in a hypertensive individual with chronic kidney disease, the higher-risk tension profiles can be reversed through the administration of antihypertensive drugs at bedtime (chronotherapy).

Objectives: what are the benefits of bedtime administration of antihypertensive drugs in blood pressure control, in the effectiveness of reversing pressure profiles and in reducing cardiovascular risk compared to administration of all antihypertensive drugs outside the nighttime period, in hypertensive patients with chronic kidney disease without renal replacement therapy and ascertain if that evidence is represented in the current guidelines about the topic.

Methods: research of meta-analysis, systematic reviews, clinical trials and guidelines available in English, Portuguese and Spanish without limiting the time of the publication was done. The “Strength of Recommendation Taxonomy” was used to assess the levels of evidence and of the strengths of recommendation.

Results: a total of 52 scientific articles were found in the initial research, six of which met the inclusion criteria (one meta-analysis, one systematic review and four clinical trials). The guidelines search resulted in six clinical guidelines that were included in this review. The results show that, although the bedtime administration of antihypertensive drugs showed a similar daytime and 24-hour blood pressure reduction as the morning administration of these drugs, chronotherapy transformed nighttime blood pressure profiles from non-dipper/riser to dipper and significantly reduced the cardiovascular risk. Only two guidelines mentioned chronotherapy treatment, without any particular recommendation.

Discussion: chronotherapy can benefit these patients by reducing nighttime blood pressure and controlling higher-risk blood pressure profile, as it considers the circadian rhythm and optimizes the pharmacodynamics and pharmacokinetics of these drugs, reducing cardiovascular risk with no additional cost to the patient or the National Health Service.

Conclusion: the administration of antihypertensive drugs at bedtime may be encouraged in hypertensive patients with chronic kidney disease to decrease nighttime blood pressure and reduce the associated cardiovascular risk (strength of recommendation B), which may suggest an update of the current guidelines.

Keywords

Chronotherapy; Chronic Kidney Disease; Arterial Hypertension; Antihypertensive Drugs; Cardiovascular Morbimortality.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv e v
Abstract.....	vi e vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
1. Introdução.....	1
1.1. Doença Renal Crónica.....	3
1.2. Doença Renal Crónica e Hipertensão Arterial.....	5
1.3. Ritmo Circadiano e a Pressão Arterial Noturna no Doente Renal Crónico.....	6
1.4. Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial num Doente Renal Crónico Não Dialisado.....	8
2. Metodologia.....	10
2.1. Critérios de seleção do estudo.....	10
2.2. Objetivos da investigação.....	10
2.3. Pesquisa.....	11
2.4. Seleção e extração de dados dos artigos científicos.....	13
2.5. Análise da qualidade.....	13
3. Resultados.....	14
3.1. Características da meta-análise e da revisão sistemática.....	15
3.2. Características dos ensaios clínicos.....	16
3.3. <i>Outcome</i> primário.....	18
3.3. <i>Outcome</i> secundário.....	20
3.4. Normas de orientação clínica.....	22
3.5. Qualidade dos artigos e <i>guidelines</i>	23
4. Discussão.....	25
5. Conclusão.....	29
6. Bibliografia.....	30
7. Anexos.....	35
7.1. Anexo 1 - Algoritmos utilizados para designar os níveis de evidência e s forças de recomendação dos artigos e <i>guidelines</i> segundo a <i>SORT</i>	35
7.2. Anexo 2 - Quadros I a IV com a síntese de cada artigo e recomendações das <i>guidelines</i>	36

Lista de Figuras

- Figura 1. Estratificação da DRC por combinação da TFG e da albuminúria, com respetivos níveis de gravidade relativamente ao prognóstico..... 4
- Figura 2. Fatores que contribuem para a hipertensão arterial na doença renal crónica.... 5
- Figura 3. Os quatro padrões dipper de pressão arterial noturna..... 6
- Figura 4. Gráfico com a variação da pressão arterial em indivíduos hipertensos com e sem Doença Renal Crónica traçada conjuntamente com as variações de níveis de cortisol no plasma..... 7
- Figura 5. Diagrama das etapas seguidas durante o processo de seleção dos artigos..... 14
- Figura 6. Distribuição geográfica, por país, dos ensaios incluídos na revisão..... 17

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação da Doença Renal Crónica.....	4
Tabela 2. Principais classes de anti-hipertensores disponíveis para uso clínico.....	8
Tabela 3. Metas pressóricas para doentes com DRC em tratamento conservador, de acordo com a excreção urinária de albumina.....	9
Tabela 4. Critérios de inclusão e exclusão.....	12
Tabela 5. Nível de evidência das publicações baseado na escala <i>SORT</i>	23
Tabela 6. Força das recomendações das <i>guidelines</i> baseado na escala <i>SORT</i>	24

Lista de Acrónimos

AASI	<i>Ambulatory arterial stiffness index</i>
AJKD	<i>American Journal of Kidney Diseases</i>
ARA	Antagonista dos Recetores da Angiotensina
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DRC	Doença Renal Crónica
DRFT	Doença Renal em Fase Terminal
DGS	Direção Geral da Saúde
ECA	Ensaio Clínico Aleatorizado
ECNA	Ensaio Clínico Não Aleatorizado
FR	Força das Recomendações
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
HTA	Hipertensão Arterial
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LOA	Lesões nos Órgãos Alvo
LVM	<i>Left ventricular mass</i>
MA	Metanálise
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
ND	Não Dialisado
NE	Nível de Evidência
NOC	Normas de Orientação Clínica
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RCV	Risco Cardiovascular
RS	Revisão Sistemática
SORT	<i>Strength of Recommendation Taxonomy</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TSR	Terapêutica de Substituição Renal

1. Introdução

A Doença Renal Crónica (DRC) é definida como a presença de alterações da estrutura ou da função dos rins, com ou sem alteração da filtração glomerular, por um período maior que três meses e com implicações na saúde do indivíduo (1). Em Portugal, os dados publicados na literatura indicam que a prevalência da DRC é de 6.1%, sendo a diabetes a principal causa de desenvolvimento desta patologia (2). É um problema crescente de saúde pública e tem ganho destaque nas últimas décadas devido à elevada taxa de morbimortalidade, tendo um enorme peso social e económico, com custos bastante significativos nos sistemas de saúde ocidentais.

A Hipertensão Arterial (HTA) contribui para a progressão desta doença, sendo uma causa e consequência da mesma. Define-se como a existência de valores da pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou superiores a 90 mmHg (3). À medida que a taxa de filtração glomerular diminui, a incidência e a gravidade da hipertensão aumentam. Insta acrescentar que, a HTA e a DRC são fatores de risco independentes na doença cardiovascular (DCV) e, quando coexistem, o risco de mortalidade e morbidade por DCV aumenta substancialmente (4).

A monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) fornece valores de pressão arterial (PA) mais ajustados à realidade comparativamente com a medição da PA em contexto de consulta ou no domicílio. Para além disso, fornece mais informação sobre as flutuações da PA ao longo das 24 horas (ritmo circadiano). A MAPA está especialmente indicada quando valores tensionais elevados coexistem com os antecedentes de DRC, diabetes *mellitus* (DM) ou a ausência de lesões nos órgãos alvo (LOA) (3). Nos casos em que um paciente com DRC apresente hipertensão resistente, hipertensão episódica, sintomas de hipotensão sob terapêutica anti-hipertensora, suspeita de disfunção autonómica ou de se colocar a hipótese de hipertensão da “bata branca” é importante a realização de MAPA (1).

Num indivíduo saudável, os dados de uma MAPA mostrariam a diminuição fisiológica da pressão arterial em 10-20% durante o sono (*dip*-noturno), relativamente à PA quando este está acordado (5). Por outro lado, existem outros ritmos/flutuações pressóricas, como os padrões *non-dipper* (diminuição da PA em menos de 10% durante o sono) ou *reverse-dipper* (valores de PA mais elevados durante o sono do que no período de vigília), que estão associados a LOA, morbimortalidade cardiovascular, DM tipo 1 e 2 e DRC (6).

É de realçar a franca evidência comprovada em vários estudos (7-9) de que pacientes hipertensos com DRC apresentam uma prevalência elevada (entre 60 a 80%) do padrão *non-dipper* ou *reverse-dipper*. Essa prevalência aumenta com a evolução da DRC, consequência da disfunção do reflexo barorreceptor e da relativa perturbação no mecanismo de reabsorção do sódio renal (9, 10).

Está ainda descrita a possibilidade da reversão de perfis *non-dipper* e *reverse-dipper* para *dipper* com a toma ao deitar da medicação anti-hipertensora, tal como apontam alguns estudos que se basearam na cronoterapia (11, 12).

A descoberta de que variações dos ritmos biológicos (ritmos circadianos) ocorrem em função de determinadas patologias e da presença de certos fármacos, tal como a existência de ritmos que alteram a cinética e a dinâmica de alguns fármacos, constituíram aspetos fundamentais na evolução da cronofarmacologia (13). A abordagem cronoterapêutica baseia-se na presença de ritmos de 24 horas nas funções fisiológicas e patológicas, tornando estes medicamentos mais eficazes, seguros e apresentando menos efeitos adversos (14).

Assim, atendendo ao facto de que os fatores implicados na regulação da pressão arterial são caracterizados por uma marcada variação circadiana, compreende-se que os fármacos anti-hipertensores apresentem uma dependência da hora de administração (13). Para diminuir os valores de tensão arterial noturna num indivíduo com DRC e normalizar o padrão circadiano da pressão arterial, reduzindo o risco cardiovascular nestes pacientes, tem sido testada a administração da terapêutica anti-hipertensora ao deitar – cronoterapia, como referenciado anteriormente.

No decorrer dos estágios realizados em meio clínico, quer em ambiente hospitalar, quer nos Cuidados de Saúde Primários, constatei que alguns médicos recomendavam aos seus pacientes hipertensos com Doença Renal Crónica a toma de anti-hipertensores ao deitar. Porém, a maioria das *guidelines* atuais de Hipertensão Arterial e de Doença Renal Crónica não fazem referência concreta ao horário da toma da medicação anti-hipertensora.

Por conseguinte, o objetivo desta dissertação é compreender melhor qual a evidência científica que apoia esta prática clínica, bem como avaliar a sua eficácia no controlo da pressão arterial e redução do risco cardiovascular, através de uma revisão baseada na evidência.

1.1. Doença Renal Crónica

A DRC é um termo geral para alterações que afetam a estrutura e função do rim, com apresentações clínicas variáveis, em parte relacionadas com a causa, severidade e taxa de progressão da doença (15).

Esta patologia é definida como a presença de alterações na estrutura ou função renal, por um período superior a três meses. Portanto pode ser feito o diagnóstico de DRC quando (1):

- 1) Estão presentes quaisquer das seguintes alterações estruturais ou funcionais, independentemente da taxa de filtração glomerular (uma ou mais):
 - Albuminúria ($>30\text{mg}/24\text{h}$; razão albumina/creatinina $\geq 30\text{mg}/\text{g}$);
 - Anomalias do sedimento urinário;
 - Distúrbios eletrolíticos e outras anomalias devidas a lesões tubulares;
 - Anomalias detetadas por exame histológico;
 - Anomalias estruturais detetadas por exame de imagem;
 - História de transplante renal.

OU

- 2) Taxa de filtração glomerular inferior a $60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, com ou sem lesão renal.

Uma forma comum de aferir a função renal é determinar a taxa de filtração glomerular (TFG), que corresponde à quantidade de filtrado que é produzida num minuto (16). Não é possível medir a TFG diretamente, mas sim estimá-la pela *clearance* urinária de um marcador ideal de filtração. Um dos métodos mais utilizados para estimar a TFG é através das concentrações de creatinina sérica e urinária (16).

Tradicionalmente, classifica-se a DRC em 5 estadios, através do valor da TFG (tabela 1). Em termos de parâmetros de função renal, a DRC enquadra-se numa TFG inferior a $60\text{ mL}/\text{min}$ por 1.73m^2 , correspondendo ao intervalo de categoria de TFG entre os estadios 3 e 5 (17). O termo doente renal crónico não dialisado (ND) é a designação usada para representar os pacientes diagnosticados com DRC que não necessitam de terapêutica de substituição renal (TSR). Por outro lado, os indivíduos com esta patologia que necessitam de diálise ou de transplantação são denominados pacientes com doença renal em fase terminal (DRFT). Na maior parte das situações, o doente renal crónico ND inclui-se nos estadios 3 ou 4, já o doente em DRFT inclui-se no último estadio, ou seja, o 5.

Atualmente, a classificação da DRC segundo as *guidelines* internacionais da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (figura 1) (1) para além da TGF (e os seus estádios), tem em consideração a proteinúria, agrupando os pacientes em grupos de níveis de gravidade relativamente ao prognóstico. Tanto a diminuição da TFG como o aumento da albuminúria agravam o risco cardiovascular do paciente e estes dois parâmetros, em conjunto, predizem com maior rigor a progressão desta doença.

Tabela 1. Classificação da Doença Renal Crónica. Adaptado de KDIGO (2002) (17).

Estadio	Descrição	TFG (mL/min/1.73m ²)
1	Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥90
2	Lesão renal com diminuição ligeira da TFG	60-89
3	Diminuição moderada da TFG	30-59
4	Diminuição grave da TFG	15-29
5	Falência renal	≤15 (ou diálise)

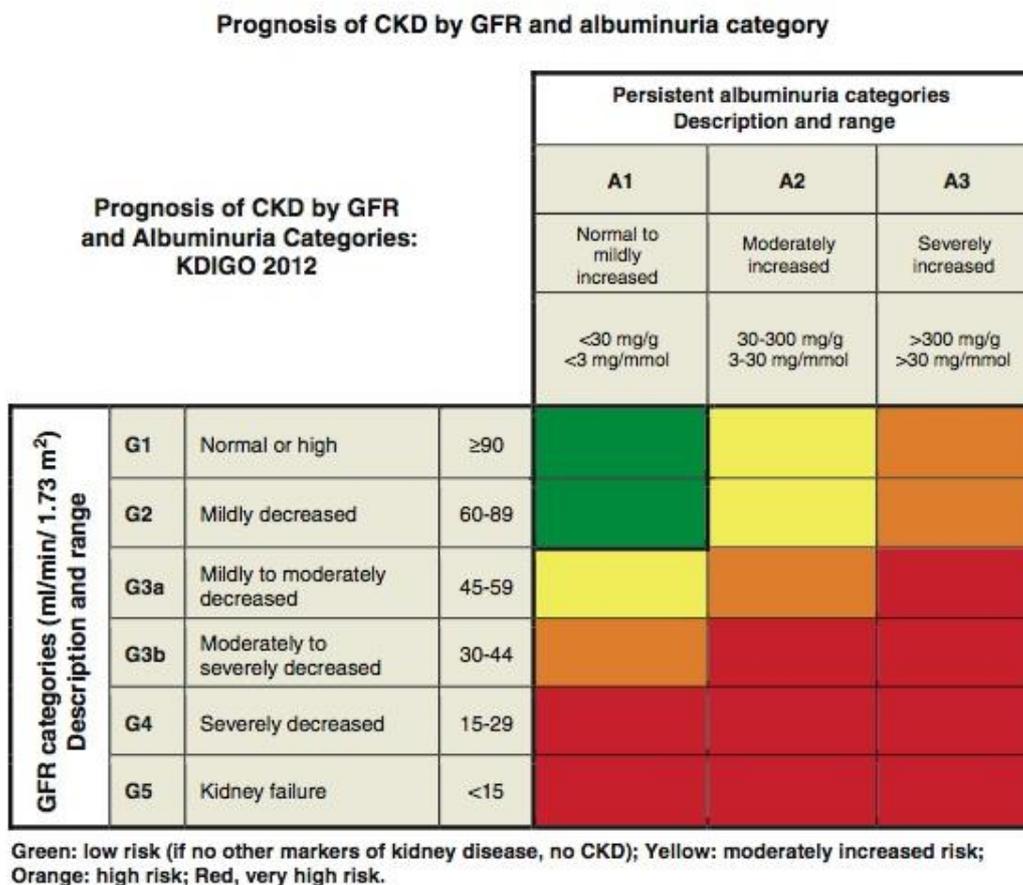


Figura 1. Estratificação da DRC por combinação da TFG e da albuminúria, com respetivos níveis de gravidade relativamente ao prognóstico. Figura retirada de KDIGO (2012) (10).

1.2. Doença Renal Crónica e Hipertensão Arterial

A HTA é uma das causas modificáveis mais relevantes de morbimortalidade cardiovascular e constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A associação entre HTA e DRC é complexa, pois a primeira constitui um fator de risco *major* para o aparecimento e progressão da DRC e, ao mesmo tempo, pode ser o resultado da lesão renal (18).

Esta comorbilidade está presente em cerca de 80% dos pacientes com DRC (19) e aumenta significativamente com a redução da função renal, sendo uma determinante de difícil controlo nos últimos estadios da doença.

Existem vários mecanismos identificados que contribuem para o desenvolvimento da HTA na DRC (figura 2), tais como: a sobrecarga de volume por perda da capacidade renal de excretar sódio, o aumento de atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona e a disfunção endotelial (20). A desregulação de um ou mais sistemas levam à perturbação do processo de autorregulação vascular renal, com um aumento da pressão intraglomerular, glomerulosclerose e consequente diminuição da taxa de filtração glomerular. Consequentemente, a interdependência entre a DRC e a hipertensão torna difícil a gestão clínica destes dois transtornos.

O controlo tensional com a administração de terapêutica anti-hipertensora e com alterações de estilos de vida são essenciais para abrandar a progressão da doença renal e melhorar o prognóstico cardiovascular desses pacientes (20).

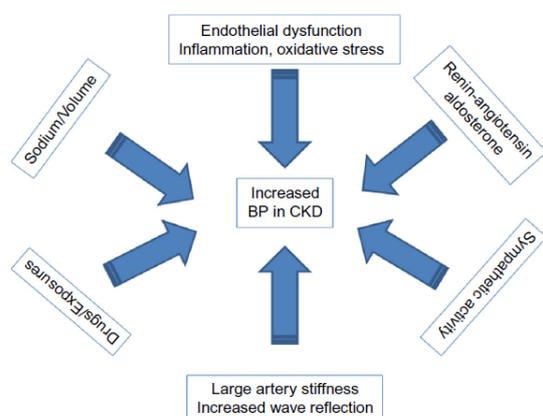


Figura 2. Fatores que contribuem para a hipertensão arterial na doença renal crónica. Figura retirada do artigo “*Pathophysiology of Hypertension in Chronic Kidney Disease*” (20).

1.3. Ritmo Circadiano e a Pressão Arterial Noturna no Doente Renal Crônico

O organismo é regulado por um ritmo circadiano originado no núcleo supraquiasmático, de acordo com estímulos luminosos que definem o ciclo dia/noite. Posteriormente, essa informação é enviada para núcleos periféricos que se encontram em vários órgãos como o rim, fígado e pele, permitindo uma resposta do corpo humano adaptada a cada fase do dia (14).

A pressão arterial sofre a ação deste ciclo, apresentando variações diárias nos valores tensionais, os quais são tipicamente mais elevados durante o período diurno/de vigília do que o noturno/de sono (14).

Com o aparecimento da MAPA puderam-se observar as variações da PA durante 24 ou mais horas. Assim, é possível uma melhor compreensão do comportamento da PA e as suas flutuações num determinado intervalo de tempo (6).

Um indivíduo saudável apresenta uma descida fisiológica da pressão arterial noturna (PAN) entre 10% a 20%, comparativamente com os valores diurnos, sendo este padrão denominado de *dipper* (6).

Quando a redução da PAN for superior a 20% em relação aos valores diurnos, chama-se *extreme dipper* e se essa diminuição for inferior a 10% denomina-se padrão *non-dipper* (6). Efetivamente, se os valores tensionais se mantiverem ou elevarem durante a noite, o paciente é incluído na categoria dos *reverse dippers/risers* (figura 3).

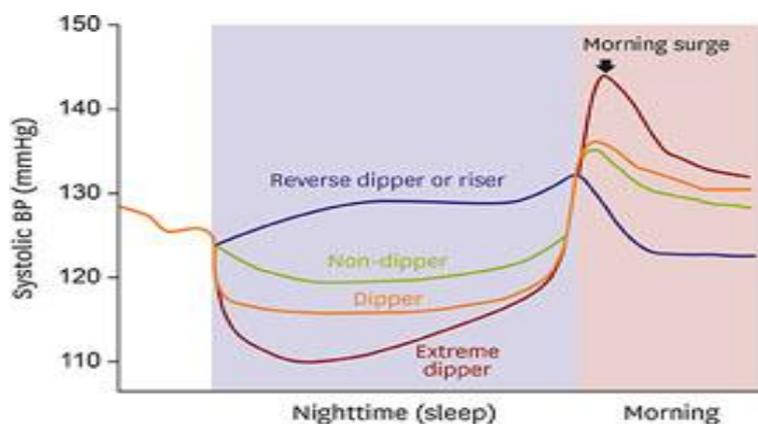


Figura 3. Os quatro padrões *dipper* de pressão arterial noturna. Figura retirada do artigo publicado no “*Korean Circulation Journal*” (2019) (21).

Mojon foi um dos pioneiros na investigação em larga escala do ritmo circadiano de pacientes com DRC (18), mostrando que o facto da descida dos valores noturnos de PA (padrão *dipping*) estar atenuada no doente com DRC constitui um dado preocupante e particularmente relevante na abordagem da HTA nestes pacientes (22) (figura 4).

Como já referido, a maioria dos pacientes com DRC apresentam na MAPA um perfil *non-dipper*. Estes indivíduos apresentam maior risco de mortalidade cardiovascular (23) e maior probabilidade de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (24), sendo este padrão considerado determinante do *remodelling* e hipertrofia cardíaca, independentemente dos valores diurnos da PA. Além disso, estudos (18, 25, 26) indicam que o padrão *non-dipper* também pode ser responsável por um aumento do número de plaquetas, espessamento da túnica média vascular, mudanças na estrutura renal (fibrose intersticial e atrofia tubular) e alterações hemodinâmicas na posição supina. Assim, o padrão *non-dipper* poderá ter um valor preditivo de morbilidade/mortalidade nesses doentes.

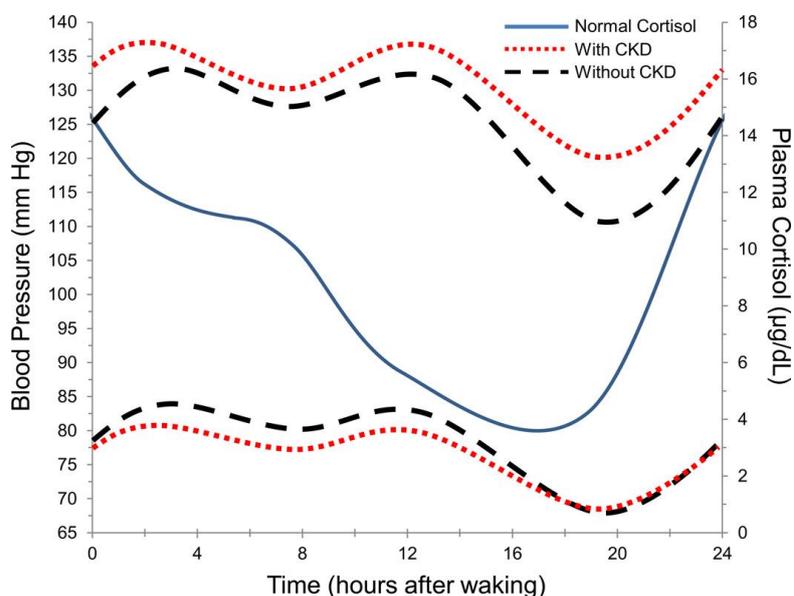


Figura 4. Gráfico com a variação da pressão arterial em indivíduos hipertensos com e sem Doença Renal Crónica traçada conjuntamente com as variações de níveis de cortisol no plasma. Figura retirada do artigo “Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines” (18).

1.4. Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial num Doente Renal Crónico Não Dialisado

O tratamento desta doença engloba várias modalidades, a salientar: comportamental, dietética e medicamentosa (1). De uma forma geral, o tratamento farmacológico anti-hipertensor deve ser implementado precocemente nos doentes renais crónicos devido ao seu efeito nefroprotetor. Para tentar bloquear a curva tendencial de declínio da função renal, a intervenção médica passa pelo controlo da PA, sendo este um aspeto fulcral no tratamento da DRC, sem esquecer o outro importante promotor da evolução da DRC: a proteinúria basal (16).

Tabela 2. Principais classes de anti-hipertensores disponíveis para uso clínico. Tabela baseada no livro “Farmacologia Básica e Clínica” (13.^a Edição) (27).

Classe de Anti-Hipertensores	Exemplo(s)
Diurético	Furosemida; Hidroclorotiazida; Indapamida
Vasodilatador direto	Hidralazina
Bloqueador beta adrenérgico	Propranolol; Atenolol
Bloqueador alfa e beta adrenérgico	Carvedilol
Bloqueador alfa adrenérgico	Doxazosina
Bloqueador alfa adrenérgico de ação central	Clonidina
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina	Enalapril; Ramipril
Antagonista do recetor da angiotensina II	Losartan; Valsartan
Bloqueador dos canais de cálcio	Verapamil; Diltiazem; Amlodipina; Lercanidipina

Embora não haja uma concordância entre várias entidades/organizações de Nefrologia e Cardiologia (1, 3, 28) sobre quais as metas pressóricas recomendadas para os doentes com DRC hipertensos, a *guideline* da KDIGO (1) é a mais consensual. Esta sugere que nos doentes adultos com níveis de albuminúria inferiores a 30 mg/24h, a terapêutica anti-hipertensora deve manter a PA em valores iguais ou inferiores a 140 mmHg de pressão sistólica e 90 mmHg de pressão diastólica. Por outro lado, nos doentes com albuminúria superior a 30 mg/24h e valores de PA superiores a 130 mmHg de PAS ou 80 mmHg de PAD, é recomendado o tratamento com anti-hipertensores para manter os valores de PA iguais ou inferiores a 130 mmHg (pressão sistólica) e 80 mmHg (pressão diastólica) (1). Os alvos da PA encontram-se resumidos na tabela 3.

As estatísticas indicam que o controlo da PA no DRC é feito frequentemente através de dois ou mais fármacos (29). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) são os agentes farmacológicos que, no geral, devem ser utilizados na pauta terapêutica de um doente com DRC, sendo que são fortemente recomendados quando a albuminúria é

superior 30 mg/24h (1). A combinação de IECA com ARA II não é recomendada, visto que há maior ocorrência de lesão renal aguda e de hiperpotassémia (30).

O uso de diuréticos constitui uma mais-valia no arsenal terapêutico, já que os seus efeitos sobre o volume potenciam a redução da PA pelos IECAs e ARAs. Estes são, portanto, uma escolha válida como associação ou como alternativa. Normalmente, a classe de diurético que se prescreve em fases prematuras da DRC é a das tiazidas como a hidroclorotiazida. Contudo, à medida que a patologia avança, existe sobrecarga de volume cada vez maior, optando-se pelos diuréticos de ansa, como a furosemida (29).

Outros fármacos utilizados na prática clínica (tabela 2) são os bloqueadores beta-adrenérgicos e os bloqueadores dos canais de cálcio, que também se poderão associar com os fármacos referidos anteriormente (30).

Tabela 3. Metas pressóricas para doentes com DRC em tratamento conservador, de acordo com a excreção urinária de albumina. Tabela baseada na publicação de KDIGO (2012) (1).

	<u>ALBUMINÚRIA <30 mg/24 horas</u>	<u>ALBUMINÚRIA ≥30 mg/24horas</u>
DRC não dialisado	≤140/90 mmHg	≤130/80 mmHg

2. Metodologia

A presente revisão baseada na evidência foi elaborada através da adaptação dos protocolos da *American Family Physician Journal* (31) e do *PRISMA-P* (32).

2.1. Critérios de seleção do estudo

De forma a responder à questão “Será a cronoterapia uma ferramenta fundamental para melhorar o controlo da pressão arterial no doente renal crónico hipertenso?”, foram selecionados os artigos que abordam as características descritas no *PICO Statement*.

2.2. Objetivos da investigação

PICO Statement

PICO é um método usado para organizar e responder a uma questão de impacto na saúde através de uma revisão baseada na evidência de vários estudos. O acrónimo PICO significa “**Population**”, “**Intervention**”, “**Comparison**” e “**Outcome**”.

Population - Indivíduos com Doença Renal Crónica com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de Hipertensão Arterial

Intervention - Toma de medicação anti-hipertensora ao deitar

Comparison – Doente com DRC hipertenso sob terapêutica anti-hipertensora administrada ao deitar *vs.* sem medicação anti-hipertensora administrada ao deitar

Outcome -Primário: controlo dos valores tensionais

-Secundário: diminuição do risco cardiovascular, com consequente diminuição da morbimortalidade cardiovascular

2.3. Pesquisa

Pesquisa de artigos científicos

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre 1 de julho e 30 de setembro de 2020.

Para a pesquisa de artigos científicos utilizaram-se as seguintes bases de dados eletrónicas: *Cochrane Library* e *MEDLINE/PubMed*. Não se fez restrição da data de publicação dos artigos.

Para cada base de dados, fazendo primeiro uma pesquisa com termos controlados, foram empregues os seguintes termos padronizados (*MeSH*): “*Antihypertensive Agents*”; “*Drug Administration Schedule*”; “*Kidney Diseases*”, os quais foram articulados com o operador booleano “*AND*” em várias combinações possíveis.

De notar que foi igualmente efetuada uma pesquisa com os termos *MeSH* “*Drug chronotherapy*”, “*Renal Insufficiency, Chronic*”, mas obtiveram-se resultados muito reduzidos e limitados, pelo que se optou por usar outros descritores *MeSH*, nomeadamente “*Drug Administration Schedule*” e “*Kidney Diseases*”, já que os resultados alcançados, utilizando estes últimos termos, abrangeram um conjunto maior de artigos para a dissertação.

Selecionaram-se meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, escritos em inglês, português ou espanhol, sendo excluídos os editoriais, comentários e relatórios de casos clínicos.

Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se descritos na Tabela 4.

Posteriormente, realizou-se pesquisa em texto livre nas mesmas bases de dados usando termos não controlados: “*Anthipertensive*”; “*Chronotherapy*”; “*Chronic Kidney Disease*”, associados em várias combinações a operadores booleanos, tais como a proposição “*AND*”.

Também foram consultadas bases de dados de literatura cinzenta como a *OpenGrey* e o *Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal* e verificou-se se existiriam ensaios clínicos a decorrer utilizando a plataforma *clinicaltrials.gov*.

É de realçar o contributo dos serviços centrais e biblioteca da Universidade da Beira Interior no acesso a vários artigos aos quais não se tem livre acesso direto.

Tabela 4 - Critérios de inclusão e exclusão.

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> → Artigos com dados originais em humanos → Adultos (≥ 18 anos) → Cronoterapia → Doente Renal Crónico ND com hipertensão arterial 	<ul style="list-style-type: none"> → A amostra estudada não inclui humanos → A população estudada não inclui adultos → Doentes com DRC com hipertensão arterial em TSR → Não foi encontrada evidência em humanos → Doentes hipertensos sem DRC → A pressão arterial como <i>outcome</i> não foi incluída → Grávidas, trabalhadores por turnos e pós-transplantados renais

Pesquisa de *guidelines*

Para a pesquisa de *guidelines* recorreu-se às principais bases eletrónicas com reconhecido valor científico, como associações nacionais de diferentes países, associações de especialistas e organizações de investigadores que desenvolvem Normas de Orientação Clínica (NOC) e/ou pareceres científicos no ramo da Nefrologia, Cardiologia e Hipertensão, nomeadamente: Direção Geral da Saúde (DGS), Sociedade Portuguesa de Nefrologia (Spnefro), Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC), Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPHTA), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology* (ESH-ESC), *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *Canadian Medical Association* (CMA), *American Journal of Kidney Diseases* (AJKD) e *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

Não se fez restrição pela data de publicação, mas, sempre que possível, procurou-se optar pela seleção das NOCs mais recentes e atualizadas.

2.4. Seleção e extração de dados dos artigos científicos

Tendo em conta o protocolo *PRISMA-P* (32), a seleção deveria ter sido executada por dois revisores, mas tal não foi possível já que esta dissertação se trata de uma monografia. Por conseguinte, os artigos foram escolhidos por um revisor, tendo sido importados para o *software Endnote X7*. Após a pesquisa, os artigos duplicados foram eliminados. Posteriormente foi feita uma análise pelos títulos e *abstracts*, tendo-se selecionado os que se enquadravam na pergunta PICO, em confrontação com os critérios de inclusão e exclusão. Foram igualmente selecionados para leitura integral os registos que não tinham *abstract* disponível ou nos quais a sua leitura era inconclusiva.

Cada um dos artigos incluídos na revisão foi sujeito a uma extração de dados, tendo os ensaios clínicos sido submetidos a uma análise mais rigorosa baseada nos métodos (distribuição, ocultação, duração do *follow-up*), participantes (país, número de elementos, idade, género, raça, critérios de inclusão e exclusão), intervenções (agrupamento, dosagem e tipo de fármaco) e *outcomes* (*outcomes* primários: pressão arterial sistólica e diastólica; *outcomes* secundários: risco cardiovascular).

2.5. Análise da qualidade

Foi aplicada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* (31) da *American Family Physician* para avaliação dos níveis de evidência e da força de recomendação dos artigos científicos e *guidelines* analisados.

3. Resultados

Da pesquisa de artigos científicos realizada nas bases de dados e literatura cinzenta obteve-se 52 resultados. Todos os artigos foram importados diretamente para o *software Endnote X7* que procedeu à exclusão de 21 duplicados. Dos 31 artigos mantidos, foram selecionados nove artigos após a leitura dos *abstracts* e de acordo com o título. Após avaliação do texto integral desses artigos, seis foram incluídos na dissertação: uma meta-análise (MA), uma revisão sistemática (RS) e quatro ensaios clínicos. O protocolo seguido para a seleção das publicações encontra-se resumido na Figura 5.

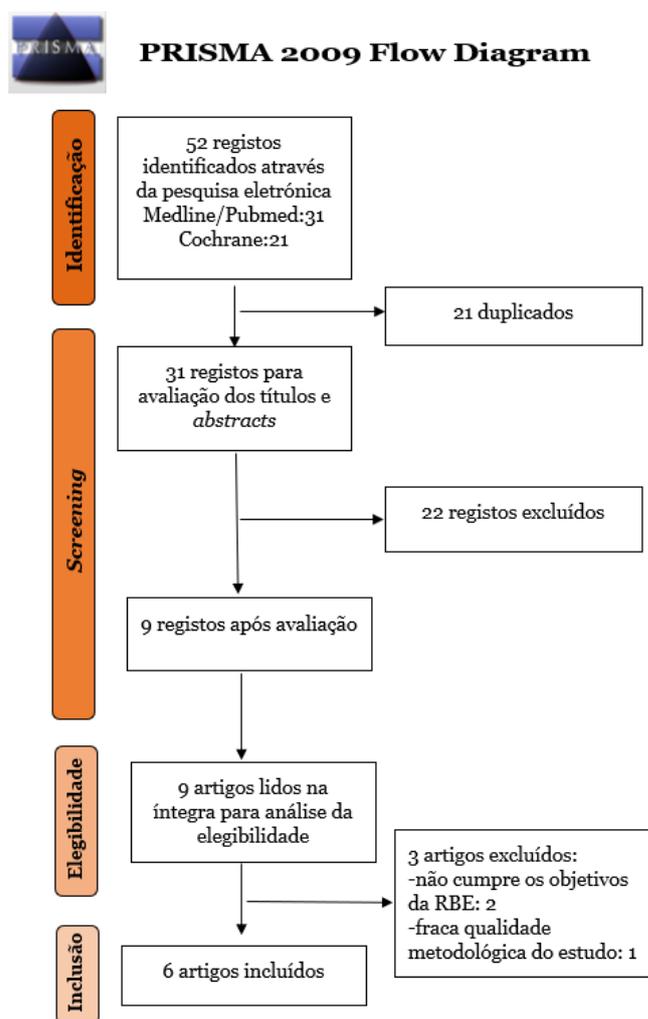


Figura 5. Diagrama das etapas seguidas durante o processo de seleção dos artigos.

Do processo de pesquisa de *guidelines* nacionais e internacionais resultaram seis documentos com orientações clínicas que foram incluídas nesta revisão.

A informação de cada artigo e as recomendações das *guidelines* encontram-se sintetizadas nos quadros I, II, III e IV dos anexos.

3.1. Características da meta-análise e da revisão sistemática

A MA de Wang e seus colaboradores (33) incluiu três ensaios clínicos aleatorizados (ECA). Estes três ensaios foram igualmente analisados pormenorizadamente nesta dissertação, e dois constam da revisão de Liu *et al.* 2014 (34). A MA conta com uma amostra total de 3380 participantes com DRC e hipertensão arterial. De realçar que os investigadores excluíram a população afro-americana dos critérios de seleção. O tempo de *follow-up* variou entre 52 e 281 semanas e a média das idades oscilou entre 36 e 64,6 anos.

Wang *et al.* 2016 (33) estudaram a eficácia da cronoterapia na redução da tensão arterial noturna, no controlo da pressão arterial das 24 horas, na mortalidade global e na morbimortalidade por doença cardiovascular.

A revisão sistemática (RS) de Liu e seus colaboradores (34) englobou três ECA e quatro ensaios clínicos não aleatorizados (ECNA). Dois ECA presentes neste artigo foram também analisados com maior detalhe nesta dissertação. Esta RS estudou um total de 1277 participantes, sendo a grande maioria caucasianos e asiáticos. O período de *follow-up* variou entre 4 e 282 semanas e a média das idades oscilou entre 36 e 59,2 anos.

Liu *et al.* 2014 (34) procuraram analisar o efeito da administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor ao deitar em pacientes hipertensos com doença renal crónica.

Diuréticos, alfa-bloqueadores, IECAs, ARAs, beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio foram as classes farmacológicas estudadas nos dois artigos.

3.2. Características dos ensaios clínicos

Dos quatro ensaios incluídos na análise, dois foram realizados em Espanha, um na China e um nos Estados Unidos da América (figura 4). O estudo mais antigo incluído nesta revisão data de 2011 (35), tendo o maior número de estudos sido publicados no ano de 2013 (N=2). Os estudos usaram diferentes tamanhos amostrais, variando o número de recrutados entre 90 (37) e 2659 (36), situados na China e Espanha, respetivamente. O tempo de *follow-up* oscilou entre 18 e 281 semanas. A média etária mais baixa do conjunto dos ensaios examinados, 36 anos, pertence ao estudo chinês (37) e a mais elevada, 65,4 anos, corresponde ao estudo americano (38). De realçar que Rahman *et al.* 2013 (38) optaram por incluir apenas população afro-americana no seu espaço amostral e que Wang *et al.* 2013 (37) excluíram esta população do seu estudo.

Hermida *et al.* 2011 (35) analisaram o efeito da administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor ao deitar (grupo de intervenção) e comparou o seu efeito com outro grupo que recebeu todos os fármacos anti-hipertensores no período da manhã. No estudo transversal de Crespo *et al.* 2012 (36), elaborado através dos dados do *Hygia Project*, os pacientes foram organizados em dois grupos consoante o regime terapêutico anti-hipertensor – um primeiro grupo em que a toma de pelo menos um fármaco anti-hipertensor foi feita ao deitar (inclui pacientes que tomaram toda a medicação apenas ao deitar e outros que a tomaram ao despertar e ao deitar) e um segundo grupo cujos participantes receberam todos os anti-hipertensores ao despertar. Wang *et al.* 2013 (37) optaram por distribuir inicialmente os participantes em dois conjuntos consoante o padrão de tensão arterial noturno (*non-dipper vs. dipper*). Os *non-dipper* foram aleatoriamente divididos conforme o horário de administração da dose única de valsartan: um grupo recebeu o fármaco no período da manhã e o outro ao deitar. O grupo *dipper* recebeu a dose de valsartan de manhã. No estudo *cross-over* de Rahman *et al.* 2013 (38) os doentes foram distribuídos em três regimes farmacológicos anti-hipertensores: administração de medicação no período da manhã (denominado *AM dose*), toma do fármaco no período noturno, ao deitar (*PM dose*) e toma de uma dose na parte da manhã e uma dose adicional à noite (*add on dose*).

No que diz respeito aos grupos farmacológicos, diuréticos, alfa-bloqueadores, IECAs, ARAs, beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio foram as classes farmacológicas empregues em dois estudos (35, 36). No ensaio de Rahman *et al.* 2013 (38) foram analisados os efeitos de anti-hipertensores incluídos nos seguintes grupos: vasodilatadores diretos, ARAs, IECAs e bloqueadores dos canais de cálcio. Wang *et al.* 2013 (37) administraram apenas um fármaco, o valsartan, pertencente ao grupo dos ARA II.

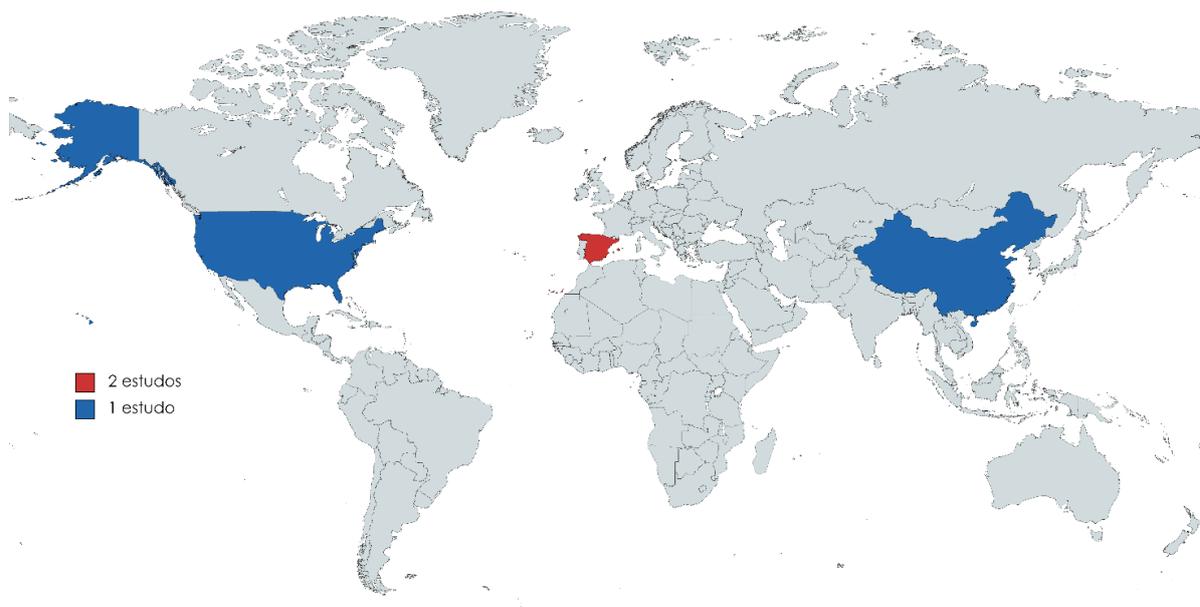


Figura 6. Distribuição geográfica, por país, dos ensaios incluídos na revisão.

3.3. *Outcome* primário

Controlo da Pressão Arterial

Na meta análise de Wang *et al.* 2016 (33) foi observada uma diminuição considerável da pressão arterial sistólica e diastólica noturnas no grupo tratado ao deitar, não tendo sido notada redução significativa na pressão arterial durante as 24 horas. No geral, constatou-se que existia maior controlo tensional durante os períodos de vigília e de sono nos pacientes medicados à noite, sem diferenças expressivas comparativamente ao grupo tratado no período matinal.

Liu *et al.* 2014 (34) observaram que, nos ECA, a administração de anti-hipertensores ao deitar levou à diminuição significativa da pressão arterial sistólica e diastólica noturnas, o que não foi verificado no período diurno. Além disso, este regime farmacológico reduziu a PAS e aumentou ligeiramente a PAD das 24 horas. Na análise dos ECNA não foram detetadas diferenças consideráveis comparativamente aos resultados obtidos nos ECA.

A pressão arterial foi o único *outcome* consistentemente avaliado em todos os ensaios clínicos incluídos nesta dissertação. Todos eles optaram por avaliar as flutuações de PA ao longo do dia através da MAPA. Nos estudos realizados em Espanha (35, 36) foi efetuado MAPA de 48 horas enquanto que os restantes optaram pela MAPA de 24 horas (37, 38).

Hermida *et al.* 2011 (35) constataram que o grupo tratado ao deitar demonstrou: ligeiro melhor controlo da tensão arterial nas 24 horas, um valor de PAS médio noturno significativamente inferior (116,7 mmHg *vs.* 122,6 mmHg; $p < 0,001$ entre os grupos) e menor número de indivíduos com perfil tensional *non-dipper* no período noturno. A percentagem de pacientes com pressão arterial média controlada durante o período matinal foi semelhante nos dois grupos ($p < 0,411$).

Crespo *et al.* 2012 (36) observaram uma diminuição da pressão arterial noturna muito ligeira no grupo de pacientes que tomou toda a medicação ao despertar, contrariamente ao outro grupo de pacientes que apresentou uma diminuição bastante significativa da mesma. A prevalência do padrão *non-dipper* foi significativamente superior quando a medicação foi administrada inteiramente ao acordar (68,3%) quando comparado ao grupo tratado com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar (54,2%; $p < 0,001$ entre estes grupos) ou nos pacientes que tomaram todos os medicamentos ao

deitar (47,9%; $p < 0,001$). Por fim, os grupos em estudo apresentaram valores médios de controlo da pressão arterial nas 24 horas semelhantes.

Wang *et al.* 2013 (37) verificaram no seu estudo que o grupo tratado com valsartan ao deitar demonstrou um controlo significativamente melhor da tensão arterial noturna do que os indivíduos *non-dipper* tratados durante o período da manhã ($p < 0,05$). No que diz respeito ao grupo *non-dipper*, a razão (*ratio*) entre a PAS e PAD noturna e a PAS e PAD diurna dos indivíduos tratados com este fármaco ao deitar foi significativamente melhor (mais reduzida) comparando com os pacientes tratados de manhã ($p < 0,05$). Observou-se ainda mudança de padrão tensional *non-dipper* para *dipper* no grupo tratado ao deitar. A percentagem de indivíduos em que foi verificado este fenómeno foi superior neste braço do estudo, comparativamente ao grupo tratado de manhã (80% *vs.* 30%, $p < 0,05$).

Rahman *et al.* 2013 (38) reportaram, no final de 18 semanas, um efeito moderado/baixo na redução da pressão arterial noturna aquando da administração de anti-hipertensores ao deitar (*PM dose* e *add on dose*). Embora a pressão arterial noturna sistólica se apresente baixa no grupo *PM dose* comparativamente ao conjunto *AM dose* (a pressão arterial noturna média sistólica da *PM dose* subtraída ao valor médio da *AM dose* foi de -1,7 mmHg [95% CI, -4,05 para 0,65]), a diferença não foi significativa ($p = 0,15$), com exceção dos pacientes que receberam hidralazina como *add on dose*. Nestes, a redução tensional noturna foi significativa (a pressão arterial noturna média sistólica da *add on dose* subtraída ao valor médio da *AM dose* foi -5,32 mmHg (95% CI, -9,37 para -1,28; $p = 0,01$). Por último, a pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas e a pressão arterial diurna não foram consideravelmente reduzidas no grupo da toma da medicação ao deitar (*PM dose* e *add on dose*) comparativamente ao grupo *AM dose*.

3.4. Outcome secundário

Risco cardiovascular

Wang *et al.* 2016 (33) relataram que a prescrição de valsartan em indivíduos com padrão *non-dipper* no período noturno preveniu o processo de deterioração da massa do ventrículo esquerdo (*left ventricular mass-LVM*), algo que não sucedeu com a toma deste medicamento no período matinal. Além do mais realçaram que não houve grandes discrepâncias nos valores do índice de rigidez arterial em ambulatório (*ambulatory arterial stiffness index-AASI*) entre os dois grupos estudados. Tanto o AASI como o LVM *index* são marcadores de prognóstico cardiovascular.

Através da análise sistemática de sete ensaios clínicos, Liu e restantes investigadores (34) indicaram que a toma de anti-hipertensores ao deitar não contribuiu para a diminuição da morbimortalidade cardiovascular. Porém os pacientes inseridos neste regime posológico tiveram um risco relativo significativamente inferior de eventos cardiovasculares, como enfarte agudo do miocárdio e angina de peito, do que aqueles que tomaram a medicação de manhã.

Os pacientes estudados por Hermida *et al.* 2011 (35) que tomaram pelo menos um anti-hipertensor ao deitar alcançaram um *adjusted risk* para eventos cardiovasculares (tais como enfarte do miocárdio, angina de peito, oclusão arterial das extremidades inferiores, acidente vascular cerebral) que foi, aproximadamente, um terço do risco dos pacientes que receberam medicação de manhã (*adjusted HR* 0,31; 95% CI 0,21 para 0,46; $p < 0,001$). Ao longo deste seguimento, a TFG foi praticamente a mesma nos pacientes tratados ao deitar (redução de 0,4 mL/min por 1,73 m², $p = 0,551$) e reduziu ligeiramente no outro grupo (decréscimo de 2,3 mL/min por 1,73m², $p = 0,003$; $p = 0,043$ entre os grupos), sendo que o braço dos doentes com cronoterapia obteve uma redução significativa na percentagem de excreção de albumina (26,9% *vs.* 15,6% em pacientes tratados de manhã $p = 0,018$).

Já Crespo *et al.* 2012 (36) constataram que aqueles que receberam todos os fármacos ao despertar apresentavam colesterolemia total (196,8 ± 41,7 *vs.* 192,7 ± 43,3 $p = 0,011$ entre os grupos) e colesterol LDL mais elevados (122,0 ± 37,4 *vs.* 116,2 ± 38,4 $p < 0,001$) que aqueles tratados com pelo menos um anti-hipertensor no período noturno. Naqueles que tomaram toda a medicação ao deitar verificaram-se níveis inferiores de creatinina sérica, ácido úrico e glicémia em jejum.

A administração de valsartan, tanto de manhã como ao deitar, diminuiu a proteinúria nos pacientes estudados por Wang *et al.* 2013 (37), mas esta diminuição foi maior nos indivíduos *non-dipper* que receberam este anti-hipertensor ao deitar do que naqueles que o tomaram de manhã, ao despertar ($p < 0,05$). Para além disso, este estudo mostrou que, em doentes com perfil tensional *non-dipper*, o tratamento com valsartan ao deitar preveniu a deterioração da massa do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$), o que não se verificou com a toma matinal do fármaco. Houve redução no aparecimento de placas de ateroma nas artérias carótidas nos indivíduos com perfil *non-dipper* que tomaram o fármaco ao deitar, comparando com o outro grupo com o mesmo perfil tensional a receber a dose de manhã. Não foram relatados eventos cardiovasculares severos como enfarte do miocárdio, angina de peito ou insuficiência cardíaca congestiva nos três grupos estudados.

Rahman *et al.* 2013 (38) não investigaram o risco cardiovascular, fazendo apenas referência aos valores de excreção urinária de sódio apresentados pelos participantes e, recorrendo a múltiplos testes estatísticos e ao procedimento *post hoc*, construíram alguns subgrupos. Contudo, constata-se que estes números têm limitado valor estatístico.

3.5. Normas de Orientação Clínica

De uma forma global, as *guidelines*/normas de orientação clínica analisadas (1, 28, 39, 40, 41, 42) não apresentam uma recomendação clara sobre qual deverá ser o melhor horário para a toma do(s) fármaco(s), estando o foco mais centrado no tipo e combinação de anti-hipertensores que podem ser aconselhados, de acordo com as características do paciente.

A *American Journal of Kidney Diseases (AJKD)* (40) refere que a alteração do esquema padrão da toma da medicação anti-hipertensora do período matinal para o período noturno no doente renal crónico hipertenso pode contribuir para a redução do risco cardiovascular, partindo do pressuposto que esta terapêutica restabelece o padrão *dipper* noturno da pressão arterial e o ritmo circadiano da variação da pressão arterial, embora o impacto da cronoterapia ao nível dos benefícios cardiovasculares a longo prazo permaneça controverso.

A *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (1) menciona que os doentes com DRC que não apresentam uma redução fisiológica da pressão arterial durante o sono (*non-dippers* e *reverse dippers*) têm piores *outcomes* cardiovasculares e renais quando comparados aos *dippers*, mas considera que falta estabelecer claramente se a estratégia da redução da PA noturna através da cronoterapia se traduzirá, à semelhança do que foi descrito para os doentes com HTA essencial, na melhoria específica dos *outcomes* no doente renal crónico.

As guias da Direção-Geral da Saúde (DGS) (42) e da *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESH/ESC)* (39) referem que na DRC a opção terapêutica preferencial deve assentar em grupos farmacológicos como IECAs, ARAs ou diuréticos. Os dois primeiros grupos farmacológicos mencionados são recomendados como parte da estratégia terapêutica em pacientes que apresentam microalbuminúria ou proteinúria.

As normas de orientação clínica da *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* (28) e da *Hypertension Canada* (41) indicam que nos pacientes com hipertensão e doença renal crónica que apresentem valores de proteinúria superiores a 500 mg por 24 horas, ou com um rácio albumina/creatinina >30 mg/mmol, a terapêutica de primeira linha deve basear-se em IECAs ou ARAs. No caso de existir clínica de sobrecarga de volume, os diuréticos de ansa, como a furosemida, devem ser tidos em consideração (41).

As recomendações do conjunto de *guidelines* analisadas encontram-se representadas no Quadro IV dos anexos.

3.6. Qualidade dos artigos e *guidelines*

A classificação *SORT* (*Strength of Recommendation Taxonomy*) (31) permite catalogar o nível de evidência de acordo com a qualidade e a consistência da publicação. Na *SORT* são definidos três Níveis de Evidência, do nível 1 ao 3, sendo o 1 o de melhor qualidade. O Nível de Evidência (NE) é determinado pela qualidade do artigo, já que os artigos têm diferentes patamares de qualidade consoante, por exemplo, o tipo de desenho e a sua validade metodológica.

Esta taxonomia inclui ainda três graus de Força das Recomendações (A, B, C), sendo estes tipicamente utilizados para avaliar *guidelines*. Os graus de recomendação apoiam-se na qualidade e na consistência das evidências disponíveis, sendo que a recomendação clínica de grau A é aquela com mais força.

Para avaliar a qualidade das publicações aplicou-se a escala do Nível de Evidência *SORT* estando a classificação atribuída representada na tabela 5. As orientações das *guidelines* foram classificadas de acordo com o grau da Força das Recomendações (FR) (tabela 6).

Os algoritmos utilizados para designar os NE e as FR encontram-se na página dos anexos.

Tabela 5. Nível de evidência das publicações baseado na escala *SORT* (31)

Publicação	Níveis de Evidência
Hermida et al. 2011 (35)	2
Crespo et al. 2012 (36)	2
Wang et al. 2013 (37)	2
Rahman et al. 2013 (38)	3
Liu et al. 2014(34)	2
Wang et al. 2016(33)	2

Tabela 6. Força das recomendações das *guidelines* baseado na escala *SORT* (31) (*NA - Não Aplicável; SRNN - *Strenght of Recommendation not needed*)

Guideline	Força das Recomendações
KDIGO (1)	NA/SRNN*
NICE (28)	NA/SRNN*
ESH/ESC (39)	NA/SRNN*
AJKD (40)	NA/SRNN*
<i>Hypertension Canada</i> (41)	NA/SRNN*
DGS (42)	NA/SRNN*

4. Discussão

A Doença Renal Crónica é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo. Esta tendência tem ocorrido sobretudo devido ao envelhecimento da população, sendo que a deteção e o tratamento precoces desta patologia reduziram as altas taxas de morbimortalidade e os custos associados ao seu tratamento (43).

A Hipertensão Arterial é uma patologia comum nos doentes com DRC, sendo a sua prevalência estimada entre 60-90%, dependendo do estadio da DRC e da sua etiologia (30-44). Esta patologia contribui para a progressão até ao estadio final da DRC e para um aumento na incidência de eventos cardio-cerebrovasculares (18).

Múltiplos artigos evidenciam que os valores de pressão arterial no período noturno são melhores preditores dos *outcomes* do que a PA no período diurno, assim como o rácio entre os valores tensionais noturnos e diurnos (doentes com perfil tensional *non-dipper* ou *reverse dipper* apresentam um risco cardiovascular superior e maior risco de desenvolver lesão de órgão-alvo) (45).

O padrão *non-dipper* ou hipertensão noturna é extremamente prevalente em pacientes com DRC. No estudo transversal em que foram analisados 617 doentes com DRC [TFG 20–65 mL/1,73 m²] recorrendo a MAPA de 24 horas, intitulado “*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*”, a grande maioria dos participantes (80,7% - 498/617) apresentavam padrão *non-dipper* e *reverse dipper* noturno. Além disso, 70% dos pacientes que apresentavam valores de pressão arterial controlada medida em consultório ou no domicílio tinham, de facto, “hipertensão mascarada” (46).

Assim, pressupõe-se que utilizando um tratamento eficaz e seguro, que tenha em conta o ritmo circadiano da pressão arterial e os valores de tensão arterial noturna num indivíduo hipertenso com DRC, os perfis tensionais podem ser revertidos com a administração de anti-hipertensores ao deitar (47).

Porém, a terapêutica anti-hipertensora convencional não tem sido prescrita considerando o padrão circadiano de 24h da pressão arterial. Na hipertensão primária têm surgido inúmeros estudos que demonstram a eficácia da cronoterapia farmacológica (48-50). Contudo, pelo exposto anteriormente, a cronoterapia poderá ter um impacto ainda maior no tratamento dos pacientes hipertensos com DRC.

Por esse motivo, esta revisão procurou avaliar, à luz da evidência atual, quais as diferenças no controlo da pressão arterial, no perfil tensional e no risco cardiovascular da administração de anti-hipertensores ao deitar (cronoterapia), comparativamente com a administração de anti-hipertensores fora do período noturno, no doente renal crónico hipertenso sem terapêutica renal de substituição, e verificar se essa evidência está representada nas atuais *guidelines* sobre o tema.

Para tal, procedeu-se a uma pesquisa exaustiva em diversas bases de dados, na tentativa de obter uma visão abrangente, mas ao mesmo tempo específica, dos resultados alcançados com a cronoterapia anti-hipertensora. A condução desta revisão obedeceu a critérios metodológicos protocolados para minimizar qualquer enviesamento. Após aplicação criteriosa das regras de inclusão e exclusão, selecionaram-se seis artigos, incluídos na síntese narrativa de resultados, e seis *guidelines*.

Os resultados obtidos, com exceção do estudo em que a população alvo foi a afro-americana (38), indicam que a administração de fármacos anti-hipertensores ao deitar reduz, de forma significativa, os valores de tensão arterial sistólica e diastólica no período noturno nos pacientes com DRC, comparativamente à administração destes fármacos apenas no período diurno.

Embora pareça poder existir uma potencial diferença na efetividade deste regime terapêutico na população afro-americana, comparativamente às populações caucasiana e asiática, esta discrepância deverá ser explorada em ensaios clínicos prospetivos adicionais, com menos limitações no seu desenho.

Três dos quatro ensaios clínicos incluídos na revisão descrevem o efeito da cronoterapia em termos de reversão do padrão tensional noturno para perfis *dipper*, sendo que os três corroboram esta teoria (35-37).

De notar que os resultados atestam que a administração de anti-hipertensores ao deitar reduz eficazmente os valores de pressão arterial nas 24 horas e no período diurno de forma similar à administração matinal destes fármacos, sendo que as diferenças claras entre os dois grupos se encontram na diminuição significativa dos valores tensionais no período noturno e na reversão do padrão tensional patológico noturno, situações nas quais a cronoterapia teve um desempenho superior.

Outro ponto explorado nos cinco dos seis artigos selecionados foi o risco cardiovascular (RCV), havendo uma redução deste risco com a passagem da administração de fármacos anti-hipertensores para o período noturno. Foram avaliados diferentes

determinantes para o RCV, tendo o grupo da cronoterapia apresentado valores de colesterol total e LDL mais reduzidos (36), constatou-se menor deterioração da massa do ventrículo esquerdo e houve redução no aparecimento de placas ateromatosas nas artérias carótidas (35). O *adjusted risk* para eventos cardiovasculares foi de, aproximadamente, um terço do risco dos pacientes com administração da medicação de manhã (37). Devido ao curto período de seguimento dos pacientes nestes ensaios clínicos, não foi possível observar diferenças na mortalidade cardiovascular entre os grupos. No entanto, segundo artigos de Hermida, Smolenky, Collins (51-53) uma mínima redução na PA noturna através de anti-hipertensores, observada em alguns grupos dos ensaios presentes nesta revisão baseada na evidência, poderá indicar um melhor desfecho clínico CV (redução na doença coronária aguda e acidente vascular cerebral).

A função renal manteve-se praticamente inalterada nos pacientes tratados à noite (35), sendo que aqueles que tomaram toda a medicação ao deitar apresentaram níveis ligeiramente inferiores de creatinina sérica (35, 36). Para além disso, a administração de valsartan, tanto ao despertar como ao deitar, diminuiu a proteinúria dos pacientes no estudo de Wang *et al.* 2013 (37).

Estes resultados confirmam que o horário de administração do fármaco deve ser tido em conta para otimizar o efeito anti-hipertensor. A cronoterapia pode beneficiar estes pacientes pela redução da PA noturna, já que tem em conta o ritmo circadiano e otimiza a farmacodinâmica e farmacocinética destes fármacos, podendo ser a chave para uma melhor adaptação do paciente às mudanças fisiológicas que advêm desta doença.

Deste modo, é essencial que o médico, para além de prescrever o anti-hipertensor atendendo à classe farmacológica e às características do paciente, tenha em consideração que doentes com DRC que apresentam valores tensionais noturnos elevados poderão beneficiar com a administração do(s) anti-hipertensor(es) ao deitar. Este facto apresenta especial relevância pelo princípio de que o rácio PA noturna/PA diurna é considerado o fator preditor que influencia os *outcomes* clínicos, nomeadamente a morbimortalidade cardiovascular (45). A cronoterapia pode, desta maneira, contribuir para o controlo da PA na DRC e reduzir o RCV sem um custo adicional para o paciente ou para o Serviço Nacional de Saúde.

Assim como a *American Diabetes Association* modificou o paradigma recente recomendando a pacientes diabéticos hipertensos a toma de terapêutica anti-hipertensora ao deitar (54), outras organizações de saúde poderão ter em conta os artigos que têm sido

publicados para mudar as recomendações atuais e, conseqüentemente, o atual padrão da posologia destes fármacos.

A presente revisão tem várias limitações que devem ser tidas em conta, entre as quais a heterogeneidade de critérios entre os estudos. Diferenças nas idades e tamanho das amostras, etnias, existência ou não de comorbilidades para além da DRC (tais como a DM), o desenho dos estudos e o tempo de *follow-up* contribuem para esta heterogeneidade. Destaca-se ainda a grande diversidade de formas de tratamento e classes de fármacos anti-hipertensores utilizados na maioria dos ensaios. Insta acrescentar que não foi possível analisar especificamente a posologia e algumas das características dos anti-hipertensores usados, particularmente a sua dosagem e os diferentes tempos de semivida. A medicação habitual de cada paciente também não foi objeto de análise. Devido ao limitado número de estudos incluídos nesta revisão não foi possível avaliar se existem e quais seriam os diferentes efeitos da cronoterapia com a administração de diferentes classes farmacológicas ou consoante os diferentes estadios de DRC.

Destaca-se ainda que, sendo o *follow up* curto na maioria dos estudos, levou a que um escasso número de *outcomes* a longo prazo fosse relatado.

De notar que o número reduzido de estudos selecionados disponíveis também retira solidez à análise conjunta dos resultados e, conseqüentemente, às conclusões desta revisão baseada na evidência. Uma vez que esta revisão não tem financiamento, não foi possível aceder a base de dados restritas e sem acordo com a faculdade como a plataforma *EMBASE*, o que constitui outra limitação.

Deve ter-se em consideração que, no seu conjunto, os estudos descritos nesta revisão baseada na evidência não incluíram indivíduos de todos os intervalos etários (referentes à população adulta) presentes na prática clínica habitual, nomeadamente grandes idosos. Por isso, para perceber e atestar o efeito da cronoterapia neste relevante grupo etário, é fundamental que se realizem mais investigações.

Mais estudos poderão igualmente ser necessários para garantir a eficácia e a segurança da cronoterapia em meio clínico, particularmente na avaliação das DCVs e deterioração da função renal.

5. Conclusão

Não obstante a escassez de publicações disponíveis e a reduzida dimensão amostral e *follow-up* dos ensaios incluídos, a maioria dos mesmos aponta para uma superioridade na redução dos valores tensionais e na diminuição e prevenção de eventos cardiovasculares com a administração dos fármacos anti-hipertensores ao deitar.

Uma das exceções prende-se com o estudo que analisa a população afro-americana, que não mostrou existir maior risco ou benefício com a cronoterapia neste grupo, mas cuja hipótese deverá ser atestada com a realização de ensaios com maior robustez.

Portanto, a administração de anti-hipertensores ao deitar poderá ser uma estratégia a adotar no doente renal crónico com hipertensão para a redução da tensão arterial noturna e, conseqüentemente, do risco cardiovascular (Força de recomendação B) (31).

No entanto, para que as *guidelines* nacionais e internacionais atuais possam ser revistas e alteradas, será necessário a realização de estudos posteriores, com maior homogeneidade de critérios, maior tamanho amostral, maior *follow-up* e uma análise mais rigorosa da morbimortalidade cardiovascular. Só deste modo se poderá atestar a eficácia e a segurança da cronoterapia neste contexto específico e, assim, potenciar a eficácia anti-hipertensora e otimizar os ganhos em saúde.

Finalmente, esta revisão deixa algumas questões que podem eventualmente ser respondidas através uma análise mais aprofundada dos estudos existentes ou da realização de futuras investigações, designadamente: quais os grupos farmacológicos mais apropriados e que otimizam a ação da cronoterapia, se existe variação na resposta à terapêutica consoante o estadio da doença renal e, por fim, se a recomendação é robusta o suficiente para que a cronoterapia anti-hipertensora seja recomendada para toda a população adulta com hipertensão e DRC, independentemente da faixa etária a que pertença.

6. Bibliografia

1. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:337-414.
2. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(1):c35-40.
3. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 020/2011 28/09/2011 (atualizado a 19/03/2013). 2012;1-6. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-52.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
6. Okutucu S, Karakulak UN, Kabakçı G. Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11(2):168-73.
7. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Fernández JR, Moyá A, Crespo JJ, et al. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(6):1160-7.
8. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):145-58.
9. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension.* 2009;53(1):20-7.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.

11. 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.
12. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, Scigliano R, Trucillo P, Baldanza D, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(6):908–17.
13. P. Barata, C. Lopes, D. Santos, R. Oliveira, I. Múrias, F. Veigas. Cronoterapia: estratégia futura para a libertação de fármacos. *Acta Farmacêutica Portuguesa.* 2011;1.
14. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9–10):859–75.
15. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. Brenner and rector's the kidney E-book. 9th ed. Saunders; 2011.
16. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine 19th edition and Harrison's manual of medicine 19th edition (ebook)val Pak. 19th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2017.
17. Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):2832–6.
18. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):116–22.
19. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):88–95.
20. Huan Y, Cohen DL, Townsend RR. Pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. In: *Chronic Renal Disease.* Elsevier; 2015. p. 163–9.
21. Cho MC. Clinical significance and therapeutic implication of nocturnal hypertension: Relationship between nighttime blood pressure and quality of sleep. *Korean Circ J.* 2019;49(9):818–28.
22. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30(1–2):145–58.
23. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183–9.

24. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22(2):273–80.
25. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol*. 2006;107(3):343–9.
26. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K, Fukui A, Miyazaki Y, Kawamura T, et al. Renal histopathological findings in relation to ambulatory blood pressure in chronic kidney disease patients. *Hypertens Res*. 2015;38(2):116–22.
27. Trevor AJ, Katzung BG. *Farmacologia Básica e Clínica* 13.a Edição. Mc Graw-Hill; 02-2017.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management [Internet]. [London]: NICE; 2014 (updated 2015 Jan; cited 2020 Sep 22). (Clinical guideline [CG182]). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>
29. Palomo-Piñón S, Rosas-Peralta M, Paniagua-Sierra JR. Treatment of hypertension in chronic kidney disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54 Suppl 1:s78-88.
30. Malachias MVB, Amodeo C, Paula RB, Cordeiro AC Júnior, Magalhães LBNC, Bodanese LC. Capítulo 8 - Hipertensão e Condições Clínicas Associadas. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 Suppl 3):44–8.
31. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002;65(2):251–8.
32. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
33. 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.
34. 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.
35. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2313–21.
36. Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, Castiñeira C, Ríos MT, Regueiro A, et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory

- blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30(1–2):159–75.
37. Wang C, Zhang J, Liu X, Li C-C, Ye ZC, Peng H, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern: Valsartan at bedtime for chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):48–54.
38. Rahman M, Greene T, Phillips RA, Agodoa LY, Bakris GL, Charleston J, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;61(1):82–8.
39. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
40. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120–31.
41. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):506–25.
42. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 026/2011 29/09/2011, atualizada a 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/29/abordagem-terapeutica-da-hipertensao-arterial/>
43. Pena PF de A, Silva Júnior AG da, Oliveira P de TR de, Moreira GAR, Libório AB. Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica no nível primário: pensando a integralidade e o matriciamento. *Cien Saude Colet*. 2012;17(11):3135–44.
44. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120–31.
45. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645–53.
46. Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(2):159–67.
47. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:125.

48. Hermida RC, Ayala DE, Chayan L, Mojon A, Fernandez JR. Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients. *Chronobiol Int.* 2009;26(1):61–79.
49. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Alonso I, Fernández JR. Administration-time-dependent effects of spirapril on ambulatory blood pressure in uncomplicated essential hypertension. *Chronobiol Int.* 2010;27(3):560–74.
50. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, Rodríguez M, Chayán L, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int.* 2005;22(4):755–76.
51. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* 2010;15(4):173–80.
52. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990;335(8693):827–38.
53. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Portaluppi F. Chronotherapy in hypertensive patients: administration-time dependent effects of treatment on blood pressure regulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(3):463–75.
54. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1(Supplement_1):S11-63.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 - Algoritmos utilizados para designar os níveis de evidência e forças de recomendação dos artigos e *guidelines* segundo a SORT (31)

Strength of Recommendation Based on a Body of Evidence



Level of Evidence for an Individual Study



7.2. Anexo 2 - Quadros I a IV com a síntese de cada artigo e recomendações das *guidelines*

Quadro I. Metanálise					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Wang <i>et al.</i> 2016 (33)	<p>Meta-análise de três ensaios clínicos aleatorizados</p> <p><i>Follow-up:</i> 52 a 281 semanas</p> <p>n=3380</p> <p>Variação da média das idades:36 a 64,6 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas estudadas:</u> diuréticos, IECA, ARA II, beta-bloqueadores, alfa-agonistas e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período, ao deitar</p> <p>- Grupo controlo tratado com a dose equivalente dos fármacos num regime posológico matinal único</p> <p>Objetivos:</p> <p>Avaliar a eficácia da cronoterapia na redução da tensão arterial noturna, no controlo da pressão arterial das 24h, na mortalidade global e na morbimortalidade por doença cardiovascular</p>	<p>- Verificou-se uma diminuição significativa na tensão arterial sistólica noturna média no grupo em que foi administrado anti-hipertensor ao deitar. No que diz respeito ao período diurno, houve um ligeiro aumento da tensão arterial sistólica</p> <p>- Não foi presenciada diferença significativa entre grupos na tensão arterial sistólica 24h</p> <p>- Houve uma diferença significativa na média da pressão arterial diastólica no grupo tratado ao deitar</p> <p>- Não foram obtidas diferenças consideráveis na pressão arterial diastólica média das 24h ou durante período diurno</p> <p>- Na sua generalidade, verificou-se maior controlo tensional no grupo tratado ao deitar durante os períodos de sono e vigília, mas sem diferenças significativas relativamente ao grupo tratado no período matinal</p> <p>- Um estudo provou que em pacientes <i>non-dipper</i> o tratamento com valsartan ao deitar preveniu a deterioração do ventrículo esquerdo, algo que não aconteceu com a toma deste fármaco no período da manhã. Para além desta evidência, não houve grandes discrepâncias nos valores do índice de rigidez arterial em ambulatório (<i>ambulatory arterial stiffness index</i>) entre os dois grupos estudados</p>	<p>A cronoterapia anti-hipertensora reduziu a tensão arterial de forma eficaz, melhorou o perfil circadiano dos pacientes com DRC e, por isso, esta terapêutica deve ser recomendada.</p>	2

Quadro II. Revisão Sistemática					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Liu <i>et al.</i> 2014 (34)	<p>Revisão Sistemática de sete estudos experimentais: três ECA (dois dos quais presentes na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016 (33) e quatro ECNA)</p> <p><i>Follow-up:</i> 4 a 282 semanas</p> <p><i>n</i>=1277</p> <p>Variação da média das idades: 36 a 59,2 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas estudadas:</u> diuréticos, IECA, ARA II, beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um anti-hipertensor ao deitar</p> <p>- Grupo controle tratado com todos os fármacos no regime matinal</p> <p>Objetivos:</p> <p>Avaliar o efeito da administração ao deitar de fármacos anti-hipertensores no Doente Renal Crônico hipertenso</p>	<p><u>Análise dos ECA:</u></p> <p>- O esquema terapêutico noturno revelou variação da pressão arterial sistólica nas 24 horas em -0,81 mmHg (IC95%, 1,60-3,22; <i>p</i>=0,95) e a pressão arterial diastólica nas 24 horas em +0,05mmHg (IC95%, 1,56-1,67; <i>p</i>=0,95)</p> <p>- O estudo da diferença média da pressão arterial no período noturno mostrou que o esquema de toma de medicação ao deitar diminuiu a pressão arterial sistólica no período noturno em 5,88mmHg (IC95%, -8,59 a -3,16; <i>p</i><0,0001) e a pressão arterial diastólica noturna em 2,49 mmHg (IC95%, -4,14 a -0,84; <i>p</i>=0,003)</p> <p>- Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no parâmetro da redução da pressão arterial sistólica ou pressão arterial diastólica no período diurno</p> <p>- O tratamento ao deitar reduziu significativamente o risco relativo de eventos cardiovasculares. No entanto, um ECA mostrou que a posologia ao deitar não diminuiu a mortalidade global ou mortalidade cardiovascular. Porém, estes pacientes tinham um risco relativo significativamente menor de eventos do que aqueles que tomavam a medicação de manhã</p> <p><u>Análise dos ECNA:</u></p> <p>- O esquema terapêutico noturno reduziu a pressão arterial sistólica nas 24 horas em 1,33mmHg e a pressão arterial diastólica em 1,94mmHg</p> <p>- No grupo com o esquema terapêutico ao deitar houve redução da pressão arterial sistólica noturna em 8,01mmHg</p> <p>- Não se verificaram grandes diferenças na redução da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no período diurno nos grupos estudados</p> <p>- Um estudo demonstrou que a administração de pelo menos um fármaco ao deitar não reduziu a mortalidade global ou mortalidade cardiovascular, porém estes pacientes demonstraram um risco relativo consideravelmente menor do que os pacientes que tomaram os fármacos no período da manhã</p>	<p>O esquema terapêutico de administração de anti-hipertensores ao deitar deve ser ponderado em pacientes hipertensos com DRC, a fim de diminuir a pressão arterial noturna e ajudar na redução da morbimortalidade cardiovascular.</p>	2

Quadro III. Ensaio Clínicos					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Hermida <i>et al.</i> 2011 (35)	<p>Estudo prospetivo, aleatorizado <i>open-label</i>, com grupo controlo paralelo (estudo presente na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016 (33) e revisão sistemática de Liu <i>et al.</i> 2014 (34))</p> <p><i>Follow-up</i>: 281 semanas</p> <p>n=661</p> <p>Média de idades: 59,4 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: diuréticos, alfa-bloqueadores, IECA, ARA II, beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno, ao deitar</p> <p>- O grupo controlo recebeu todos os fármacos anti-hipertensores no período da manhã</p> <p>Objetivos: Avaliar se o tratamento com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar exerce um melhor controlo da tensão arterial e redução do risco cardiovascular do que a administração dos fármacos no período matinal.</p>	<p>- O grupo que recebeu os anti-hipertensores ao deitar apresentou um ligeiro melhor controlo da pressão arterial nas 24h, um valor de pressão arterial sistólica média substancialmente inferior e menor número de pacientes com perfil tensional noturno não <i>dipper</i></p> <p>- Foi verificado menor número de eventos cardiovasculares no grupo medicado com anti-hipertensor ao deitar</p>	<p>Em doentes hipertensos com DRC a administração de pelo menos um anti-hipertensor ao deitar melhorou, de forma significativa, não só os valores de pressão arterial, como também reduziu substancialmente o risco cardiovascular, comparativamente à terapêutica em que os pacientes tomaram todos os anti-hipertensores no período matinal</p>	2

Quadro III. Ensaio Clínicos (continuação)					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Crespo <i>et al.</i> 2012 (36)	<p>Estudo transversal elaborado através dos dados do <i>Hygia Project</i> (estudo presente na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016 (33))</p> <p><i>Follow-up</i>: 104 semanas</p> <p>n=2659</p> <p>Média de idades: 64,6 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: diuréticos, IECA, ARA II, beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>Os participantes do <i>Hygia Trial</i> foram organizados em grupos consoante o regime terapêutico anti-hipertensor:</p> <p>-O grupo de participantes que tomou pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno, ao deitar. Entre estes, uns tomaram toda a medicação no período noturno enquanto que os outros tomaram medicação ao despertar e ao deitar</p> <p>-O grupo de participantes que tomou todos os anti-hipertensores ao despertar</p> <p>Objetivos: Avaliar se o tratamento com pelo menos um anti-hipertensor no período noturno melhora o controlo tensão arterial e reduz o risco cardiovascular comparativamente à administração dos fármacos no período matinal</p>	<p>-A diminuição da pressão arterial noturna foi muito ligeira no grupo de pacientes que tomou toda medicação ao despertar contrariamente ao outro grupo de pacientes presentes no estudo, que apresentou uma diminuição bastante significativa da pressão arterial</p> <p>-A prevalência do padrão <i>non-dipper</i> foi significativamente superior quando a medicação foi administrada inteiramente ao acordar quando comparado ao grupo tratado com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar</p> <p>-Todos os participantes apresentaram valores médios de controlo da pressão arterial em 24h semelhantes</p> <p>-O grupo com administração de todos os fármacos ao despertar apresentou valores de colesterolemia mais elevados do que o grupo tratado com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar</p>	<p>A cronoterapia anti-hipertensiva (administração da medicação ao deitar), em conjunto com uma avaliação adequada da tensão arterial através da MAPA (para corroborar o diagnóstico e evitar hipotensão noturna iatrogénica), deve ser o esquema de eleição para o tratamento do doente hipertenso com DRC.</p>	2

Quadro III. Ensaios Clínicos(continuação)					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Wang <i>et al.</i> 2013 (37)	<p>Estudo prospetivo, aleatorizado <i>open-label</i>, com grupo controlo paralelo (presente na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016 (33) e revisão sistemática de Liu <i>et al.</i> 2014 (34))</p> <p><i>Follow-up</i>: 52 semanas n=90</p> <p>Média de idades: 36 anos</p> <p>População estudada: Asiática</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: ARA II</p>	<p>-Distribuição inicial de pacientes em dois grupos, consoante o padrão de tensão arterial noturno: <i>non-dipper</i> e <i>dipper</i></p> <p>-Os DRC <i>non-dipper</i> foram aleatoriamente distribuídos conforme o horário de administração da dose única do fármaco anti-hipertensor (valsartan): um grupo tomou o fármaco no período da manhã, ao despertar e o outro no período noturno, ao deitar.</p> <p>-Os pacientes no grupo <i>dipper</i> receberam a dose de valsartan de manhã.</p> <p>Objetivos: Investigar se a administração de valsartan no período noturno tem melhor efeito protetor renal, cardíaco e controlo tensional que a dose matinal deste anti-hipertensor no doente renal crónico</p>	<p>-A administração de valsartan tanto no período da manhã como ao deitar contribuiu para a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica nos três grupos</p> <p>-O grupo de pacientes tratado com valsartan no período noturno demonstrou um controlo significativamente melhor da tensão arterial noturna e apresentou um menor número de indivíduos com perfil tensional <i>non-dipper</i></p> <p>- No geral foi verificada uma redução significativa da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no período noturno</p> <p>-Todos os participantes apresentaram valores médios de controlo da pressão arterial em 24h semelhantes</p> <p>- Quando comparado com a toma de valsartan durante a manhã, a administração deste fármaco ao deitar traduziu-se em melhor proteção renal nomeadamente redução da proteinúria, diminuição mais lenta e progressiva da taxa de filtração glomerular e melhor proteção de órgão-alvo (cardíaco e renal)</p>	<p>Em pacientes com DRC e padrão <i>non-dipper</i>, a administração de valsartan ao deitar mostrou ter maior proteção cardiovascular e renal. São necessários mais estudos para atestar esta conclusão.</p>	2

Quadro III. Ensaios Clínicos (continuação)					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Rahman <i>et al.</i> 2013 (38)	<p>Estudo <i>cross-over</i> prospectivo, aleatorizado, controlado</p> <p><i>Follow-up</i>: 18 semanas n=147</p> <p>Média de idades: 65,4 anos</p> <p>População estudada: Afro-americana</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas:</u> Vasodilatador direto, ARA II, IECA, Bloqueador do canal de cálcio e outras não especificadas</p>	<p>-Distribuição dos pacientes em três regimes farmacológicos anti-hipertensores: administração do fármaco no período da manhã, ao despertar (<i>AM dose</i>); no período noturno, ao deitar (<i>PM dose</i>); de manhã e uma dose adicional à noite (<i>add on dose</i>)</p> <p>Objetivos: Determinar os efeitos nos valores de tensão arterial com a introdução dos dois regimes farmacológicos (<i>'PM dose'</i> e <i>'Add on dose'</i>) em comparação com o outro regime terapêutico (<i>'AM dose'</i>) num grupo de doentes afro-americanos</p>	<p>-As estratégias de administração noturna de anti-hipertensores (<i>PM dose</i> e <i>add on dose</i>) demonstraram ter um efeito moderado/baixo na redução da pressão arterial noturna, com a exceção da hidralazina que se associou a uma redução tensional noturna significativa</p> <p>-A pressão arterial 24h não foi consideravelmente reduzida no grupo da toma da medicação no período noturno (<i>PM dose</i> e <i>add on dose</i>) comparativamente ao grupo do período da manhã</p>	<p>Na população estudada os regimes de administração de anti-hipertensores ao deitar (<i>PM dose</i> e <i>add on dose</i>) tiveram um efeito seguro, porém reduzido, na diminuição da pressão arterial noturna, tal como o regime matinal.</p>	3

Quadro IV. Normas de Orientação Clínica		
Referências	Recomendação	FR
KDIGO (1)	Pacientes com DRC que não apresentam uma redução fisiológica da pressão arterial durante o sono (<i>non-dippers</i> e <i>reverse dippers</i>) têm piores <i>outcomes</i> cardiovasculares e renais quando comparados aos <i>dippers</i> . Permanece a dúvida sobre se a estratégia da redução da pressão arterial noturna através da cronoterapia se traduzirá, à semelhança do que foi descrito para os doentes com hipertensão essencial, na melhoria específica dos <i>outcomes</i> no doente renal crónico.	SRNN/NA
NICE (28)	Deve ser recomendada a terapêutica com IECA/ARA a indivíduos com DRC e: -diabetes e com o <i>ratio</i> de albumina/creatinina maior que 3 mg/mmol -hipertensão e com o <i>ratio</i> de albumina/creatinina maior que 30 mg/mmol - <i>ratio</i> de albumina/creatinina maior que 70 mg/mmol (independentemente da doença cardiovascular ou grau de hipertensão presentes)	SRNN/NA
ESH/ESC (39)	A combinação de IECA ou ARA com Bloqueadores de Canal de Cálcio ou Diuréticos deve ser recomendada como terapêutica inicial no doente renal crónico hipertenso. IECAs/ARAs são as classes farmacológicas de anti-hipertensores mais eficazes para a redução da albuminúria, e são recomendadas como parte da estratégia terapêutica em pacientes com microalbuminúria ou proteinúria.	SRNN/NA
AJKD (40)	Existe alguma evidência que apoia a recomendação da alteração no esquema padrão da terapia anti-hipertensora no doente renal crónico do período matinal para o período noturno visto que pode promover a redução do risco cardiovascular, partindo do pressuposto que restabelece o padrão <i>dipper</i> noturno da pressão arterial e o ritmo circadiano.	SRNN/NA
Hypertension Canada (41)	Em pacientes com hipertensão e doença renal crónica proteinúrica (proteína urinária > 500 mg por 24 horas ou <i>ratio</i> de albumina/creatinina > 30 mg/mmol) a terapêutica de primeira linha deve basear-se em IECAs ou ARAs. No caso de DRC com sobrecarga de volume os diuréticos de ansa como a furosemida devem ser tidos em consideração.	SRNN/NA
DGS (42)	Na insuficiência renal/proteinúria a opção terapêutica preferencial deve assentar em grupos farmacológicos como IECAs, ARAs ou diuréticos de ansa.	SRNN/NA

Legenda: **AJKD**- *American Journal of Kidney Diseases*; **ARA**- Antagonistas do recetor da angiotensina; **DGS**- Direção-Geral da Saúde; **DRC**- Doença Renal Crónica; **ESH/ESC**- *European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension*; **FR**- Força das Recomendações **IECA**- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina **KDIGO**- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; **NICE**- *National Institute for Clinical Excellence*; **SRNN/NA**- *Strenght of Recommendation not needed* /Não Aplicável;