

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Cronoterapia na Hipertensão: Impacto na Morbimortalidade Cardiovascular

Tiago dos Santos Rodrigues

M

2023



Cronoterapia na hipertensão: Impacto na Morbimortalidade Cardiovascular

Autor:

Tiago dos Santos Rodrigues

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade Do Porto
up201704092@up.pt
Mestrado Integrado Em Medicina

Orientadora:

Dr.ª Ana Margarida Antunes Cruz

Assistente convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar
Unidade de Saúde Familiar Bom Porto
Administração Regional de Saúde do Norte

Coorientador

Prof. Doutor Luis Andrés Amorim Alves

Professor Auxiliar Convidado de Medicina Geral e Familiar
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto
Assistente Graduado de Medicina Geral e Familiar
Unidade de Saúde Familiar St. André de Canidelo
Administração Regional de Saúde do Norte

junho 2023

Tiago dos Santos Rodrigues

junho de 2023

Dr.^a Ana Margarida Antunes Cruz

junho de 2023

Prof. Doutor Luis Andrés Amorim Alves

junho de 2023

1. Resumo

A hipertensão é um dos principais problemas de saúde pública e uma das principais causas de morbidade e mortalidade. A cronoterapia, o tratamento baseado nos ritmos circadianos do organismo, surgiu como uma potencial abordagem adjuvante no controlo da hipertensão. Ao alinhar a toma farmacológica com os ritmos naturais, a cronoterapia visa melhorar o controlo da pressão arterial, reduzir os eventos cardiovasculares e melhorar os resultados globais. No entanto, embora vários estudos sugiram efeitos positivos no controlo tensional, a evidência relativa ao impacto disto na doença cardiovascular, morbidade e mortalidade é limitada.

De modo a avaliar isto, foi efetuada uma pesquisa nas plataformas PubMed, Cochrane, UpToDate e nos repositórios de várias universidades portuguesas, nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa, e limitada a publicações dos últimos 10 anos. Foram obtidos um total de 292 artigos, os quais foram reduzidos a 49 após a respetiva análise e aplicação dos critérios de exclusão.

A terapia cronobiológica parece melhorar o padrão de *dipping* da pressão arterial durante a noite, o que é considerado um preditor mais forte de resultados cardiovasculares. Deste modo, a literatura analisada, apesar de não ser unânime, parece apontar predominantemente para um melhor controlo da pressão arterial e diminuição dos eventos cardiovasculares com o recurso à cronoterapia em comparação com a administração matinal tradicional, o que resulta numa redução da morbidade e mortalidade.

No entanto, é importante reconhecer as limitações dos estudos existentes, incluindo possíveis viéses e resultados divergentes. Mais investigações são necessárias para investigar os benefícios da cronoterapia em subgrupos específicos de doentes e para compreender melhor o seu impacto a longo prazo na doença cardiovascular, morbidade e mortalidade.

Apesar das limitações, a cronoterapia oferece uma estratégia promissora para melhorar o controlo da pressão arterial, eventos cardiovasculares, morbidade e mortalidade. Estudos clínicos bem projetados e investigações adicionais são necessários para obter evidências mais robustas e estabelecer recomendações baseadas em evidência para a sua implementação clínica.

2. Abstract

Hypertension is a major public health concern and a leading cause of morbidity and mortality. Chronotherapy, the treatment based on the body's circadian rhythms, has emerged as a potential adjunctive approach in hypertension management. By aligning medication administration with natural rhythms, chronotherapy aims to improve blood pressure control, reduce cardiovascular events, and enhance overall outcomes. However, while several studies suggest positive effects in blood pressure control, the evidence regarding its impact on cardiovascular disease, morbidity, and mortality is limited.

To assess this, a search was conducted in PubMed, Cochrane, UpToDate and the repositories of several Portuguese universities, in English, Portuguese, Spanish and French, and limited to publications from the last 10 years. A total of 292 articles were obtained, which were reduced to 49 after analysis and application of the exclusion criteria.

Chronobiological therapy seems to improve the pattern of blood pressure dipping during the night, which is considered a stronger predictor of cardiovascular outcomes. As such, the literature reviewed, although not unanimous, seems to point predominantly to better blood pressure control and decreased cardiovascular events with the use of chronobiological therapy compared with traditional morning administration, resulting in a reduction in morbidity and mortality.

However, it is important to acknowledge the limitations of the existing studies, including possible biases and divergent results. Further research is needed to investigate the benefits of chronotherapy in specific patient subgroups and to better understand its long-term impact on cardiovascular disease, morbidity, and mortality.

Despite limitations, chronotherapy offers a promising strategy to improve blood pressure control, cardiovascular events, morbidity, and mortality. Well-designed clinical trials and further investigations are needed to obtain more robust evidence and establish evidence-based recommendations for its clinical implementation.

3. Abreviaturas

| | |
|-----------------|--|
| AIT | Ataque Isquémico Transitório |
| AVC | Acidente Vascular Cerebral |
| CI | Intervalo de Confiança (<i>Confidence Interval</i>) |
| CV | Cardiovascular |
| DRC | Doença Renal Crónica |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| HTA | Hipertensão Arterial |
| MAPA | Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial |
| MeSH | <i>Medical Subject Headings do Index Medicus</i> |
| RCAAP | Repositórios Científicos de Acesso Aberto de Portugal |
| RR | Risco Relativo |
| RCT | Ensaio Clínico Randomizado Controlado (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| UAçores | Universidade dos Açores |
| UAlgarve | Universidade do Algarve |
| UBI | Universidade da Beira Interior |
| UCoimbra | Universidade de Coimbra |
| ULisboa | Universidade de Lisboa |
| UMinho | Universidade do Minho |
| UPorto | Universidade do Porto |

4. Índice

| | |
|---|-----|
| 1. Resumo | i |
| 2. <i>Abstract</i> | ii |
| 3. Abreviaturas..... | iii |
| 4. Índice..... | iv |
| 4.1. Índice de tabelas | vi |
| 4.2. Índice de ilustrações | vi |
| 4.3. Índice de gráficos | vi |
| 5. Introdução..... | 1 |
| 6. Métodos..... | 3 |
| 7. Desenvolvimento | 5 |
| 7.1. MAPEC..... | 5 |
| 7.1.1. Subestudos do MAPEC..... | 8 |
| 7.1.1.1. Relação entre a hipertensão noturna e o risco cardiovascular | 8 |
| 7.1.1.2. Doença Renal Crônica | 9 |
| 7.1.1.3. Diabetes | 9 |
| 7.1.1.4. Hipertensão resistente..... | 11 |
| 7.1.1.5. Impacto da quantidade e classe dos anti-hipertensores | 12 |
| 7.1.2. Receção | 14 |
| 7.2. Hygia | 15 |
| 7.2.1. Receção..... | 16 |
| 7.2.1.1. Lemmer & Middeke | 16 |
| 7.2.1.1.1. Resposta dos autores..... | 18 |
| 7.2.1.1.2. Nova resposta de Lemmer e Middeke..... | 25 |
| 7.2.1.1.3. Nova resposta dos autores | 25 |
| 7.2.1.2. Kreutz <i>et al</i> | 26 |
| 7.2.1.2.1. Resposta dos autores..... | 27 |
| 7.2.1.2.2. Comentário de Machado, A. P. | 29 |
| 7.2.1.3. Şen <i>et al</i> | 29 |
| 7.2.1.3.1. Resposta dos autores..... | 30 |
| 7.2.1.4. Guthrie <i>et al</i> | 30 |
| 7.2.1.4.1. Resposta dos autores..... | 31 |
| 7.2.1.5. Sánchez-Sánchez <i>et al</i> | 33 |

| | |
|--|----|
| 7.2.1.5.1. Resposta dos autores..... | 34 |
| 7.3. Roush <i>et al</i> | 35 |
| 7.4. X. Liu <i>et al</i> | 36 |
| 7.5. C. Wang <i>et al</i> | 37 |
| 7.6. TIME | 38 |
| 7.6.1. Limitações | 41 |
| 7.6.2. Críticas..... | 42 |
| 7.6.2.1. Hermida <i>et al</i> – “Comparing the design of the primary-care based Hygia Chronotherapy Trial and the Internet-Based TIME Study” | 42 |
| 7.6.2.2. Hermida <i>et al</i> – “Chronotherapy for reduction of cardiovascular risk” | 43 |
| 8. Opinião..... | 44 |
| 9. Conclusão | 49 |
| 10. Anexos..... | 50 |
| 11. Bibliografia | 61 |

4.1. Índice de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela I – Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos em comparação com indivíduos normotensos. Inclui intervalos de confiança de 95%. | 51 |
| Tabela II – Riscos relativos ajustados à classe dos fármacos e respetivos intervalos de confiança a 95% e valor de p. | 55 |
| Tabela III – Resultados do estudo TIME. Outcome composto primário e outcomes secundários cardiovasculares e de mortalidade; n = 21 104. Tabela adaptada da tabela 2 do mesmo estudo ⁶³ | 58 |
| Tabela IV – Efeitos secundários pré-especificados reportados pela população do estudo TIME; n = 19 628. Adaptado da tabela 3 do mesmo estudo ⁶³ | 59 |
| Tabela V – Tabela resumo dos ensaios clínicos e meta-análises abordados nesta dissertação..... | 60 |

4.2. Índice de ilustrações

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Fluxograma da identificação, triagem e análise de artigos. Adaptado do PRISMA 2020. | 50 |
|---|----|

4.3. Índice de gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 – Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos que tomam toda a medicação ao acordar em função da classe de fármacos tomados (isolado ou em associação), comparativamente à toma de ARA. Extraído do artigo ⁵⁸ | 52 |
| Gráfico 2– Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos que tomam toda a medicação ao deitar em função da classe de fármacos tomados (isolado ou em associação), comparativamente à toma de ARA. Extraído do artigo ⁵⁸ | 53 |
| Gráfico 3 – Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos na toma ao deitar comparativamente à toma ao acordar, em função da classe de fármacos tomados (isolado ou em associação). Extraído do artigo ⁵⁸ | 54 |
| Gráfico 4 – Hazard Ratios ajustados de vários eventos cardiovasculares, com respetivos intervalos de confiança a 95%. Retirado do estudo Hygia ¹ | 56 |
| Gráfico 5 – Hazard Ratios ajustados do risco cardiovascular da toma ao acordar vs ao deitar, em função da classe de fármacos. Retirado do artigo “Improved reduction of cardiovascular risk by bedtime ingestion of ARB and ACEI medication class therapies” ² | 57 |

5. Introdução

A hipertensão é um importante problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. É um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares e uma das principais causas de morbidade e mortalidade. A abordagem tradicional para controlar a hipertensão envolve a utilização de fármacos anti-hipertensores, mas muitos indivíduos com hipertensão têm dificuldade em atingir e manter o controlo da pressão arterial com esta abordagem.

A cronoterapia, ou seja, o tratamento de doenças com base nos ritmos circadianos naturais do corpo, tem ganho cada vez mais atenção como potencial tratamento adjuvante da hipertensão. Isto deve-se ao facto de a pressão arterial apresentar um padrão circadiano, com níveis mais elevados durante o dia e níveis mais baixos durante a noite. Pensa-se que este padrão é influenciado por vários processos fisiológicos, incluindo a libertação de hormonas como o cortisol e a adrenalina.

Tradicionalmente, os fármacos anti-hipertensores são prescritos para uma toma durante o período matinal, no entanto, este horário não é fundamentado por evidências científicas. Ajustar o horário de administração da medicação de modo a alinhá-la com os ritmos naturais do organismo pode melhorar a sua eficácia e reduzir o risco de *outcomes* cardiovasculares adversos, incluindo doenças cardiovasculares, morbidade e mortalidade, sem custos adicionais para o doente ou para o sistema de saúde.

Vários ensaios clínicos exploraram o impacto da cronoterapia na gestão da hipertensão, e os dados atuais sugerem que esta está associada a um melhor controlo da pressão arterial. Este controlo não é necessariamente representado por uma diminuição global da pressão arterial sistólica e diastólica (o que é sugerido por alguns estudos, mas não por todos), mas também por uma melhor variação circadiana das curvas de pressão arterial. Este efeito ganha maior importância quando consideramos, como se acredita atualmente, que a pressão arterial noturna é um melhor preditor de *outcomes* cardiovasculares do que a pressão arterial diurna.

Como tal, vários destes estudos têm demonstrado que a cronoterapia tem o potencial de ajudar a normalizar a queda noturna da pressão arterial, com a possibilidade de restaurar um perfil de pressão arterial não-*dipper*, ou mesmo *riser*, (associados a um maior risco cardiovascular) para o perfil *dipper* ideal.

No entanto, se este melhor controlo da pressão arterial aparentemente conseguido por uma abordagem cronoterapêutica está efetivamente associado a uma melhor qualidade de vida dos doentes, a melhores

outcomes cardiovasculares e a uma redução da morbidade e mortalidade, não está tão fortemente evidenciado.

O objetivo desta dissertação é, assim, de rever a evidência atual sobre o impacto da cronoterapia na gestão da hipertensão arterial, de modo a perceber se este melhor controlo tensional aparentemente obtido com recurso à cronoterapia efetivamente está associado a benefícios no controlo da doença cardiovascular, morbidade e mortalidade. É também um objetivo discutir as limitações da evidência atual e as áreas em que é necessária mais investigação para compreender plenamente o potencial papel da cronoterapia na gestão da hipertensão.

6. Métodos

Em agosto de 2022 foi realizada uma pesquisa nas plataformas online PubMed e Cochrane, através da utilização dos termos MeSH “*chronotherapy*” e “*hypertension*”, conjugados entre si através do operador booleano “AND”, e filtraram-se os resultados obtidos de acordo com o idioma – tendo-se limitado a inglês, português, espanhol e francês – e de acordo com a data de publicação, que foi limitada aos últimos 10 anos. Não foi aplicado mais nenhum filtro. Deste modo foram obtidos 100 resultados e 15 resultados respetivamente; sendo que todos os 15 resultados da plataforma Cochrane constituíam duplicados. Os resultados da plataforma PubMed foram triados de acordo com a leitura dos títulos e *abstracts*, tendo-se excluído 34. Os restantes 66 foram submetidos a leitura integral, tendo sido excluídos 8 por impossibilidade de acesso ao artigo, e 13 por não irem de encontro ao âmbito desta dissertação. Assim, foram selecionados 45 artigos para a revisão¹⁻⁴⁵.

Na plataforma UpToDate foi pesquisada a frase “*chronotherapy hypertension*” e foi aplicado filtro automático por adultos. Os 150 resultados obtidos foram manualmente sujeitos aos restantes filtros aplicados às outras plataformas (idioma e data de publicação nos últimos 10 anos), bem como a uma análise do conteúdo com base no título e resumo do artigo apresentados na pesquisa com, em caso de dúvida sobre o conteúdo do artigo, recurso ao texto integral. Isto permitiu concluir que nenhum dos artigos apresentados se enquadravam no âmbito desta dissertação.

Foi ainda realizada uma pesquisa nos repositórios de várias universidades portuguesas, nomeadamente no repositório aberto da universidade do Porto, no repositório da universidade de Lisboa, no repositório da universidade do Minho, no repositório da universidade da Beira Interior, no repositório da universidade de Coimbra, no repositório da universidade dos Açores, no repositório da universidade do Algarve e na plataforma “Repositórios Científicos de Acesso Aberto de Portugal” (www.rcaap.pt), tendo sido utilizados os termos truncados “*chronother**” e “*hyperten**”, conjugados entre si pelo operador booleano “AND”, e foi ainda realizada uma pesquisa com os termos truncados em português (“*cronoter** AND *hiperten**”). Os resultados foram limitados ao intervalo temporal dos últimos 10 anos, como nas outras plataformas, tendo sido obtidos, respetivamente, 8, 10, 0, 9, 11, 0, 4, 8 resultados, sendo que os 8 resultados da plataforma RCAAP foram removidos por se tratar de duplicados. Após a análise de títulos e *abstracts* e, quando necessário, leitura integral dos artigos, foram escolhidos respetivamente 2, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0 artigos⁴⁶⁻⁴⁹ que se integravam no âmbito desta dissertação.

O fluxograma deste processo encontra-se representado na Figura 1.

Os critérios de exclusão aos quais os artigos foram sujeitos durante a triagem e seleção são os seguintes:

- Não abordarem a cronoterapia.
- Não relatarem ou mencionarem evidência experimental do impacto da cronoterapia na morbilidade e mortalidade cardiovascular.
- Propor um possível impacto da cronoterapia, apenas com base no controlo tensional e sem avaliação direta da morbimortalidade cardiovascular. Ou não mencionar outros artigos onde isto seja feito.
- Serem apenas protocolos ou *guidelines* para a elaboração de artigos, sem publicação dos resultados à data da análise.
- Não serem em humanos, ou não relatar ensaios ou outras evidências em humanos.
- Limitarem-se à cronoterapia de outras patologias em doentes hipertensos, mas não para o tratamento da hipertensão.
- Artigos cujo foco seja explicar os mecanismos moleculares.
- Artigos cujo foco seja uma perspectiva/relato histórico.

7. Desenvolvimento

7.1. MAPEC

Um dos estudos mais citados pelas revisões encontradas^{3,5-8,10-12,14-16,19,21,23,25,47-49} foi o estudo MAPEC (*Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares*)^{50,51}. Este estudo foi desenhado para avaliar o impacto da cronoterapia no risco cardiovascular em doentes hipertensos. O estudo foi conduzido por Ramón C. Hermida, um cronobiólogo de renome, e envolveu uma equipa de investigadores de várias instituições em Espanha. O estudo foi publicado na revista *Chronobiology International* em 2007 e desde então tornou-se uma referência importante no campo da gestão da hipertensão.

O estudo visava testar a hipótese de que o momento da administração de medicação para a pressão arterial poderia influenciar a ocorrência de eventos cardiovasculares. O estudo visava também identificar o momento mais adequado para a administração de medicação para a pressão arterial, a fim de se conseguir um melhor controlo desta e reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. Assim, o estudo MAPEC foi um ensaio clínico randomizado e controlado que envolveu 2156 doentes hipertensos que foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos: um que tomou a sua medicação para a hipertensão ao acordar e outro que tomou a sua medicação ao deitar.

Os participantes no estudo foram seguidos durante uma média de 5,6 anos, durante os quais a sua pressão arterial foi monitorizada utilizando dispositivos de monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA). A MAPA é uma técnica não invasiva que envolve a utilização de um dispositivo portátil que mede a pressão arterial a intervalos regulares ao longo de um período de 24 horas. A MAPA fornece uma avaliação mais precisa da pressão arterial em comparação com a medição da pressão arterial em consultório, uma vez que tem em conta as variações da pressão arterial que ocorrem ao longo do dia e da noite. No MAPEC, esta monitorização por MAPA foi realizada antes do início da toma da medicação e, após isto, anualmente, tendo sido feita a medição durante 48h, e não apenas 24h. Para além disto, durante este período de medição, foi também medida a atividade física dos doentes, recorrendo a actigrafia de pulso, de modo a poder correlacionar esta com a variação da pressão arterial e poder mais corretamente definir os períodos de sono e vigília.

Para isto, os eventos considerados no *outcome* primário foram morte por todas as causas, enfarte do miocárdio, angina de peito, revascularização coronária, insuficiência cardíaca, oclusão arterial aguda dos membros inferiores, rutura de aneurismas aórticos, oclusão trombótica da artéria retiniana, AVC hemorrágico, AVC isquémico e acidente isquémico transitório (AIT). O estudo concluiu que o grupo de doentes que tomaram a medicação à noite teve uma redução de 61% no risco global de eventos cardiovasculares e uma redução de 67% no risco de eventos cardiovasculares *major*. O estudo constatou também que os doentes que tomaram a sua medicação à noite tiveram uma pressão arterial significativamente mais baixa durante a noite, quando o risco de eventos cardiovasculares é mais elevado.

Os resultados do estudo MAPEC são significativos porque sugerem que o momento de administração dos anti-hipertensores é um fator importante na gestão da hipertensão e na prevenção de eventos cardiovasculares. O estudo fornece evidências fortes para apoiar a utilização da administração ao deitar dos anti-hipertensores em doentes hipertensos, especialmente naqueles com valores elevados de pressão arterial noturna ou com um padrão não-*dipper*.

O estudo MAPEC tem vários pontos fortes, incluindo o seu grande tamanho amostral, longo período de seguimento, e o uso de MAPA – não apenas de 24h, mas de 48h – para monitorizar a pressão arterial. O estudo também teve um elevado nível de adesão à terapêutica, com mais de 90% dos participantes no estudo a tomarem a sua medicação tal como prescrita.

Contudo, vale a pena notar que os resultados do estudo MAPEC foram alvo de alguma controvérsia na comunidade médica. Alguns investigadores questionaram a possibilidade de generalização dos resultados do estudo para outras populações de doentes e sistemas de saúde, uma vez que este foi realizado numa população específica (doentes hipertensos espanhóis >18 anos com atividade diurna). Além disso, tem havido preocupações quanto ao potencial de não adesão à terapêutica entre os doentes que tomam os seus medicamentos à noite, uma vez que a toma noturna pode ser menos conveniente (quer por os doentes já estarem habituados à toma matinal e/ou tomarem o resto da sua medicação de manhã, quer por estar mais associada a enurese noturna), e também quanto à possibilidade de novos efeitos adversos (como hipotensão noturna, isquemia silenciosa, diminuição da perfusão da retina e glaucoma; discutidos em maior detalhe mais à frente).

Apesar das suas limitações, o estudo MAPEC tem tido um impacto significativo na gestão da hipertensão e na prevenção de eventos cardiovasculares. O estudo fornece fortes evidências de que o momento da administração de fármacos pode ter um impacto significativo no risco cardiovascular e destaca a

necessidade de estratégias de tratamento personalizadas, tais como a administração da medicação anti-hipertensora ao deitar.

Uma das contribuições mais dignas de nota do estudo MAPEC, é o facto de ter levado ao surgimento de mais investigação sobre as variações circadianas da pressão arterial e o impacto da cronoterapia no risco cardiovascular. Assim, antes da publicação do MAPEC, havia uma quantidade limitada de artigos a incidir na relação das variações da pressão arterial com o ritmo circadiano (muitos dos quais escritos pelos mesmos autores do MAPEC), e uma ausência total de ensaios clínicos que relacionassem a hora da toma da medicação com o risco cardiovascular. Deste modo, o MAPEC trouxe atenção para um tópico pouco discutido, e que, de acordo com os seus resultados, aparenta ter um papel muito importante no controlo da hipertensão e melhoria da morbimortalidade cardiovascular. Graças a isto, atualmente há uma maior importância atribuída à variação circadiana da pressão arterial – e particularmente ao seu impacto no risco cardiovascular – face a outras métricas mais tradicionais, como a medição da pressão arterial em consultório: não devemos medicar valores de pressão arterial, mas sim o doente, tendo em conta os seus fatores de risco, relacionados com o seu perfil tensional. Tudo isto levou ao surgimento de muitos mais estudos nesta área, com a realização de vários ensaios clínicos – alguns já publicados e outros que ainda se encontram atualmente em realização – e também meta-análises.

Em conclusão, o estudo MAPEC é um ensaio clínico de referência que proporcionou valiosos conhecimentos sobre a gestão da hipertensão e a prevenção de eventos cardiovasculares. O estudo salienta a importância de considerar o momento da administração da medicação anti-hipertensora em doentes hipertensos e fornece fortes evidências para apoiar a utilização da toma de medicação ao deitar. Os resultados do estudo MAPEC tiveram um impacto significativo na prática clínica e abriram novas vias de investigação sobre as variações circadianas da pressão arterial e os potenciais benefícios da cronoterapia, tendo-se tornado um estudo pioneiro na avaliação do impacto da cronoterapia na incidência de eventos cardiovasculares.

7.1.1. Subestudos do MAPEC

Muitas das revisões encontradas na procura de artigos citam subestudos do MAPEC. Isto porque, para além do estudo primário, houve vários subestudos que visaram explorar melhor diferentes aspetos da relação entre a hipertensão, as doenças cardiovasculares, o ritmo circadiano e outras patologias e comorbilidades.

7.1.1.1. Relação entre a hipertensão noturna e o risco cardiovascular

Algumas destas revisões^{3,5,7,11,12,19,23,46} abordam subestudos⁵²⁻⁵⁴ que usam os dados obtidos no MAPEC para avaliar a relação entre a hipertensão noturna em si e o risco cardiovascular. Estes subestudos mostraram que uma maior pressão arterial sistólica durante o sono estava associada a um risco acrescido de eventos cardiovasculares, independentemente de outros fatores tais como idade, sexo, e outras medições de pressão arterial. Além disso, estes estudos revelaram que uma diminuição da pressão arterial sistólica durante o sono estava associada a um risco menor de eventos cardiovasculares. Aliás, a análise de vários parâmetros relacionados com a pressão arterial revelou que o melhor preditor do risco cardiovascular era, efetivamente, a média da pressão arterial sistólica noturna (*Hazard Ratio* = 1,23, $P < 0,001$), quando ajustada para a média da pressão arterial sistólica quando acordado. Especificamente, esta análise revelou uma redução de 17% do risco cardiovascular por cada 5 mmHg de diminuição da média da pressão arterial sistólica durante o sono ($P < 0,001$), independentemente de alterações de quaisquer outros parâmetros relacionados com a pressão arterial^{52,53}. Deste modo, a cronoterapia permitiu uma redução do total de eventos cardiovasculares em 61%⁵⁴. Assim, estes resultados sugerem que a monitorização da pressão arterial durante o sono pode ser um instrumento importante para avaliar o risco cardiovascular, e que esta pode ser um alvo eficaz para reduzir o risco cardiovascular.

7.1.1.2. Doença Renal Crônica

Várias das revisões encontradas^{3-5,7-9,11,14-16,18-20,23,25,46} analisam também um subestudo⁵⁵ que avalia o impacto da cronoterapia no risco cardiovascular especificamente em doentes com doença renal crônica (DRC). Este subestudo incluiu 661 doentes hipertensos com DRC que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: um que tomava todos os seus medicamentos anti-hipertensores ao acordar e outro que os tomava todos ao deitar. O parâmetro primário avaliado foi a ocorrência de um composto de eventos cardiovasculares, incluindo morte por causas cardiovasculares, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária, hospitalização por insuficiência cardíaca e doença arterial periférica, ao longo de um seguimento médio de 5,4 anos.

Os resultados mostraram que a toma de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no leito foi associada a uma redução significativa ($P = 0,046$) do risco do *endpoint* primário em comparação com a toma ao acordar, com um *Hazard Ratio* ajustado de 0,67 (95% CI = 0,46–0,98). A toma ao deitar também reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas ($P = 0,013$) e eventos cardiovasculares importantes ($p=0,006$) em comparação com a toma ao acordar. Além disso, os doentes do grupo da toma ao deitar tiveram uma pressão arterial noturna significativamente mais baixa e uma maior prevalência de queda normal da pressão arterial (*dipping*) do que os do grupo da toma ao acordar.

O estudo conclui que a toma ao deitar de pelo menos um fármaco anti-hipertensor está associada a uma redução significativa do risco cardiovascular e da mortalidade por todas as causas em doentes com DRC. Esta conclusão sugere que o momento da administração de medicamentos anti-hipertensivos pode ser um fator importante na redução do risco cardiovascular nesta população. Ou seja, as conclusões obtidas no estudo MAPEC aplicam-se à subpopulação de doentes com DRC.

7.1.1.3. Diabetes

Na pesquisa de artigos foram também encontradas várias revisões^{3-5,7,8,11,14-16,19,20,22,25} que fazem referência a dois subestudos^{24,56} do MAPEC cujo ênfase reside na amostra de doentes com diabetes. Um destes subestudos²⁴ foi também encontrado diretamente durante a pesquisa por artigos.

Ambos os estudos investigaram a influência do ritmo circadiano e o *timing* da toma da medicação anti-hipertensora na redução do risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2. O primeiro estudo⁵⁶ examinou o impacto da toma da medicação anti-hipertensora ao deitar no risco cardiovascular em doentes hipertensos com diabetes tipo 2, e o segundo estudo²⁴ focou-se na pressão arterial durante o sono como alvo terapêutico para a redução do risco cardiovascular nestes doentes.

Em ambos os casos houve uma análise dos doentes do MAPEC que tinham diabetes *mellitus* tipo 2. No primeiro⁵⁶ houve uma análise apenas dos doentes com hipertensão e diabetes, enquanto no segundo²⁴ houve uma análise de todos os doentes com diabetes (74% dos quais tinham também hipertensão concomitante). Em ambos os casos, os doentes com hipertensão foram randomizados em dois grupos: um que tomava todos os seus medicamentos anti-hipertensores ao acordar e outro que os tomava todos ao deitar; e foi feito um acompanhamento médio de 5,4 anos, com realização periódica de MAPA, de acordo com a metodologia do MAPEC.

No primeiro estudo⁵⁶ foi possível concluir que a toma da medicação anti-hipertensora ao deitar reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares (*Hazard Ratio* = 0,33 [95% CI = 0,21–0,54]; $P < 0,001$) em comparação com o grupo de doentes em que houve a toma ao acordar. Houve também uma diminuição significativa da média das pressões arteriais noturnas e maior prevalência de pressões arteriais controladas (62,5 vs. 50,9%; $P = 0,013$) no grupo que tomou a medicação anti-hipertensora ao deitar. Foi também possível concluir que houve uma redução significativa de 12% do risco cardiovascular por cada 5 mmHg de diminuição da tensão arterial sistólica durante o seguimento ($P < 0,001$).

No segundo estudo²⁴, ao ajustar a pressão arterial noturna com base na média durante o dia, apenas a tensão arterial durante a noite foi considerada como um preditor significativo de resultados num modelo de risco ajustado para sexo, idade, anemia, e doença renal crónica. Uma análise adicional das alterações da pressão arterial durante o acompanhamento mostrou que por cada 5 mmHg de diminuição da média da pressão arterial sistólica durante a noite, houve uma redução de 20% do risco cardiovascular ($P < 0,001$). Esta redução do risco é independente de alterações na clínica ou de qualquer outro parâmetro de pressão arterial em ambulatório.

No seu conjunto, ambos os estudos sugerem que o *timing* da toma da medicação anti-hipertensora tem um impacto significativo na redução do risco cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2. Verificou-se que a toma da medicação anti-hipertensora ao deitar reduz significativamente o risco de eventos cardiovasculares. Estas descobertas sugerem que a cronoterapia pode ser uma abordagem terapêutica

promissora para a redução do risco cardiovascular nesta população de doentes. Ou seja, os resultados positivos verificados no estudo MAPEC também aparentam aplicar-se ao subgrupo de doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.

7.1.1.4. Hipertensão resistente

Foram ainda encontradas algumas revisões^{3,5,7,8,11,15,16,25} que relatavam um subestudo do MAPEC relativo à hipertensão arterial resistente⁵⁷. Este subestudo visava investigar se o risco cardiovascular associado à hipertensão resistente (definida como pressão arterial não controlada apesar da utilização de três ou mais fármacos anti-hipertensores) depende do momento em que a medicação anti-hipertensora é administrada. Os investigadores colocaram a hipótese de que a toma de fármacos ao deitar resultaria numa maior redução do risco cardiovascular em comparação com a toma matinal.

Para isto, o estudo incidiu sobre um subgrupo de 776 doentes do MAPEC com hipertensão resistente que foram acompanhados durante uma média de 5,4 anos. Estes doentes foram selecionados aleatoriamente para tomarem todos os seus fármacos anti-hipertensores de manhã ou à hora de deitar. O *endpoint* primário foi um composto de eventos cardiovasculares, incluindo morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, revascularização coronária, hospitalização por insuficiência cardíaca, e acidente vascular cerebral.

Os resultados do estudo mostraram que os doentes que tomaram a sua medicação ao deitar tinham um risco significativamente menor de eventos cardiovasculares em comparação com aqueles que tomaram a sua medicação de manhã. Especificamente, os doentes do grupo da toma ao deitar tiveram uma redução de 62% no risco do *endpoint* primário (*Hazard Ratio* = 0,38; [95% CI: 0,27-0,55]; $P < 0,001$), bem como um menor risco de componentes individuais do *endpoint*, incluindo enfarte do miocárdio, revascularização coronária e hospitalização por insuficiência cardíaca.

O estudo também demonstrou que a toma ao deitar estava associada a uma pressão arterial sistólica noturna média mais baixa, em comparação com o grupo da toma ao acordar. E também concluiu que a descida da pressão arterial durante a noite parece ser o melhor preditor de sobrevida livre de eventos cardiovasculares, com uma redução de risco de 15% por cada diminuição de 5 mmHg da pressão arterial

sistólica noturna. O estudo não encontrou quaisquer diferenças significativas em termos de eventos adversos ou tolerância aos fármacos entre os dois grupos de tratamento.

Globalmente, o estudo sugere que a toma da medicação anti-hipertensora ao deitar pode ser uma estratégia mais eficaz para reduzir o risco cardiovascular em doentes com hipertensão resistente, em comparação com a toma matinal convencional. Ou seja, os resultados do estudo MAPEC parecem ser aplicáveis a este subgrupo específico de doentes. Os resultados deste estudo têm implicações importantes na gestão da hipertensão resistente e sublinham a importância de considerar o momento da administração de fármacos no tratamento da hipertensão.

7.1.1.5. Impacto da quantidade e classe dos anti-hipertensores

Algumas revisões encontradas^{3,5,7,10,16} faziam ainda referência a um outro subestudo do MAPEC⁵⁸, que visava investigar a relação entre os diferentes tipos de anti-hipertensores e o risco cardiovascular em doentes com hipertensão essencial. Os investigadores também examinaram o impacto do número de medicamentos e da hora do dia em que foram tomados no risco cardiovascular.

O estudo incluiu 2156 doentes hipertensos do estudo MAPEC e 734 indivíduos normotensos que foram seguidos durante uma média de 5,6 anos. Os investigadores recolheram dados sobre a pressão arterial dos doentes, o uso de medicação e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

O estudo descobriu que tomar todos os anti-hipertensores ao acordar resultou num risco cardiovascular progressivamente mais elevado com o aumento do número de fármacos tomados. Em contraste, tomar pelo menos um fármaco ao deitar reduziu significativamente o risco cardiovascular, com uma redução ainda maior do risco observado em doentes que tomavam todos os fármacos ao deitar (Tabela I).

Em comparação com indivíduos normotensos, os doentes hipertensos que tomavam um fármaco ao acordar tinham um risco cardiovascular 1,75 vezes mais elevado, enquanto os doentes que tomavam quatro ou mais fármacos ao acordar tinham um risco cardiovascular 4,18 vezes mais elevado. Contudo, os doentes hipertensos que tomavam um fármaco ao deitar tinham um risco cardiovascular significativamente menor (*Hazard Ratio* ajustado = 0,35) em comparação com os indivíduos normotensos, e os doentes que tomavam todos os medicamentos à hora de deitar tinham um risco cardiovascular ainda

mais baixo (*Hazard Ratio* ajustado variando entre 0,35 e 0,79), dependendo do número de fármacos tomados (Tabela I).

Para além destes achados, foi ainda feita uma análise relativa às diversas classes de anti-hipertensores. Isto permitiu concluir que, dentro dos doentes que seguem o regime de toma matinal, a toma de ARA-2 (isolado ou em associação) está associada ao menor risco cardiovascular. Deste modo, usando os ARA-2 como termo de comparação, foi possível calcular os *Hazard Ratios* ajustados dos outros fármacos (Gráfico 1):

- os IECA mostraram uma eficácia muito semelhante aos ARA-2 (*Hazard Ratio* ajustado = 1,02), e com uma diferença estatisticamente não significativa ($P = 0,896$);
- os Bloqueadores dos Canais de Cálcio mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 ($HR = 1,27$), mas com uma diferença estatisticamente não significativa ($P = 0,096$);
- os α -Bloqueadores mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 ($HR = 1,29$), mas também com uma diferença estatisticamente não significativa ($P = 0,130$);
- os β -bloqueadores mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 ($HR = 1,62$), mas, estes sim, com uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,005$);
- Os diuréticos também mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2, e também com uma diferença estatisticamente não significativa ($P = 0,117$).

Por outro lado, quando foi analisada a toma de todos os fármacos ao deitar, foi possível verificar uma eficácia de todos os fármacos relativamente ao ARA-2 muito inferior ao grupo anterior (em que a toma foi realizada de manhã) no que toca à prevenção de eventos cardiovasculares, bem como evidências estatisticamente mais significativas (Gráfico 2):

- os IECA mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 (*Hazard Ratio* ajustado = 2,64), e com uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,011$);
- os Bloqueadores dos Canais de Cálcio mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 ($HR = 2,11$), e com uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,017$);
- os α -Bloqueadores mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 ($HR = 2,77$), e também com uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,002$);

- os β -bloqueadores uma eficácia bastante inferior aos ARA-2 (HR = 3,26), e com uma diferença estatisticamente muito significativa ($P < 0,001$);
- Os diuréticos também mostraram uma eficácia inferior aos ARA-2 (HR = 2,35), e também com uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,010$).

Ou seja, parece que, dentro da toma ao deitar, os ARA-2 são o melhor fármaco para a prevenção de eventos cardiovasculares, com um efeito consideravelmente superior aos outros anti-hipertensores.

Mas, tendo isto em conta, será melhor tomar o ARA-2 ao acordar ou ao deitar? E cada um dos outros fármacos? Para responder a esta pergunta, foi feita uma análise de cada fármaco, comparando a toma ao deitar com a toma ao acordar no que diz respeito à ocorrência de eventos cardiovasculares (Gráfico 3). Como foi comparada a toma ao deitar com a toma ao acordar, um *Hazard Ratio* ajustado inferior a 1 traduz maior eficácia preventiva da toma ao deitar, enquanto um *Hazard Ratio* ajustado superior a 1 traduz maior eficácia da toma ao acordar. Assim, verificou-se uma maior eficácia da toma ao deitar em todas as classes de fármacos avaliadas, com significância estatística em todas estas classes exceto nos IECA (o que os autores atribuíram a um menor tamanho amostral deste grupo).

Em suma, este estudo concluiu que a cronoterapia está associada a um menor risco cardiovascular, sendo este efeito mais marcado em doentes que tomam várias classes de anti-hipertensores. Para além disto, também concluiu que o tratamento com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina-2 (ARA-2) está associado a um menor risco cardiovascular do que o tratamento com outras classes de anti-hipertensores.

7.1.2. Receção

Como já mencionado previamente, o MAPEC teve um grande impacto na comunidade científica, e uma receção, em geral, muito positiva. Algumas das limitações do estudo apontadas pelos próprios autores e por artigos de revisão já foram mencionadas acima. No entanto alguns dos artigos encontrados colocavam críticas ao MAPEC, quer por vieses, erros na metodologia, critérios de inclusão ou outros. Como todos estes artigos também apontavam críticas ao estudo HYGIA, serão abordados na secção 7.2.1 (HYGIA – Receção), juntamente com os restantes artigos que apontam críticas ao estudo HYGIA isoladamente.

7.2. Hygia

Houve também um grande número de artigos encontrados^{1,2,6,10,13,21,26-45,59} que faziam referência ao *Hygia Chronotherapy Trial*^{1,45}, o qual foi um ensaio clínico que investigou o efeito da toma da medicação para a pressão arterial à noite versus ao acordar na redução do risco cardiovascular. Este foi um estudo randomizado e aberto que foi realizado entre 2008 e 2018 em Espanha. Envolveu 19 084 doentes hipertensos com 18 anos de idade ou mais e com uma tensão arterial média de pelo menos 140/90 mmHg.

Os participantes foram separados aleatoriamente em dois grupos: toma da medicação ao deitar, ou toma da medicação ao acordar. Os doentes do grupo da medicação ao deitar foram instruídos a tomar todos os seus medicamentos para a hipertensão à hora de deitar, enquanto os doentes do grupo da medicação ao acordar foram instruídos a tomar todos os seus medicamentos ao acordar de manhã.

O *endpoint* primário do ensaio foi a incidência de eventos cardiovasculares *major*, o que incluía enfarte do miocárdio, AVC e insuficiência cardíaca. Os *endpoints* secundários incluíram alterações na pressão arterial média, a percentagem de doentes que atingiram os seus objetivos de pressão arterial e a incidência de outros resultados cardiovasculares, tais como angina e doença arterial periférica.

O estudo durou uma média de 6,3 anos, durante os quais os doentes foram acompanhados regularmente para avaliar o seu controlo da pressão arterial e outros parâmetros cardiovasculares. A avaliação tensional foi realizada através de MAPA durante 48h, primeiramente no início do estudo, e depois a cada visita aos cuidados primários (frequência pelo menos anual). Os eventos cardiovasculares considerados foram os registados no processo clínico do doente, classificados pelos profissionais de saúde dos centros terciários aos quais estes recorreram. Estes eventos foram posteriormente revistos por um comité de clínicos, cegos relativamente aos registos clínicos dos doentes.

Os resultados do estudo mostraram que os doentes do grupo da toma ao deitar tinham uma incidência significativamente menor de eventos cardiovasculares importantes do que os do grupo da toma ao acordar. Especificamente, o grupo da toma ao deitar tinha um risco 45% inferior (HR = 0,55; P <0,001) de desenvolver um evento cardiovascular do que o grupo da toma ao acordar.

Além disso, os doentes do grupo da toma ao deitar tinham uma média significativamente mais baixa de pressão arterial noturna do que os do grupo da toma ao acordar. Pensou-se que isto se devia ao facto de a pressão arterial descer naturalmente à noite, durante o sono, e então a toma medicação à hora de deitar ajuda a alinhar o momento da toma com este ritmo natural. O estudo também descobriu que uma

percentagem significativamente mais elevada de doentes no grupo da toma dos anti-hipertensores ao deitar atingiu os seus alvos de pressão arterial do que os do grupo da toma ao acordar.

Para além disto, o estudo também notou níveis menores de colesterol LDL ($P = 0,002$) e creatinina ($P < 0,001$), e níveis maiores de colesterol HDL ($P < 0,001$) no grupo que tomou os anti-hipertensores ao deitar.

Em suma, os resultados do estudo Hygia sugerem que tomar a medicação para a hipertensão à hora de deitar pode ser uma estratégia simples e eficaz para reduzir o risco de eventos cardiovasculares em doentes hipertensos. O estudo tem implicações significativas para a gestão da hipertensão e tem gerado um interesse considerável na comunidade científica.

7.2.1. Receção

O estudo recebeu atenção significativa da comunidade médica, mas, não obstante os elogios arrecadados, também foi alvo de muitas críticas. A equipa responsável pelo estudo respondeu a algumas destas críticas; respostas estas que, por sua vez, foram alvo de mais críticas.

7.2.1.1. Lemmer & Middeke

Um artigo³⁷ defende que o desenho destes estudos é questionável em muitos aspetos. Separando em pontos:

1. No HYGIA são descritos tanto doentes tratados como não tratados que foram monitorizados durante um período de 48 horas (em vez de 24h). Depois, foi pedido a estes doentes que tomassem os medicamentos ao acordar ou ao deitar, surpreendentemente os dois grupos eram constituídos por doentes tratados e não tratados, não havendo qualquer distinção entre os dois grupos.
2. A randomização 1:1 relatada no estudo Hygia não descreve outros critérios no protocolo do estudo.
3. Uma avaliação dos *endpoints* está em falta no protocolo do estudo.
4. A base científica para a toma ao deitar no MAPEC e no Hygia, em geral, não é apresentada.

5. De acordo com estes estudos, a MAPA de 24 horas deixaria de ser necessária para auxiliar a escolha da melhor medicação e altura de toma para cada doente.
6. O desenho do estudo Hygia é questionável, com base nos cálculos relatados na Tabela 1 do artigo de Lemmer & Middeke³⁷ para as médias da pressão arterial de 48 horas basais e após o tratamento.
7. O grau de hipertensão não é reportado. Os critérios de inclusão preconizavam médias de pressão arterial diurna superiores a 135/85 mmHg (noturna de 123/70 mmHg) e, uma vez que a média das pressões arteriais diurnas basais (aquando do recrutamento) dos doentes do estudo era de 136/81 mmHg, isto significa que apenas hipertensos de baixo grau ou bem controlados podiam ter sido incluídos.
8. Tendo em conta as médias baixas de pressão arterial abordadas no ponto anterior (7.), não é surpreendente que uma alta percentagem dos participantes mostre um perfil não-*dipper*, tendo em conta a sua definição como queda noturna da pressão arterial <10%.
9. O padrão de *dipping* não é considerado um critério importante de tratamento. A definição de não-*dipping* do ponto anterior (8.) e o risco subjacente a este padrão devia aplicar-se apenas aos doentes não tratados. Em hipertensos tratados em que haja uma diminuição ou normalização de uma pressão arterial elevada durante o "dia" através de uma dose matinal resultará numa diminuição da diferença de pressão arterial "dia-noite".
10. Uma comparação com as médias dos dados de 24 horas e a percentagem de queda noturna, como habitualmente utilizado nos estudos de MAPA, não é apresentada. A diferença entre a pressão arterial sistólica (3,3 mmHg) e diastólica (1,6 mmHg) dos grupos de tratamento ao acordar e ao deitar, embora significativa, não pode ser tomada como um índice de preferência pela toma noturna.
11. Enquanto o MAPEC recomenda a toma de ≥ 1 anti-hipertensores à noite, o estudo Hygia recomenda que todos os fármacos, incluindo aqueles em terapia combinada, sejam administrados ao deitar, uma recomendação que ignora completamente os riscos de um aumento da queda da pressão arterial noturna em determinados hipertensos, especialmente em terapia combinada. Esta recomendação pode ser perigosa para os doentes hipertensos, resultando em isquemia silenciosa e diminuição da perfusão da retina durante a noite.

12. Muitos estudos sobre a cronofarmacologia da toma "matinal" versus "noturna" com diferentes anti-hipertensores foram efetuados em *dippers* e *não-dippers* já nos anos 90, utilizando um desenho *crossover*, fornecendo provas claras que os diferentes anti-hipertensores afetam de forma muito diferente o perfil de 24 horas da pressão arterial, especialmente a queda noturna. Mais importante, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), em contraste com os bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos recetores da angiotensina (ARA), resultaram num "super-dipping" da pressão arterial aquando da toma noturna em *dippers*, conduzindo a um aumento dos efeitos secundários das doenças cardiovasculares, ao passo que os bloqueadores dos canais de cálcio normalizaram o *não-dipping* com a toma ao fim do dia.
13. Estudos *crossover* sobre a hora de administração da medicação não estão disponíveis para combinações de anti-hipertensivos.
14. Ambos os estudos (MAPEC e Hygia) foram criticados por peritos internacionais (Calberg e Brunström).
15. O Hygia não se submeteu aos *standards* CONSORT.

7.2.1.1.1. Resposta dos autores

Os autores dos estudos HYGIA e MAPEC responderam a estas críticas através de um conjunto de 3 artigos^{28,36,39}, publicados na revista *Chronobiology International*:

O primeiro destes artigos²⁸ foca-se nos protocolos de investigação, com toda uma explicação detalhada destes, bem como uma abordagem geral do resto dos artigos MAPEC e Hygia. Com isto, os autores visaram responder aos pontos 1., 2., 3., 4. e 5. descritos anteriormente, destacando no artigo que as seguintes informações estavam claramente expressas nos artigos originais:

- Critérios detalhados de inclusão/exclusão;
- Características basais dos participantes recrutados, documentando ambos os grupos de tratamento foram, como esperado pelo procedimento de randomização, devidamente equilibrados para todos os fatores determinantes conhecidos associados ao elevado risco cardiovascular;

- Avaliação adequada dos *endpoints* primários e secundários do risco cardiovascular definidos *a priori*;
- Avaliação completa dos benefícios da cronoterapia ao deitar, em geral e por classe de medicamentos, em subgrupos de participantes categorizados não só pela presença/ausência de tratamento de hipertensão aquando do recrutamento, mas por todos os outros fatores documentados com influência conhecida no risco cardiovascular.
- A abordagem recomendada para o diagnóstico e acompanhamento da hipertensão derivada dos resultados do MAPEC e do Hygia implica uma avaliação basal através de MAPA de 48 horas, tanto para o diagnóstico correto da verdadeira hipertensão arterial como para o estabelecimento da eventual necessidade de intervenção terapêutica, e ainda acompanhamento através de uma avaliação periódica com MAPA de 48 horas, especificamente para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento. E acrescentam ainda que o pressuposto de Lemmer e Middeke³⁷ de que o MAPEC e o Hygia concluíram que "MAPA deixaria de ser necessária" é insustentado e falso, tal como qualquer outra das suas críticas.

O segundo destes artigos³⁶, foca-se nos métodos, explicando toda a metodologia dos estudos MAPEC e Hygia, e visa responder aos pontos 1., 6., 7., 8., 9., 10. e 11.

- MAPA realizada durante apenas 24 horas pode ser insuficiente para fazer o diagnóstico de hipertensão de forma fiável, identificar o perfil de *dipping*, avaliar a eficácia do tratamento e, mais importante ainda, estratificar o risco cardiovascular. É provável que a MAPA de apenas ≤24h forneça, por engano, valores médios de pressão arterial mais elevados do que os valores reais de 24h e de vigília, influenciando assim marcadamente a prevalência real da hipertensão e o padrão de *dipping*. Como relatado no estudo MAPEC, redução da MAPA para apenas 24h resultou num erro da estimativa de pressão arterial sistólica noturna de entre -21,4 e +23,9 mmHg.
- O cálculo da média da pressão arterial que se faz comumente na prática clínica consiste numa média aritmética das medições efetuadas ao longo do dia. No entanto, como a MAPA tipicamente tem uma maior frequência de medições durante o período de atividade (dia), esta média resultará num valor erroneamente muito mais elevado da pressão arterial média das 24h e da pressão arterial noturna. Isto levará, também, a uma prevalência incorretamente elevada da prevalência

do padrão normal de *dipping*. Para evitar isto, nos estudos MAPEC e Hygia foi feita uma medição com MAPA com uma frequência de medições em intervalos regulares, o mais próximo possível de intervalos de 1h.

- A média de pressão arterial de 24h, comumente usada para fazer o diagnóstico de hipertensão arterial (diagnóstico feito quando média acima de 130/80 mmHg), ignora outras características importantes derivadas da variação circadiana da pressão arterial. Por exemplo, dois doentes com a mesma média de pressão arterial de 24h podem ter padrões radicalmente diferentes de variação da pressão arterial, o que lhes confere um risco cardiovascular muito diferente.
- A hipótese dos estudos MAPEC e Hygia era que uma redução da pressão arterial noturna e normalização do padrão de *dipping* de 24h (os dois fatores preditores mais fortes de morbimortalidade cardiovascular) através do recurso à toma de anti-hipertensores ao deitar, em vez de ao acordar, conferia maior prevenção de morbidade e mortalidade associadas à hipertensão. No entanto, Lemmer e Middeke fizeram uma análise (na sua Tabela 1) limitada às médias da pressão arterial de 48h, o que representa incorreta e enviesadamente os dados dos estudos Hygia e MAPEC, levando-os a comentários e conclusões errados.
- A relação entre a variação circadiana da pressão arterial com glaucoma e com hipotensão arterial é controverso. Resultados inconclusivos e contraditórios podem ser devidos a, entre outros fatores, amostras extremamente pequenas, avaliação por uma única MAPA de 24h pouco reproduzível, e uma definição pouco precisa de pressões arteriais “diurnas” e “noturnas”, calculadas usando horas do relógio arbitrárias para definir o acordar e o deitar, em vez de ter em conta o verdadeiro período de atividade dos doentes (definidos pela hora de acordar e hora deitar). No entanto, um estudo que usou MAPA de 48h com recurso aos períodos de atividade e de descanso mostra uma relação entre perfil não-*dipper* e doentes com glaucoma com progressão da doença, versus doentes com doença estável. A potencial relação entre progressão do glaucoma e o perfil *extreme-dipper* é inconclusiva. A hipotensão arterial por si só é também um tema controverso, com fraca discussão nas *guidelines*. Ainda assim, apenas 0,3% dos participantes do Hygia sofreram de hipotensão noturna em qualquer altura durante os 6,3 anos médios de *follow-up*. O risco de oclusão trombótica da artéria retiniana não foi aumentado, mas sim significativamente reduzido em 44% ($P < 0,001$) com o recurso à cronoterapia. Assim, o recurso à cronoterapia parece ser seguro, e não estar associado a aumento do risco de complicações retinianas.

- Doentes com comorbilidades (como idade avançada, diabetes tipo 2, doença renal crónica, e hipertensão resistente) estão mais associados a um perfil não-*dipper*, principalmente quando tratados com anti-hipertensores ao acordar. A representação relativamente alta destes doentes, que foi intencionalmente preconizada no protocolo dos estudos MAPEC e Hygia, justifica a alta prevalência do perfil não-*dipper* na amostra.
- Existe uma distribuição equilibrada entre ambos os grupos de tratamento (ao acordar *versus* ao deitar) dos participantes do Hygia, mostrada pela ausência de significância estatística das características basais dos grupos e respetivos subgrupos.
- Entre os critérios de inclusão do Hygia, os participantes necessitavam de ter um diagnóstico de hipertensão arterial de acordo com os critérios de ambulatório. Isto inclui média de pressão arterial sistólica durante o período acordado (e não apenas durante o dia) >135 mmHg e/ou diastólica >85 mmHg; e/ou média de pressão arterial sistólica durante o sono (e não apenas durante a noite) >120 mmHg e/ou diastólica >70 mmHg. As médias de pressão arterial basais refletem o impacto esperado dos doentes já tratados (aquando da entrada no estudo) sobre o total dos participantes.
- A média da pressão arterial durante o período de vigília entre ambos os grupos (toma da medicação ao acordar *versus* toma da medicação ao deitar) não foi significativamente diferente, mas a média da pressão arterial durante o período de sono entre ambos os grupos foi, com uma queda (*dipping*) significativamente superior no grupo que tomou a medicação ao deitar ($p < 0,001$). Isto justifica a recomendação feita no Hygia de que todos os doentes com verdadeira hipertensão arterial (diagnosticada por MAPA) devem fazer toma dos anti-hipertensores ao deitar.

No terceiro destes artigos³⁹, Hermida *et al* fazem uma análise da literatura dos últimos 45 anos relativa ao uso de cronoterapia no tratamento da hipertensão, que focava na resposta aos pontos 12., 13. e 14., e concluíram o seguinte:

- Dos 137 artigos encontrados, 112 (81,75%) relatam benefício da toma dos anti-hipertensores (quer em monoterapia quer em associação) ao final do dia/deitar. Os restantes 25 artigos não

relatam diferenças entre a toma ao final do dia/deitar *versus* manhã/acordar. Nenhum artigo encontrado relata benefício da toma convencional de manhã/ao acordar.

- A revisão que Lemmer publicou em 2000 reportou apenas 13 artigos, publicados entre 1976 e 2000, o que corresponde apenas a menos de metade dos ensaios clínicos sobre cronoterapia na hipertensão publicados nesse intervalo de tempo (total de 28 publicados, 21 dos quais empregavam o seu método preferido de ensaio *crossover*). Na atualização da sua publicação, em 2007, adicionou apenas mais um estudo, com conteúdos semelhantes aos anteriores.
- O desenho *crossover* não é a única abordagem científica válida para a condução de ensaios clínicos prospetivos randomizados, e consiste na transferência dos participantes de um esquema terapêutico para outro diferente a meio do estudo. Esta abordagem é questionável e atualmente reprovada por vários comités de ética e quadros de revisão institucional, uma vez que não é ético mudar o regime de tratamento de qualquer doente cujas pressões arteriais estão bem controladas com o primeiro regime terapêutico.
- Os 3 ensaios clínicos sobre cronoterapia na hipertensão em que Lemmer e Middeke foram autores ou coautores sofrem das mesmas falhas, entre outras:
 - Usam horas fixas do relógio para definir a toma de “manhã” e toma à “noite”, em vez de usarem biomarcadores do ciclo circadiano (como feito no MAPEC e Hygia).
 - Usam definições pouco precisas de “dia” e “noite”, baseadas em horas fixas do relógio, para cálculo das médias de pressão arterial, em vez de usarem a hora de acordar e deitar dos doentes. Inclusivamente, num dos estudos, o intervalo das 18:00h às 0:00h foi omitido.
 - Calcularam as médias de pressão arterial como médias aritméticas pouco precisas, sem ajustar para amostragens desiguais durante os períodos de “dia” e “noite”.
 - Definiram incorretamente o controlo tensional apenas em termos dos limites relativos à média de 24h, enquanto as médias reportadas de pressão arterial durante o “dia” e “noite” estavam claramente acima dos limites diagnósticos estabelecidos pelas *guidelines*.
 - Não forneceram informação do cálculo do tamanho amostral requerido para testar as hipóteses do ensaio.

- Amostras reduzidas (apenas 33 doentes no total dos 3 estudos).
- A crítica citada, de Calberg e Brunström (2020), representa mal a informação do estudo Hygia, que está corretamente presente no artigo original (Hygia):
 - Omitem informação que indica o critério, *a priori*, de que os participantes devem ter um mínimo de mais de 1 ano de *follow-up* dos seus dados, para serem qualificados para a análise. Isto justifica a exclusão de 84 casos que não satisfaziam este critério de inclusão do Hygia. A implicação de Calberg e Brunström de que esta exclusão, numa amostra total de 19 084 participantes (0,44%), pode enviesar os achados reportados é infundada e implausível.
 - Apresentação incorreta, e conseqüente interpretação errónea, dos resultados do Hygia na sua primeira tabela, onde transformaram indevidamente os valores médios de pressão arterial especificamente relatados como "sono" e "vigília" em valores "diurnos" e "noturnos" dos dois grupos de tratamento. O objetivo do estudo era testar a hipótese de redução da média de pressão arterial durante o sono e normalização do padrão circadiano desta, que são os dois principais preditores de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, ao comparar o tratamento da hipertensão arterial ao deitar com o tratamento ao acordar (e não inespecificamente com o intervalo "manhã", como erroneamente descrito por Calberg e Brunström).
 - Apresentação, na sua primeira tabela, apenas da média da pressão arterial sistólica e diastólica na avaliação final do follow-up dos participantes (novamente como "diurna" e "noturna" em vez dos valores médios no período de "vigília" e "sono" relatados). Por qualquer motivo, eles excluem as médias basais correspondentes dos dois grupos de tratamento. Assim, eles não declaram honestamente a redução diferencial real a partir dos valores médios basais de pressão arterial sistólica durante o período de vigília e de sono alcançados pelas duas estratégias de tratamento, como documentado pela MAPA de 48 horas anual dos participantes do Hygia. Para a média de pressão arterial sistólica durante o sono, a estratégia de toma ao deitar apresenta uma redução quase duas vezes maior em relação à estratégia de tratamento ao acordar, respetivamente, 9,0 vs. 5,3 mmHg.

- Criticam injustificadamente os resultados do Hygia como *Hazard Ratios* ajustados por covariáveis significativas. Além disso, afirmam que essa abordagem "não é transparente e é difícil de avaliar". Devido ao equilíbrio entre os dois grupos de tratamento para todas as covariáveis significativas como resultado da randomização adequada dos participantes, as diferenças entre HR ajustados e não ajustados são, como esperado, mínimas. No entanto, a correção para covariáveis significativas, ou seja, marcadores de risco aumentado/diminuído de doenças cardiovasculares, incluindo média da pressão arterial durante o sono e *dipping*, é a abordagem estatística adequada estabelecida. Além disso, os efeitos potenciais de cada covariável individual sobre os *outcomes* cardiovasculares são adicionalmente relatados no Hygia, mas não mencionados por Calberg e Brunström no seu comentário tendencioso e enganador..
- O cumprimento do standard CONSORT é exigido por todas as principais revistas científicas ao relatar resultados de um ensaio clínico randomizado. Consequentemente, a *checklist* CONSORT para o *Hygia Chronotherapy Trial* foi, de facto, submetida em conjunto com o manuscrito que relatava o *design*, condução e descobertas do Hygia quando este foi submetido à revisão por pares na *European Heart Journal*. Ambos os documentos foram revistos duas vezes por vários especialistas e, além disso, revistos pelos membros do conselho editorial. Nenhum desses especialistas detetou as "deficiências graves" alegadas por Lemmer e Middeke, bem como por Calberg e Brunström.

Para além destes 3 artigos, os autores do Hygia escrevem ainda uma quarta resposta⁴⁰ às críticas de Lemmer e Middeke. Nesta, eles descrevem vários aspetos do desenho do *Hygia Project* e do *Hygia Chronotherapy Trial* que nele se insere, e salientam algumas características importantes.

Alguns dos objetivos destes estudos que estavam destacados consistiam em investigar a utilidade da MAPA para a previsão de doenças cardiovasculares e outros riscos, bem como para a determinação de possíveis alvos terapêuticos para a prevenção. Para tal, é feita a comparação entre parâmetros derivados de MAPA e da pressão arterial medida no consultório, investigação de alterações específicas induzidas pelo tratamento nos parâmetros derivados de MAPA, testar a hipótese do uso da cronoterapia na hipertensão, análise dos potenciais efeitos diferenciais dependendo da hora de administração em riscos cardiovasculares, metabólicos e renais de classes específicas de fármacos convencionais para hipertensão e avaliação de fatores potencialmente relevantes. Para isto, eles salientam o papel fundamental da

educação médica, e descrevem o processo ao qual os investigadores foram sujeitos de modo a poderem corretamente interpretar os dados obtidos com a utilização de MAPA.

Os autores fazem ainda recomendações para o diagnóstico e gestão da verdadeira hipertensão. Para isto, eles recomendam a avaliação basal, através de MAPA de 48 horas em indivíduos não tratados previamente tanto para o diagnóstico adequado da hipertensão arterial verdadeira como para o estabelecimento da eventual necessidade de intervenção terapêutica. Recomendam também o tratamento farmacológico em pessoas com hipertensão verdadeira de acordo com o *score* de risco cardiovascular individualizado do paciente determinado por MAPA e outros fatores de risco relevantes para a doença cardiovascular, em monoterapia (preferencialmente com ARA ou IECA) ou combinação fixa dupla ingerida ao deitar. E, por último, recomendam a avaliação da eficácia e segurança do tratamento através de avaliação periódica com MAPA de 48 horas, preferencialmente repetida 3 meses após a instituição ou modificação do esquema terapêutico do doente.

7.2.1.1.2. Nova resposta de Lemmer e Middeke

Os autores da crítica original, Lemmer e Middeke, responderam⁴² a estes artigos, acusando Hermida *et al.* de uma resposta insuficiente e incompleta às críticas levantadas e de se focarem nos pontos menores, ignorando o seu ponto principal: valores de pressão arterial de base de 131/77 mmHg durante 48 horas, o que representa 57,4% dos doentes hipertensos tratados e 42,6% dos doentes hipertensos não tratados. Assim, reforçam a sua crítica ao estudo HYGIA relativa a este ter incluído tanto doentes normais como tratados num único grupo sem os separar por estatísticas ou fornecer informações sobre os valores de pressão arterial de base em cada subgrupo.

7.2.1.1.3. Nova resposta dos autores

Houve uma nova resposta por parte dos autores do HYGIA²⁶, reiterando os pontos defendidos anteriormente e elaborando mais sobre os critérios de inclusão. Assim, eles defendem ter claramente afirmado no estudo que os critérios de inclusão incluíam um diagnóstico de hipertensão com base nos critérios de ambulatório: média de pressão arterial sistólica durante o período acordado ≥ 135 mmHg, média de pressão arterial diastólica durante o período acordado ≥ 85 mmHg, média de pressão arterial sistólica durante o sono ≥ 120 mmHg, média de pressão arterial diastólica durante o sono ≥ 70 mmHg, e/ou prescrição de anti-hipertensores; isto leva a que a média tensional basal representasse já o impacto

esperado nos doentes que já estavam a receber tratamento aquando da entrada no estudo. Os autores do HYGIA e MAPEC defendem ainda terem feito a publicação de uma tabela exaustiva que lista as características da pressão arterial sistólica ambulatória aquando do recrutamento e na última monitorização de seguimento integrada no estudo HYGIA, categorizada de acordo com o tipo de tratamento (ao acordar vs ao deitar) e categoria de risco; e defendem ainda que esta tabela ajuda a comprovar a distribuição equilibrada dos doentes nos dois grupos randomizados. Para além disto, defendem ter mencionado claramente que as análises do impacto da cronoterapia nos diversos subgrupos sugerem que o impacto positivo desta é independente de vários fatores, como sexo, idade, hábitos tabágicos, média da pressão sistólica normal/levantada, padrões de *dipping/não-dipping*, ausência/presença de diabetes, doença renal crónica, eventos cardiovasculares anteriores, ou tratamento de anti-hipertensor aquando do recrutamento. Assim, acusam os autores da crítica de confundir os leitores através de afirmações não substanciadas e erróneas.

7.2.1.2. Kreutz *et al*

Um artigo³⁰ revela preocupação com uma deficiência dos métodos utilizados, o que afetaria a plausibilidade e significância dos achados. Os pontos principais levantados nesta crítica estão bem sumarizados na resposta a esta²⁷, e são os seguintes:

1. É estranho que um grande ensaio clínico randomizado possa ter escapado à sua atenção com muito poucos relatórios sobre este em reuniões ou em publicações preliminares.
2. A anterior publicação sobre o valor prognóstico da MAPA que implicava participantes de todo o Projeto Hygia é um relatório preliminar da mais recente publicação do *Hygia Chronotherapy Trial*.
3. Uma amostra mais pequena de 10 700 indivíduos teria sido suficiente para testar as hipóteses declaradas do *Hygia Chronotherapy Trial*.
4. O *Hygia Chronotherapy Trial* é um resumo de estudos mais pequenos já concluídos e publicados, tais como o estudo MAPEC.
5. As regras que se aplicam aos ensaios aleatórios não foram implementadas e não houve um comité de adjudicação de eventos.

6. O número de desistências foi demasiado pequeno.
7. Os dispositivos *Spacelabs* mal conseguem medir a pressão arterial durante 48 h e isto exigiria um enorme consumo de pilhas.
8. A consolidação de dados é questionável e não pode ser obtida com o atual software *Spacelabs*.
9. A ingestão de medicamentos de hipertensão ao deitar não é segura, principalmente devido ao risco de isquemia cardíaca e enfarte cerebral derivados de baixa pressão arterial noturna.
10. A adesão ao tratamento é significativamente menor quando os medicamentos são ingeridos à noite do que de manhã.

7.2.1.2.1. Resposta dos autores

Os autores do estudo HYGIA abordaram estas críticas numa nova publicação²⁷, respondendo a todos os pontos anteriores, respetivamente:

1. Saliaram os diversos locais e publicações onde o estudo foi referido, incluindo citações em dezenas de artigos, centenas de comunicações em conferências nacionais e internacionais, dezenas de prémios recebidos e conferências dadas.
2. Esclareceram o desenho de todo o projeto HYGIA e o modo como o *Hygia Chronotherapy Trial* se encaixa neste.
3. Dizem que a amostra de 10 700 indivíduos foi incorretamente relatada por Kreutz *et al.*, e elucidam que a amostra requerida seria de 18 700 indivíduos, valor que foi recalculado após uma estimativa errónea inicial. Após isto, explicam as bases para este valor.
4. Saliaram as distinções entre o estudo MAPEC e o estudo HYGIA: estudos conduzidos em alturas diferentes, em locais diferentes e por médicos diferentes. Pedem ainda que lhes sejam indicados os outros alegados estudos que Kreutz *et al.* afirmam fazer parte da base de dados do HYGIA.
5. Referenciam os locais onde os métodos se encontram extensivamente registados, juntamente com informação da organização, treino dos investigadores, controlo de qualidade, avaliação de segurança, protocolo de *follow-up*, entre outros. Referem ainda o procedimento ao qual o “Comité de Eventos” independente foi sujeito.

6. Desconstroem o número de doentes que foram excluídos, de acordo com os critérios de exclusão, justificando a razão de esse número ser apropriado. De salientar: a necessidade *a priori* de mais de 1 ano de follow-up, a alta confiabilidade da MAPA de 48h e o uso de um sistema online para análise automática dos perfis de MAPA obtidos cuja documentação se encontra livremente acessível.
7. Referenciam estudos de testagem e validação dos dispositivos *Spacelabs* utilizados, que relatam que o recurso a pilhas recarregáveis permite o uso durante mais de 2 semanas, e salientam a possibilidade de ser recarregadas várias vezes até à sua capacidade máxima. Estas pilhas terão sido substituídas a cada ~2 anos.
8. Esclareceram que o Projeto HYGIA forneceu formação sobre MAPA aos investigadores registados. Apenas aqueles que foram submetidos a formação e certificação tiveram acesso ao website e ao software proprietário para a entrada de dados e avaliação MAPA. O projeto agendou cursos de formação ABPM várias vezes por ano para incorporar novos investigadores e locais clínicos na rede.
9. Analisam outros estudos relativos à cronoterapia, e afirmam não haver informação que sugira perigosidade da toma dos anti-hipertensores ao deitar, bem como não haver nenhum estudo que sugira benefício da toma destes ao acordar face à toma ao deitar. Passam, ainda, ao ataque, fazendo referência a estudos prévios publicados pelos seus críticos, Kreutz *et al.*, onde houve doentes a tomar anti-hipertensores ao deitar, sem estudo MAPA para avaliar a possibilidade de hipotensão noturna.
10. Fazem referência às indicações relativas à toma ao deitar e ao acordar que foram dadas aos doentes de modo a aumentar a adesão (“imediatamente ao acordar ou antes de desligar as luzes para dormir à noite”). Salientam a diferença entre o HYGIA e o estudo citado por Kreutz *et al.*: no HYGIA a determinação da toma ao deitar é feita com base no horário circadiano do doente, enquanto no outro estudo essa determinação é feita com base nas horas do dia. Criticam ainda esse estudo por comparar 4149 doente na toma diurna vs apenas 283 doentes na toma noturna.

Os autores do HYGIA acusam ainda Kreutz *et al.* de viés, quer pelas razões anteriores, quer pela omissão aos revisores do *European Heart Journal* que pediram revisões do estudo HYGIA antes da sua aprovação para publicação, e omissão aos múltiplos relatórios de investigadores independentes que fizeram comentários tanto às vantagens como limitações do HYGIA.

7.2.1.2.2. Comentário de Machado, A. P.

Houve ainda um artigo publicado por um internista português²⁹ em resposta a estas críticas de Kreutz *et al.* Nesta publicação, Machado chama à atenção a relutância da revista em publicar a resposta dos autores do HYGIA às críticas que lhes foram tecidas e responde aos pontos levantados por Kreutz *et al.* Para além disso, uma vez que Kreutz *et al.* são também oficiais e coautores das guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia da Hipertensão, Machado critica a ausência de qualquer referência à cronoterapia nestas, ou nas 629 referências bibliográficas que as constituem (salientando mesmo a ausência de referência na secção “Gaps in evidence”), chegando mesmo a postular a existência de um possível bloqueio ao trabalho de Ramón Hermida e colaboradores. Machado analisa também a bibliografia citada por Kreutz *et al.* nas suas críticas, chegando à conclusão que os artigos por eles citados não suportam as preocupações por eles manifestadas. De salientar o impacto da diminuição excessiva da pressão arterial noturna na isquemia coronária, que apenas foi demonstrado em 1 estudo com amostra pequena e limitações sérias (segundo a opinião dos próprios autores), e que não foi demonstrado em mais estudos. Do mesmo modo, a preocupação de Kreutz *et al.* com um impacto da diminuição excessiva da pressão arterial noturna na ocorrência de enfartes cerebrais silenciosos também não é suportada pela bibliografia por eles citada, nem por outras publicações, segundo Machado. Machado cita ainda outros estudos (também analisados nesta dissertação) que demonstram a eficácia e a segurança da cronoterapia na hipertensão. Assim, Machado conclui que a crítica de Kreutz *et al.* sobre de várias incongruências, e chega mesmo a afirmar que estas críticas nunca teriam sido publicadas se tivessem sido submetidas a uma revista com critérios editoriais estritos e sujeita a *peer review*.

7.2.1.3. Şen *et al*

Um outro artigo³² aponta outras preocupações com o estudo HYGIA:

1. Uma proporção quase estatisticamente mais elevada de doentes com eventos cardiovasculares anteriores no grupo da toma ao acordar (%10,8 vs %10,0; P = 0,054).
2. Uma proporção significativamente mais elevada de doentes a tomar beta-bloqueadores (P < 0,001) e diuréticos (P < 0,001) no grupo da toma ao acordar.
3. Falta de informação sobre a distribuição de base de doenças cardiovasculares anteriores separadamente [insuficiência cardíaca, arritmia, *status* pós-enfarte do miocárdico, etc.].

7.2.1.3.1. Resposta dos autores

Hermida *et al.* respondem² remetendo para os métodos do estudo HYGIA, segundo os quais não houve diferenças estatisticamente significativas, aquando do recrutamento, entre os dois grupos de tratamento em qualquer variável testada (listadas na Tabela 1 do estudo HYGIA¹). Dizem ainda que, corrigindo para testes múltiplos, foi utilizado um valor de P de 0,0013, em vez de 0,05, para explorar disparidades significativas entre os grupos de tratamento (acordar vs deitar). Além disso, referem que os resultados apresentados no estudo HYGIA (concretamente, na figura 2¹) foram ajustados para todas as características com impacto significativo conhecido no aumento do risco cardiovascular, incluindo a ocorrência anterior de tais eventos. Por fim, salientam que alguns critérios como angina instável, insuficiência cardíaca, arritmia com risco de vida e fibrilação atrial estavam entre os critérios de exclusão listados. Hermida *et al.* elaboram mais esta resposta fazendo menção a outras diferenças de fármacos entre grupos, e diferenças expectáveis derivadas das classes farmacológicas – que já haviam sido mencionadas no estudo HYGIA –, mas concluem que isto não influenciou as conclusões principais do artigo, e terminam fazendo uma análise do risco cardiovascular em função das classes de fármacos utilizadas, sumariadas no Gráfico 5 (correspondente à Figura I do artigo²).

7.2.1.4. Guthrie *et al*

Os autores do estudo TIME (discutido na secção 7.6 desta dissertação), enquanto se encontravam a meio da realização deste, publicaram um artigo³⁴ no qual faziam pedidos de esclarecimento aos autores do Hygia. Estes pedidos de esclarecimento abordavam as seguintes áreas:

1. Supervisão da conduta ética e segurança do estudo Hygia. Uma redução de risco relativo de 45% nos resultados de doenças cardiovasculares teria sido evidente antes da duração média de seguimento de 6,3 anos. Isso levanta a questão: porque é que foi permitida a continuação do ensaio durante mais 6 anos apesar de uma diferença significativa nas taxas de eventos que terão sido evidentes mais cedo no estudo?
2. Apenas foram relatados *Hazard Ratios* ajustados para o *outcome* primário, com ajuste feito para várias características basais que não foram pré-especificadas. Qual foi o motivo para não pré-especificar os fatores para ajuste?
3. Como foi possível obter uma retenção de doentes tão alta? O Hygia foi estudo com 19 084 participantes, em que nenhum doente foi registado como perdido durante o *follow-up* apesar das

visitas anuais que exigiam uma monitorização ambulatória de 48 horas, e apenas 84 doentes tiveram um seguimento inferior a 1 ano.

4. Não é claro como a alocação foi realizada. O título do artigo sugere tratar-se de um único ensaio prospetivo randomizado, mas outras informações publicadas sugerem não ter sido esse o caso. o protocolo do estudo Hygia indica que os doentes foram randomizados usando um gerador de números aleatórios computadorizado, mas que posteriormente foram randomizados separadamente para diferentes regimes de medicação anti-hipertensiva como parte de subestudos de 3-6 meses. O protocolo também menciona outros subestudos de terapia combinada para doentes mal controlados de acordo com critérios de MAPA. Apesar de o protocolo descrever esses subestudos, afirma que a escolha da medicação era feita pelo médico do doente. É questionado quantos doentes participaram nesses subestudos e como foram incorporados nos resultados finais do estudo, especialmente dada a diferença significativa relatada entre os grupos em termos de escolha de medicação.
5. Foram surpreendidos pelo tamanho implausível do efeito que o tratamento noturno da pressão arterial teve na mortalidade, que é a maior diferença já relatada num estudo de redução da pressão arterial, e mais ainda por se tratar de um estudo de prevenção primária que não é controlado por placebo. Eles comparam o estudo Hygia com o estudo HOPE e o Syst-Eur, que apresentaram uma diferença de efeito menor, apesar de maiores diferenças de pressão arterial, e foram interrompidos precocemente por motivos de segurança.

7.2.1.4.1. Resposta dos autores

Os autores do Hygia responderam³⁸ a isto, esclarecendo os pontos anteriores, e comparando o estudo Hygia com o estudo TIME (que na altura ainda estava em curso, só tinham sido publicados o protocolo e metodologia):

- O estudo Hygia tinha como critérios de paragem:
 - atingir o tamanho amostral necessário (n = 18 300);
 - seguimento mínimo da coorte >5 anos;
 - seguimento mínimo do participante ≥1 ano.
- No entanto, o Comité Científico encerrou o ensaio mais cedo após disponibilização dos resultados de 15 674 hipertensos recrutados até janeiro de 2016. Aquando do encerramento, no final de

2017, o número de participantes foi 19 084, como reportado. Os registos eletrónicos médicos completos de cada participante foram atualizados sistematicamente na base de dados do Serviço de Saúde da Galiza. A perda de seguimento foi definida quando informação <1 ano após o recrutamento estava em falta e envolveu os 84 participantes relatados.

- O *Hygia Chronotherapy Trial* é um de vários estudos dentro da rede de investigação *Hygia Project*, cuja estrutura, organização, gestão e métodos estão descritas noutras publicações.
- Os benefícios documentados da cronoterapia ao deitar no risco de doenças cardiovasculares são inferiores aos relatados no estudo MAPEC, que foi mais rigorosamente controlado, mas semelhantes à redução de 48% no risco cardiovascular relatada na meta-análise de Roush *et al.* discutida no artigo do estudo Hygia (e também na secção 7.3 da presente dissertação). Esta meta-análise reportou os estudos HOPE, Syst-Eur (redução de 42% no risco de AVC) e Syst-China (reduções de 39% no risco de AVC, mortalidade total e mortalidade por doenças cardiovasculares).
- O estudo pragmático TIME, ao contrário do Hygia, carece de:
 - avaliação periódica com MAPA, o que pode levar à provável inclusão de >20% de hipertensos de baixo risco (com hipertensão isoladamente alta no consultório médico) e exclusão de >27% de hipertensos mascarados de alto risco, o que pode enviesar significativamente os resultados;
 - avaliação da adesão, cumprimento e segurança (prevenção de hipotensão durante o sono).

Além disso, o aumento do tamanho da amostra do estudo dos 10 269 inicialmente previstos e a alocação de participantes para horários de tratamento sem conhecimento e aprovação do médico são preocupantes. O mais importante é que o TIME não é um ensaio de cronoterapia que envolve o tratamento sincronizado com o ritmo circadiano, indicado por marcadores de repouso/atividade, mas uma comparação amplamente definida entre o horário da manhã (06:00-10:00 h) e o horário da noite (20:00-00:00 h) feita sem considerar o tempo biológico que é a base conceitual da cronoterapia em si.

7.2.1.5. Sánchez-Sánchez *et al*

Um outro artigo encontrado⁴³ revelava preocupação com a possibilidade do agravamento de patologia ocular com o uso de cronoterapia, e pedia alguns esclarecimentos aos autores do Hygia relativamente a isso. Primeiramente, levantam a questão se as patologias oftalmológicas foram consideradas como possíveis eventos adversos no Hygia, uma vez que existem especificamente duas condições oftalmológicas nas quais a pressão arterial sistêmica foi comprovadamente importante:

- O glaucoma é a neuropatia ótica mais comum e geralmente desenvolve-se em olhos com alta pressão intraocular. No entanto, no glaucoma de pressão normal, o principal mecanismo fisiopatológico parece ser a hipoperfusão do nervo ótico, resultante de uma regulação autónoma prejudicada devido a anomalias na hemodinâmica sistêmica e disfunção vascular. Se a pressão intraocular permanecer dentro dos valores normais, a pressão de perfusão ocular é determinada principalmente pela pressão arterial sistêmica. Já foi estabelecida uma relação entre a hipotensão arterial noturna e o desenvolvimento e progressão do glaucoma de pressão normal. Uma diminuição noturna da pressão arterial superior a 10% é um fator de risco para a perda do campo visual. No estudo Hygia, observou-se que 62,5% dos doentes do grupo da toma ao deitar apresentaram um perfil de *dipping*, comparativamente a 49,7% no grupo da toma ao acordar ($P < 0,001$).
- Além disso, a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica é a segunda neuropatia ótica mais comum. É caracterizada por perda visual unilateral aguda, às vezes devastadora, para a qual atualmente não há tratamento disponível. Embora a patogénese exata permaneça desconhecida, a hipotensão noturna é considerada um dos principais fatores de risco.

Estas patologias são causas importantes de deficiência visual e cegueira, e ambas estão relacionadas com a hipotensão noturna. Embora muitos doentes possam beneficiar da redução do risco cardiovascular com o tratamento da hipertensão ao deitar, em doentes com glaucoma ou com um episódio anterior de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica, o tratamento noturno pode levar a uma perda visual grave.

Deste modo, os autores recomendam que, antes de mudar a medicação anti-hipertensiva, os médicos investiguem se o paciente tem alguma condição oftalmológica conhecida e avaliem com o oftalmologista os riscos e benefícios da toma ao acordar *versus* ao deitar.

7.2.1.5.1. Resposta dos autores

Os autores do Hygia responderam³⁵ a este artigo.

Primeiramente começaram por salientar a controvérsia na associação entre o padrão circadiano da pressão arterial e o glaucoma. Isto porque há muitos achados inconclusivos e contraditórios de relatórios retrospectivos transversais, que eles postulam poder ser devido a:

- um número extremamente pequeno de doentes avaliados apenas uma vez e meramente com recurso a MAPA de 24 horas, que é pouco reproduzível, em vez de MAPA de 48 horas;
- obtenção imprecisa das médias de pressão arterial "diurna" e "noturna" calculadas assumindo horários fixos arbitrários de sono e vigília que não são indicativos dos horários reais de cada indivíduo.

Fazem ainda referência a um estudo de Tokunaga *et al*, em que foi avaliada a progressão de defeitos no campo visual ao longo de 4 anos em doentes com glaucoma de pressão normal ou glaucoma primário de ângulo aberto, de acordo com os padrões de pressão arterial e perfil de *dipping* obtidos por MAPA de 48 horas, calculado utilizando os horários registados no diário do ciclo de atividade/sono de cada paciente. Os resultados, corroborados por outros estudos, documentam uma prevalência significativamente maior do padrão não-*dipper/riser* em doentes com progressão da doença em comparação com doentes estáveis ($P = 0,02$). A relação potencial entre a progressão do glaucoma e o "*extreme dipping*", um fenótipo menos prevalente, também é inconclusiva e é baseada em achados de, por exemplo, apenas quatro participantes do estudo de Tokunaga *et al*.

Os autores postulam também que a relação entre hipotensão noturna e progressão do glaucoma possa também ser devida a tamanhos amostrais pequenos, uso arbitrário da pressão arterial "noturna" (em vez de durante o sono) e, mais importante, a definição arbitrária de hipotensão. De facto, a hipotensão durante o sono em si é um conceito controverso, sem um limiar consensual de pressão arterial para a sua definição, e consistentemente omitido de discussão em todas as *guidelines* atuais de hipertensão. Como mencionado no estudo Hygia, devido ao controlo rigoroso das pressões arteriais dos doentes através do recurso a MAPA de 48h, apenas 0,3% ($p = 0,114$) de todos os participantes experienciaram hipotensão noturna (como definida pelos critérios de MAPA) em qualquer altura do *follow-up*. Curiosamente, o risco de oclusão trombótica da artéria retiniana foi 44% menor ($P < 0,001$) com o uso da cronoterapia ao deitar.

7.3. Roush *et al*

Vários dos artigos^{5,8,10,13,19,21} encontrados faziam referência a uma meta-análise⁶⁰ publicada em 2014. Esta meta-análise focava-se na relação do risco cardiovascular com a toma noturna *versus* convencional dos fármacos anti-hipertensores. Foram abrangidos 175 ensaios clínicos (121 em que se examinava o impacto da redução da pressão arterial na ocorrência de eventos cardiovasculares + 54 em que se fazia uma comparação de fármacos), de entre os quais 5 protocolavam toma noturna destes medicamentos, não necessariamente com intuito cronoterapêutico. Houve um total de 35 075 participantes nos ensaios com toma noturna e 312 057 nos ensaios com toma convencional. Nos de toma noturna houve um total de 2320 eventos cardiovasculares *major*, dos quais 1445 consistiram em doença arterial coronária e 875 consistiram em AVCs. Por sua vez, na toma convencional evidenciaram-se 18 129, 11 044 e 7085 respetivamente. Isto resultou numa redução da doença arterial coronária de 45% com a toma noturna e 14% com a toma convencional, o que se traduz num risco relativo de 0,64, mas com um valor de p sem significância estatística: $p = 0,061$. Por sua vez, a redução do risco de AVCs foi de 57% no grupo da toma noturna e 29% no grupo da toma convencional, o que se traduz num risco relativo de 0,61, mas novamente sem significância estatística: $p = 0,129$. No entanto, ao juntar os riscos relativos de doença arterial coronária e de AVCs, obteve-se um risco relativo de doença cardiovascular de 0,63, agora já estatisticamente significativo: $p = 0,016$ (intervalos de confiança a 95% de 0,43 – 0,92). Não houve heterogeneidade aparente entre os riscos relativos de doença arterial coronária e AVCs ($I^2=0\%$).

Os autores fizeram ainda uma análise dos riscos relativos ajustada à classe dos fármacos (Tabela II), tendo-se verificado um risco relativo menor, e com maior significância estatística, com os IECA do que com os bloqueadores dos canais de cálcio.

Os autores fizeram ainda mais algumas avaliações estatísticas, mas os resultados foram semelhantes: maior redução do risco cardiovascular com a toma noturna dos anti-hipertensores, com $p < 0,05$.

Apesar dos aparentes benefícios da toma noturna dos anti-hipertensores, os autores salientam ainda potenciais efeitos secundários desta, como a possibilidade de ocorrência de quedas durante a noite. Nos ensaios clínicos analisados, não há dados sobre os potenciais efeitos adversos da administração noturna dos anti-hipertensores. No entanto, os autores fazem referência a uma revisão sistemática de 21 ensaios clínicos randomizados sobre administração noturna (nenhum dos quais incluiu eventos cardiovasculares como *outcomes*), que não encontrou aumento na interrupção do tratamento ($RR = 0,53$ [intervalos de confiança de 95% = 0,26 – 1,07]) nem aumento de eventos adversos no grupo que recebeu administração noturna ($RR = 0,78$ [intervalos de confiança de 95% = 0,37 – 1,65]).

7.4. X. Liu *et al*

Foi também encontrada uma meta-análise⁴⁸ chinesa, publicada em 2014, que também foi citada noutros artigos^{23,46} encontrados. Esta meta-análise foca-se no impacto da toma noturna de anti-hipertensores em doentes com hipertensão e doença renal crónica. Foram incluídos dados de 3 ensaios clínicos randomizados e 4 ensaios clínicos não-randomizados, abrangendo um total de 1277 doentes. Um dos 7 estudos foi o subestudo do MAPEC relativo à doença renal crónica⁵⁵, e outro destes estudos foi o de Wang *et al*⁶¹, ambos abordados separadamente nesta dissertação (secções 7.1.1.2 e 7.5, respetivamente). 6 dos estudos incluídos tinham um desenho paralelo, e um tinha um desenho *crossover*. Um estudo teve lugar em Espanha, um em Itália, e os restantes 5 na China. 5 dos estudos administraram uma dose diária única de anti-hipertensor à noite ou de manhã, e 2 estudos administraram ≥ 1 anti-hipertensores ao deitar ou todos os anti-hipertensores ao acordar. 2 estudos reportaram a mortalidade por todas as causas e *outcomes* cardiovasculares, enquanto 5 reportaram as alterações da pressão arterial em ambulatório.

Como apenas houve 2 estudos a reportar a morbimortalidade cardiovascular, estes foram analisados separadamente para obter estes dados. O subestudo do MAPEC, como já mencionado, não revelou um impacto estatisticamente significativo da cronoterapia na redução da mortalidade cardiovascular ($p = 0,059$) ou mortalidade por todas as causas ($p = 0,056$); mas demonstrou uma redução significativa de eventos cardiovasculares ($HR = 0,31$ [$p < 0,001$]). Separando por tipo de evento temos redução do risco de: enfarte do miocárdio ($p = 0,005$), angina de peito ($p < 0,001$), revascularização coronária ($p = 0,004$) e insuficiência cardíaca ($p < 0,001$). Por sua vez, o outro estudo, não-randomizado, também revelou que a toma de pelo menos um anti-hipertensor ao deitar não revelou uma redução estatisticamente significativa na mortalidade cardiovascular ($p = 0,12$) nem na mortalidade por todas as causas ($p = 0,18$), mas revelou uma diminuição da morbidade cardiovascular ($HR = 0,32$ [$p < 0,001$]), como no MAPEC.

Considerando apenas os ensaios clínicos randomizados, quanto ao impacto da cronoterapia nas pressões arteriais, que já foge ao âmbito desta dissertação, não houve alteração estatisticamente significativa nas pressões arteriais de 24h, mas houve um impacto significativo nas pressões arteriais noturnas: redução sistólica de 5,88mmHg ($p < 0,0001$) e diastólica de 2,49 mmHg ($p = 0,003$). Nos ensaios clínicos não-randomizados não houve alterações significativas das pressões arteriais quer de 24h quer noturnas.

7.5. C. Wang *et al*

Na pesquisa, um dos artigos⁶¹ encontrados incidia sobre cronoterapia na doença renal crónica em doentes não-*dippers*, que também era abordado em outros artigos encontrados^{9,18,46}, sendo um deles uma meta-análise abordada na secção 7.4. Apesar de este artigo se focar na doença renal crónica, e não no tratamento da hipertensão, eles analisaram um parâmetro revelante neste âmbito: a administração de valsartan ao deitar preveniu a deterioração do índice de massa do ventrículo esquerdo ($p < 0.05$), contrariamente ao grupo com toma ao acordar. Não houve registo de ocorrência de eventos cardiovasculares severos (como enfarte do miocárdio, angina de peito ou insuficiência cardíaca) no período de *follow-up* de 1 ano. Houve ainda um parâmetro importante que não foi relatado no artigo, mas foi comunicado em correspondência privada aos autores de uma meta-análise⁹: a cronoterapia pareceu diminuir a mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, mas sem diferenças estatisticamente significativas.

7.6. TIME

Durante a pesquisa de artigos, foram ainda encontrados alguns^{6,10,34,38} que faziam referência ao protocolo de um outro estudo: o estudo inglês TIME^{62,63} (“*Treatment In Morning versus Evening*”).

Este estudo possui um desenho prospetivo, randomizado, aberto, cego (PROBE). Este estudo foi conduzido através de um portal informático (<http://www.timestudy.co.uk/>) onde os doentes se inscreviam, tendo depois *follow-up* através de e-mail e vínculo aos registos das bases de dados nacionais para identificar hospitalizações e mortes, o que permite detetar os *endpoints* em estudo. Quando necessário, houve ainda um contacto dos médicos e registos dos cuidados de saúde primários e secundários.

De modo a recrutar o número necessário de participantes, o estudo foi divulgado a hipertensos ingleses nos cuidados de saúde primários, secundários e através das bases de dados de doentes que tinham dado consentimento para serem contactados sobre potenciais projetos de investigação. Médicos de clínica geral e dos cuidados de saúde secundários que colaboravam com o estudo enviaram cartas a divulgar o estudo a doentes hipertensos e colocaram posters sobre este em áreas de espera apropriadas. Foram ainda utilizadas bases de dados como o *UK Biobank*, *Tayside Bioresource* e *GoShare*, com envio de cartas aos doentes.

Os critérios de inclusão do estudo foram:

- Diagnosticados e medicados para a hipertensão (todas as formas) com pelo menos um fármaco anti-hipertensor.
- Idade ≥ 18 anos.
- Ter um endereço de correio eletrónico válido.

Os critérios de exclusão foram:

- Participantes que tomam terapia anti-hipertensiva duas vezes ao dia.
- Participantes que trabalham em turnos que incluem o turno da noite.
- Participantes que não querem dar o seu consentimento para:
 - *Follow-up*
 - Fornecer um substituto para ser contactado e/ou
 - A divulgação de dados clínicos de seguimento pelo seu médico de família
 - O resumo dos seus registos físicos, se necessário
 - A pesquisa e o resumo dos seus registos eletrónicos, se necessário

- O seu formulário de consentimento ser copiado para as autoridades a quem a equipa do estudo solicita dados médicos.
- Pessoas que participavam noutra ensaio clínico ou que o fizeram nos últimos 3 meses.

Os participantes do estudo foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos:

- Toma matinal: onde eram instruídos para tomar todos os seus anti-hipertensores habituais entre o período das 6h e 10h da manhã.
- Toma noturna: onde eram instruídos para tomar todos os seus anti-hipertensores habituais entre o período das 20h e 24h.

Os doentes receberam *follow-up* um mês depois da randomização, e depois a cada 3 meses. Os doentes podiam inserir os dados de *follow-up* a qualquer altura do ensaio. Se não o fizessem no prazo estipulado, eram contactados 14 dias depois com um lembrete; caso o *follow-up* não tivesse sido completo 14 dias após o primeiro lembrete, um email é enviado ao substituto apontado pelo participante interrogando sobre o bem-estar do doente. Como último recurso, foram usadas chamadas telefónicas para os doentes ou foi pedido aos médicos dos cuidados de saúde primários para entrarem em contacto com estes.

O *endpoint* primário estudado é a primeira ocorrência de morte de causa vascular ou hospitalização por enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal.

Os *endpoints* secundários consistiram em:

- Cada componente do *endpoint* primário:
 - Hospitalização por AVC não fatal
 - Hospitalização por enfarte não fatal
 - Morte cardiovascular
- Mortalidade por todas as causas
- Hospitalização ou morte por insuficiência cardíaca congestiva.

Os resultados⁶³ deste estudo foram apenas publicados em outubro de 2022. Dos 24 610 rastreados, 21 104 foram inscritos no estudo, tendo sido divididos: 10 503 no grupo da toma à noite, e 10 601 no grupo da manhã, com características semelhantes entre si. A idade média dos participantes foi de 65,1 ± 9,3 anos; 42,5% eram mulheres e 57,5% eram homens; 90,5% eram brancos, 0,5% eram negros, africanos, caribenhos ou britânicos negros e 7,8% não reportaram etnia; 12,9% tinham doença cardiovascular prévia.

Todos os 21 104 participantes foram incluídos nas análises, e os respectivos resultados encontram-se sumariados na Tabela III. Com isto é possível concluir que **não houve uma diferença estatisticamente significativa de nenhum parâmetro associado à morbimortalidade cardiovascular** com a toma noturna vs matinal.

Outros dados possivelmente importantes obtidos durante o estudo incluem:

- 53,6% dos participantes relataram retrospectivamente o horário de toma da medicação previamente à participação no TIME, sendo que 85,4% destes tomava previamente toda a medicação anti-hipertensora de manhã.
- 11,6% dos participantes desistiram do *follow-up* através de questionário, dos quais 62,7% pertenciam ao grupo da toma noturna, e 37,3% pertenciam ao grupo da toma matinal.
- 30,7% dos participantes reportaram não adesão à hora da toma que lhes foi alocada em qualquer altura do ensaio, sendo maior no grupo da toma noturna (39%) do que no grupo da toma matinal (22,5%) [$p < 0,0001$]. Aquando do final do ensaio, isto correspondia a 13,4% do total de participantes, a 19,8% do grupo da toma noturna e 7,1% do grupo da toma matinal.
- 3,2% dos participantes relataram necessidade de mudar a hora do dia da toma do diurético, correspondendo a 5,2% no grupo da toma noturna e apenas 0,7% no grupo da toma matinal.

Relativamente a efeitos secundários, houve um menor número de quedas reportadas com a toma noturna do que com a matinal (21,1% vs 22,2%; [$p = 0,048$]), mas não houve uma diferença estatisticamente significativa no número de fraturas (com ou sem hospitalização). Também não houve uma diferença significativa no número de participantes a reportar glaucoma com necessidade de admissão hospitalar. Quanto a outros efeitos secundários, houve uma diferença significativa no número de sintomas adversos reportados, dentro dos pré-especificados, com uma incidência total menor no grupo da toma noturna (69,2% vs 70,5%; [$p = 0,041$]). Estes resultados encontram-se extensamente reportados na Tabela IV, e destaca-se uma maior frequência de tonturas ou vertigens, desconforto abdominal ou indigestão, diarreia e dores musculares com a toma matinal, enquanto idas excessivas à casa de banho durante o dia ou noite e outros efeitos adversos não especificados foram mais comuns com a toma noturna.

Em suma, **o estudo concluiu que a toma da medicação à noite não era prejudicial, mas não proporcionava nenhum benefício adicional em comparação com a toma de manhã.**

7.6.1. Limitações

Os autores relatam algumas limitações do estudo, como:

- todos os participantes estavam cientes da hora de toma que lhes foi alocada, o que pode ter influenciado o comportamento e os seus relatos;
- os eventos adversos reportados pelos participantes podem estar incompletos e sujeitos a enviesamentos de memória e de comunicação;
- os eventos adversos pré-especificados foram relatados apenas pelos participantes, eles podem estar mais sujeitos a viés. Por sua vez, os dados associados e a documentação de origem clínica corroboraram os eventos dos *endpoints* comunicados pelos participantes, tornando estes mais fiáveis;
- as taxas mais elevadas de desistência do *follow-up* por questionário no grupo da toma noturna do que no grupo da toma matinal podem ter resultado numa subestimação das taxas reais de eventos adversos nas comparações entre grupos;
- as medições da tensão arterial ao domicílio enviadas manualmente para o *website* do estudo podem ter sido suscetíveis a viés de memória e de erros de introdução de dados;
- os participantes mais velhos, os que tinham uma história familiar positiva de hipertensão, os que tomavam um maior número de medicamentos anti-hipertensores e os que tinham menos privações sociais eram mais propensos a participar na medição da pressão arterial no domicílio, ao passo que os participantes com um IMC mais elevado e os fumadores eram menos propensos a fornecer medições da pressão arterial no domicílio. Por conseguinte, os dados relativos à pressão arterial no domicílio não são necessariamente totalmente representativos da população randomizada no estudo;
- as diferenças na adesão ao horário da toma podem ter influenciado os resultados. A maioria dos participantes referiu tomar a sua medicação anti-hipertensora de manhã, antes da participação no estudo. Assim, não é surpreendente que os participantes do grupo da toma noturna tivessem menos probabilidades de aderir de forma consistente à hora de administração que lhes foi atribuída. Alguns participantes alternaram entre as horas de toma durante o estudo, mostrando uma flutuação na adesão. Esta mudança pode ter sido influenciada pela cobertura mediática do estudo Hygia no Reino Unido, que levou a que alguns participantes alocados à toma matinal

mudassem para a toma noturna. No entanto, muitos destes participantes acabaram por retomar a toma matinal depois de terem sido informados pelo comité independente de monitorização de dados do TIME que o estudo iria continuar com base nos dados de segurança analisados.

7.6.2. Críticas

Dada a data recente de publicação dos resultados do TIME, há uma quantidade muito reduzida de revisões, meta-análises, e outros estudos que o referenciam. Ainda assim, foram identificados alguns artigos^{6,10,34,38} que o faziam.

7.6.2.1. Hermida *et al* – “Comparing the design of the primary-care based Hygia Chronotherapy Trial and the Internet-Based TIME Study”

Como previamente abordado na secção 7.2.1.4.1 deste trabalho, uma crítica³⁸ ao TIME foi feita pelos autores dos estudos MAPEC e Hygia, a pedido dos autores do TIME³⁴. Reiterando os pontos mais importantes:

- O TIME carece de avaliação periódica com MAPA, o que leva à inclusão de falsos hipertensos e à exclusão de hipertensos mascarados, enviesando os resultados.
- O TIME carece de avaliação da adesão, cumprimento e segurança.
- A duplicação do tamanho da amostra e alocação dos participantes a um horário de toma de medicação sem conhecimento e aprovação dos médicos é preocupante.
- O TIME não envolve o tratamento sincronizado com o ritmo circadiano – indicado por marcadores de repouso/atividade –, e faz apenas uma comparação entre o horário da manhã (06:00 - 10:00 h) e o horário da noite (20:00 - 00:00 h) baseado em horas fixas.

7.6.2.2. Hermida *et al* – “Chronotherapy for reduction of cardiovascular risk”

Os mesmos autores da crítica anterior também teceram algumas críticas ao TIME num artigo de revisão que publicaram¹⁰. Algumas destas críticas são semelhantes às anteriores, e resumem-se em:

- O recrutamento foi restrito a hipertensos já sob tratamento, diagnosticados apenas com base em medições da pressão arterial em consultório.
- Não houve nenhuma avaliação através de MAPA durante o *follow-up*, o que impossibilita a verificação da eficácia terapêutica, grau de controlo e segurança do tratamento (possibilidade de hipotensão durante o sono).
- Os participantes foram voluntários auto-inscritos com *follow-up* online, sem a participação dos médicos que lhes prescreveram o tratamento.
- Não incorpora nenhum procedimento para avaliar a adesão, cumprimento e segurança.
- Define a toma de “manhã” (06:00 - 10:00 h) e “noite” (20:00 - 00:00 h) como intervalos largos, de acordo com a hora do dia, em vez de utilizar como referência o ciclo de sono/vigília de cada doente.
- Os problemas de design e ética apontados pelo Departamento de Bioética dos *US National Institutes of Health* ao estudo *BPMedTime* (já cancelado) também são aplicáveis ao TIME: "incluindo se o estudo é mesmo necessário, tendo em conta as evidências consideráveis derivadas de ensaios clínicos randomizados que apoiam a administração de anti-hipertensivos ao deitar, o seu perfil de segurança e o custo zero desta intervenção".

8. Opinião

Os estudos MAPEC^{50,51} (secção 7.1) e Hygia^{1,45} (secção 7.2) são os estudos com melhor qualidade:

- amostras grandes, de 2156 e 19 084 respetivamente, o que confere maior poder estatístico ao ensaio clínico;
- longos períodos de *follow-up*, com médias de 5,6 e 6,3 anos, respetivamente, permitindo uma avaliação de *outcomes* mais tardios;
- usaram MAPA para as avaliações da pressão arterial, o que permite avaliar todo o perfil de variação da pressão arterial ao longo das 24h e classificar o perfil de *dipping*;
- a MAPA usada foi de 48h, e não apenas 24h;
- recorreram a actigrafia de pulso para determinar os períodos de sono e vigília, em vez de utilizarem períodos horários arbitrários para definir “noite” e “dia”;
- utilizaram um desenho prospetivo e randomizado;
- foram realizadas múltiplas análises estatísticas, tendo em conta várias variáveis, como fármacos utilizados e outras comorbilidades dos doentes.

Infelizmente, pela natureza do estudo, não foi possível um desenho cego ou duplamente cego, o que teria sido bom para diminuir mais o risco de viés.

Quanto às revisões publicadas, são várias as críticas que lhes são colocadas. Algumas delas são fundamentadas e válidas, mas muitas outras são desnecessariamente agressivas, confusas e falaciosas, várias das quais estão claramente respondidas na publicação com o desenho e metodologia destes estudos, e mesmo na publicação com os resultados. Um exemplo de uma crítica de validade questionável é aquela realizada por Kreutz *et al*³⁰ onde questionam a validade do Hygia por, apesar de ser um grande ensaio clínico randomizado, ter escapado à sua atenção (com muito poucos relatórios em reuniões ou em publicações preliminares). Não só é esta crítica, só por si, questionável, nem sequer é verdadeira, uma vez que o Hygia foi largamente discutido e apresentado em centenas de conferências nacionais e internacionais e citado em dezenas de artigos. Isto chega mesmo a levantar uma pequena suspeita se estas críticas não terão sido colocadas de má-fé. Ainda assim, os autores do MAPEC e Hygia foram extensamente ativos na resposta às críticas e pedidos de esclarecimento que lhes foram colocados, tendo, aparentemente dado resposta a tudo.

Há também uma preocupação manifestada pelos críticos do MAPEC e Hygia, suportada por conhecimento teórico, sobre o risco de hipotensão noturna, isquemia silenciosa, diminuição da perfusão da retina e glaucoma. Quanto a estas, as respostas dos autores do MAPEC e Hygia revelam os resultados inconclusivos e contraditórios da literatura, derivados da fraca qualidade dos estudos, bem como a má definição e fraca discussão destas entidades. Relativamente aos resultados do MAPEC e Hygia que dizem respeito a isto, a hipotensão arterial foi muito rara (apenas 0,3% dos participantes do Hygia) e o risco de oclusão trombótica da artéria renal foi significativamente reduzido em 44% (e não aumentado, como se supunha). Ainda assim, é claramente preciso mais investigação de modo a conseguir descartar a possibilidade destes riscos.

Tendo em conta tudo isto, a qualidade do MAPEC e Hygia aparenta ser muito boa. Ainda assim, é um pouco estranho ter diminuições de risco cardiovascular tão acentuadas nestes estudos, com uma diminuição de 61% no MAPEC e 45% no Hygia, pois não seria de esperar um papel assim tão significativo da cronoterapia no risco cardiovascular.

A meta-análise de Roush *et al*⁶⁰ (secção 7.3) parece vir de encontro aos resultados do Hygia, com uma redução de 47% no risco cardiovascular, mas foi necessário juntar os riscos relativos de doença arterial coronária e de AVCs que isoladamente não possuíam relevância estatisticamente significativa (respetivamente $p = 0,061$ e $p = 0,129$). É também de salientar que para a meta-análise foram utilizados muitos mais ensaios clínicos com medição da pressão arterial durante a vigília/dia do que durante o sono/noite: 175 vs 5, respetivamente, o que resultou em quase 10x mais doentes no grupo da toma durante a vigília/dia. É ainda importante salientar que muitos dos ensaios clínicos englobados não fizeram uso de avaliação por MAPA (e muito menos MAPA de 48h, como no MAPEC e Hygia), que é uma ferramenta importante para avaliação da cronoterapia na hipertensão. Ainda assim, a semelhança entre os resultados deste estudo e os do Hygia (e, num grau inferior, também o MAPEC), aumenta a probabilidade de estes corresponderem a um impacto real da cronoterapia, em vez de derivarem do acaso ou vieses.

O estudo de X. Liu *et al*¹⁸ (secção 7.4) trata-se de uma meta-análise chinesa que, embora faça uma avaliação importante das variações da pressão arterial com a cronoterapia, é um bocado medíocre no que diz respeito ao risco cardiovascular, uma vez que só analisa 2 artigos onde isto é avaliado e, como tal, nem faz uma meta-análise com avaliação deste *outcome* composto. Um destes 2 artigos é o MAPEC, já discutido. No outro ensaio, a toma de pelo menos um anti-hipertensor ao deitar não revelou uma redução estatisticamente significativa na mortalidade cardiovascular ($p = 0,12$) nem na mortalidade por todas as causas ($p = 0,18$), mas revelou uma diminuição da morbilidade cardiovascular de 68% (HR = 0,32 [$p < 0,001$]). Os resultados da morbilidade são compatíveis com os resultados do MAPEC (e em menor grau com o Hygia, e com a meta-análise de Roush *et al*). Ainda assim, é de notar que não houve um impacto significativo na mortalidade cardiovascular nem na mortalidade por todas as causas.

O estudo de C. Wang *et al*⁶¹ (secção 7.5), apenas reportou os dados da mortalidade em correspondência direta com os autores de uma meta-análise⁹, não tendo publicado previamente estes resultados, o que é questionável. Ainda assim, foi possível verificar uma diminuição da deterioração do índice de massa do ventrículo esquerdo, e uma aparente diminuição da mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, mas sem diferenças estatisticamente significativas. Estas evidências são, portanto, muito limitadas.

O estudo TIME^{62,63} (secção 7.6) foi um estudo prospetivo, randomizado, aberto, cego com uma amostra de 21 104 doentes. Contrariamente aos estudos anteriores, o TIME não mostra qualquer benefício da cronoterapia na hipertensão. Para além disso, ao analisar os resultados, é possível aferir que esta ausência de benefício não é simplesmente devida a um benefício que ficou à beira da significância estatística, mas sim devida a vários parâmetros que ficaram todos bastante longe desta significância, rondando um valor de p de $\sim 0,50$.

Este estudo, apesar do seu tamanho, é ainda alvo de muitas limitações (muitas das quais denotadas mesmo pelos próprios autores), como discutido previamente:

- Consciência da hora de toma alocada pelos participantes, o que pode ter influenciado o seu comportamento e relatos.

- Os relatos de eventos adversos pelos participantes podem ser incompletos e sujeitos a viés de memória e comunicação.
- Os eventos adversos pré-especificados foram relatados apenas pelos participantes, o que pode introduzir viés.
- Taxas mais altas de desistência do follow-up por questionário no grupo de toma noturna podem ter subestimado as taxas reais de eventos adversos na comparação entre os grupos.
- Medição da pressão arterial domiciliária enviada manualmente para o site do estudo pode ter sido suscetível a viés de memória e erros de entrada de dados.
- Diferenças nas características dos participantes que aderiram à medição domiciliária da pressão arterial podem afetar a representatividade dos dados.
- Grandes variações na adesão ao horário de toma podem ter influenciado os resultados, com alguns participantes alternando entre as horas de toma ao deitar e acordar durante o estudo. Esta passagem ocorreu tanto do grupo da toma ao acordar para o da toma ao deitar, como o inverso. Houve também alguns participantes que voltaram para a toma inicial após a mudança.
- Carece de avaliação com MAPA no recrutamento, o que leva à inclusão de falsos hipertensos e à exclusão de hipertensos mascarados, enviesando os resultados.
- Carece de avaliação periódica com MAPA no *follow-up*, o que impossibilita a verificação da eficácia terapêutica, grau de controlo e segurança do tratamento
- Carece de avaliação da adesão, cumprimento e segurança.
- Não envolve o tratamento sincronizado com o ritmo circadiano – indicado por marcadores de repouso/atividade –, e faz apenas uma comparação entre o horário da manhã (06:00 - 10:00 h) e o horário da noite (20:00 - 00:00 h) baseado em horas fixas.
- Não houve a participação dos médicos que prescreveram o tratamento aos doentes.

Tendo em conta toda a evidência analisada nesta dissertação, a maioria dos estudos parece apontar para um benefício da cronoterapia na morbimortalidade e prevenção de eventos cardiovasculares. Isto não só é evidenciado no maior número de estudos, como nos estudos de maior qualidade, nomeadamente o MAPEC e o Hygia, e os resultados das outras meta-análises aprecem corroborar estes achados. Esta diminuição do risco de eventos cardiovasculares é também muito considerável, rondando os ~50%. No entanto, apesar de esta diminuição ser mais ou menos consistente entre estudos, parece anormalmente alta para uma intervenção tão simples quando a mudança da toma dos anti-hipertensores de uma toma ao acordar para uma toma ao deitar. Existe também um estudo, o TIME, cujos resultados não vêm ao encontro disto, sugerindo uma ausência total de benefício da cronoterapia na gestão da hipertensão. No entanto, como discutido, este estudo é o único que vai contra os achados de todos os outros, e sofre de graves limitações no seu protocolo e condução. Assim, tendo em conta tudo isto, a evidência parece tender a favor de um benefício do uso da cronoterapia no tratamento da hipertensão, com os achados discrepantes do TIME a provavelmente não serem representativos da realidade, mas sim derivados das limitações do estudo.

9. Conclusão

A evidência analisada sugere que o ajuste da hora de administração de fármacos com os ritmos circadianos naturais do organismo tem o potencial de melhorar o controlo da pressão arterial e otimizar a sua variação circadiana, com um consequente impacto positivo na redução de eventos cardiovasculares e melhoria da morbilidade e mortalidade.

Uma tabela resumo dos estudos analisados encontra-se representada na Tabela V. Estes estudos, incluindo os ensaios clínicos *Hygia Chronotherapy Trial* e MAPEC, apoiam a eficácia da cronoterapia na obtenção de um melhor controlo da pressão arterial em comparação com a toma matinal tradicional. A cronoterapia parece melhorar o padrão de *dipping* noturno da pressão arterial, que é considerado um melhor preditor de *outcomes* cardiovasculares do que outras métricas relacionadas com a pressão arterial, como a pressão arterial diurna ou a média das pressões arteriais de 24h.

No entanto, é importante reconhecer as limitações das evidências existentes. Existem considerações metodológicas, tais como a possibilidade de os participantes estarem cientes da sua alocação no tratamento e variações na adesão aos esquemas de toma.

Para além disso, alguns estudos apresentaram resultados contraditórios, como o caso do estudo TIME, que concluiu não haver qualquer benefício da toma da medicação ao deitar face à toma ao acordar. Porém, é de salientar que este ensaio clínico foi alvo de inúmeras limitações, que podem ter afetado as conclusões por ele alcançadas.

É necessária mais investigação para abordar estas limitações e para compreender melhor o impacto a longo prazo da cronoterapia nas doenças cardiovasculares, na morbilidade e na mortalidade. Além disso, estudos futuros devem continuar a explorar os potenciais benefícios da cronoterapia em subgrupos específicos de doentes, como os que têm comorbilidades (como foi feito nos estudos MAPEC e Hygia), e também em diferentes cronotipos.

Apesar destas limitações, a cronoterapia é promissora como uma abordagem adjuvante no tratamento da hipertensão. Ao otimizar o horário da toma da medicação para se alinhar com os ritmos circadianos do organismo, a cronoterapia pode constituir uma estratégia valiosa para melhorar o controlo da pressão arterial e reduzir o risco de eventos cardiovasculares. São necessárias mais investigações e ensaios clínicos bem concebidos para elucidar na totalidade o papel potencial da cronoterapia no tratamento e gestão da hipertensão e para fornecer recomendações baseadas na evidência que possam ser integradas nas *guidelines* da prática clínica.

10.Anexos

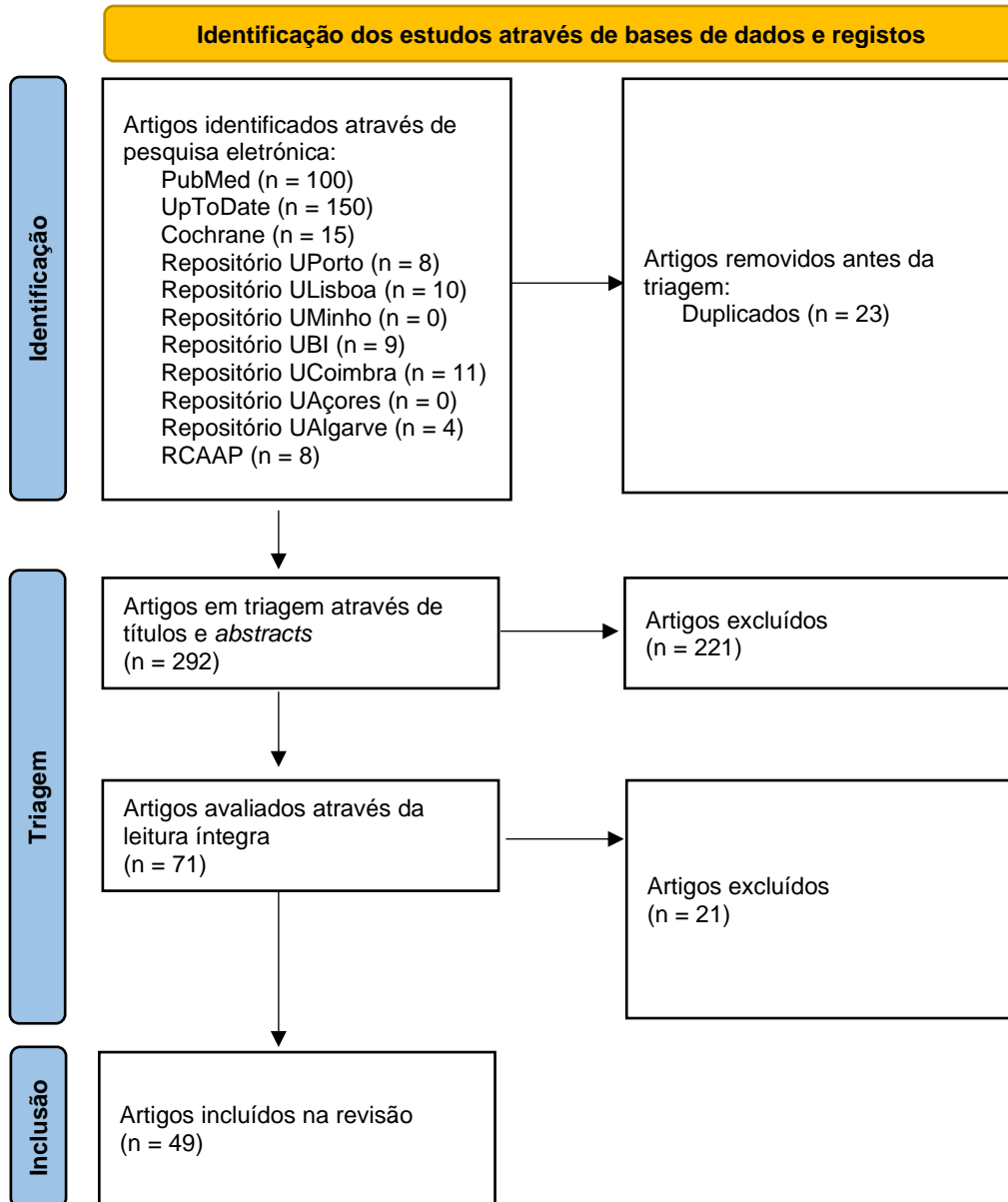


Figura 1 – Fluxograma da identificação, triagem e análise de artigos. Adaptado do PRISMA 2020.

| Nº de fármacos por dia | <i>Todos os fármacos ao acordar</i> | <i>≥1 fármacos ao deitar</i> | <i>Todos os fármacos ao deitar</i> |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 1,75 (1,11-2,77) | 0,35 (0,35-0,80) | 0,35 (0,15-0,80) |
| 2 | 2,26 (1,37-3,72) | 1,45 (0,74-2,86) | 0,39 (0,05-2,89) |
| 3 | 3,02 (1,96-4,65) | 0,94 (0,51-1,73) | 0,87 (0,12-6,37) |
| ≥4 | 4,18 (2,41-7,23) | 2,28 (1,29-4,02) | 0,79 (0,11-5,78) |

Tabela I – Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos em comparação com indivíduos normotensos. Inclui intervalos de confiança de 95%.

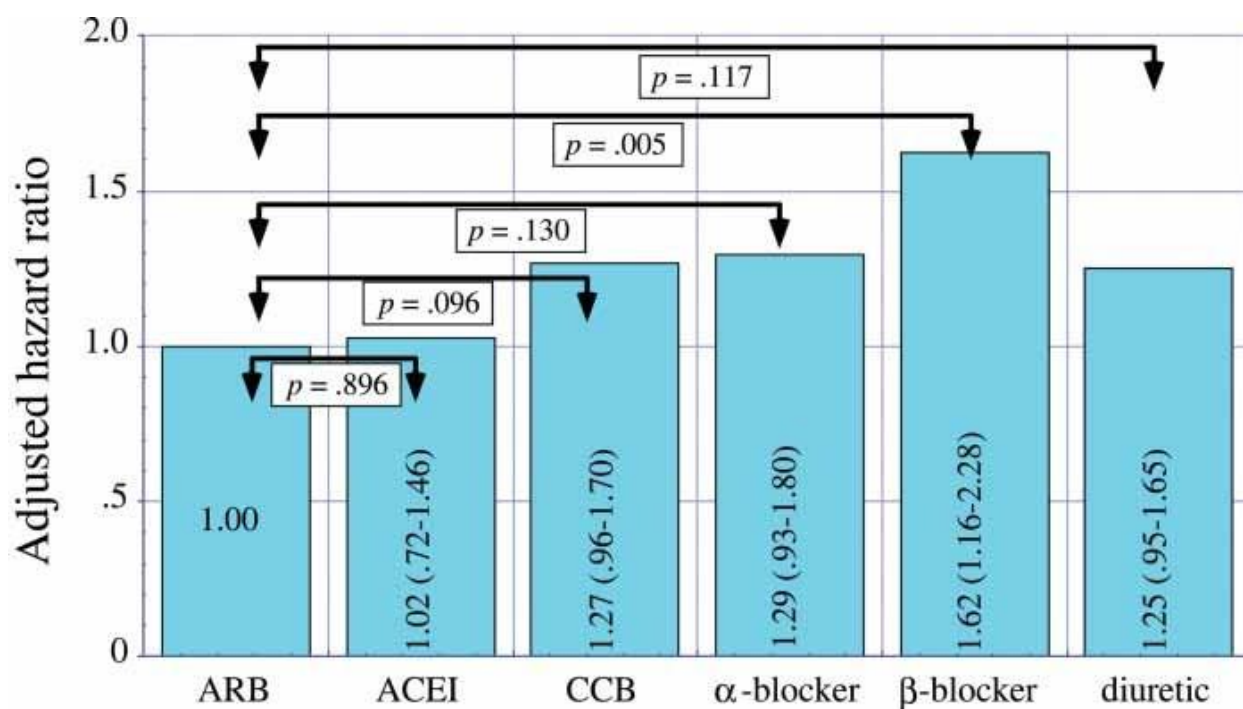


Gráfico 1 – Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos que tomam toda a medicação ao acordar em função da classe de fármacos tomados (isolado ou em associação), comparativamente à toma de ARA. Extraído do artigo⁵⁸.

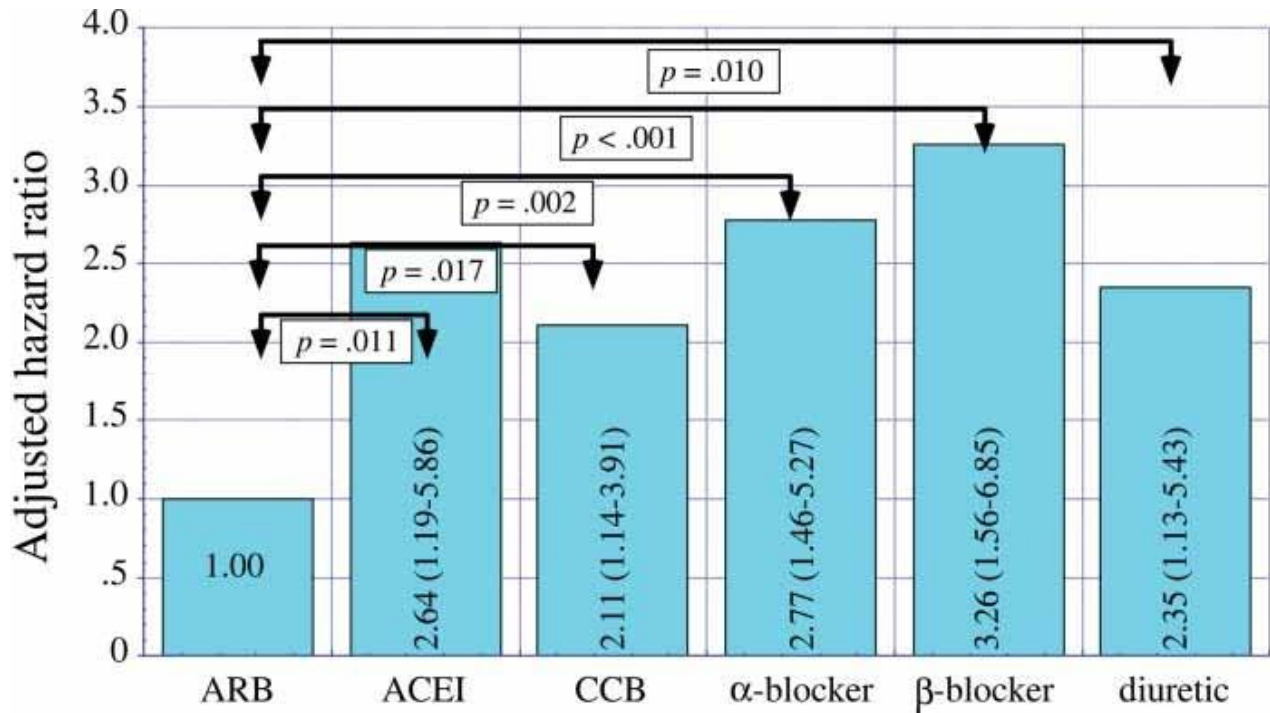


Gráfico 2– Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos que tomam toda a medicação ao deitar em função da classe de fármacos tomados (isolado ou em associação), comparativamente à toma de ARA. Extraído do artigo⁵⁸.

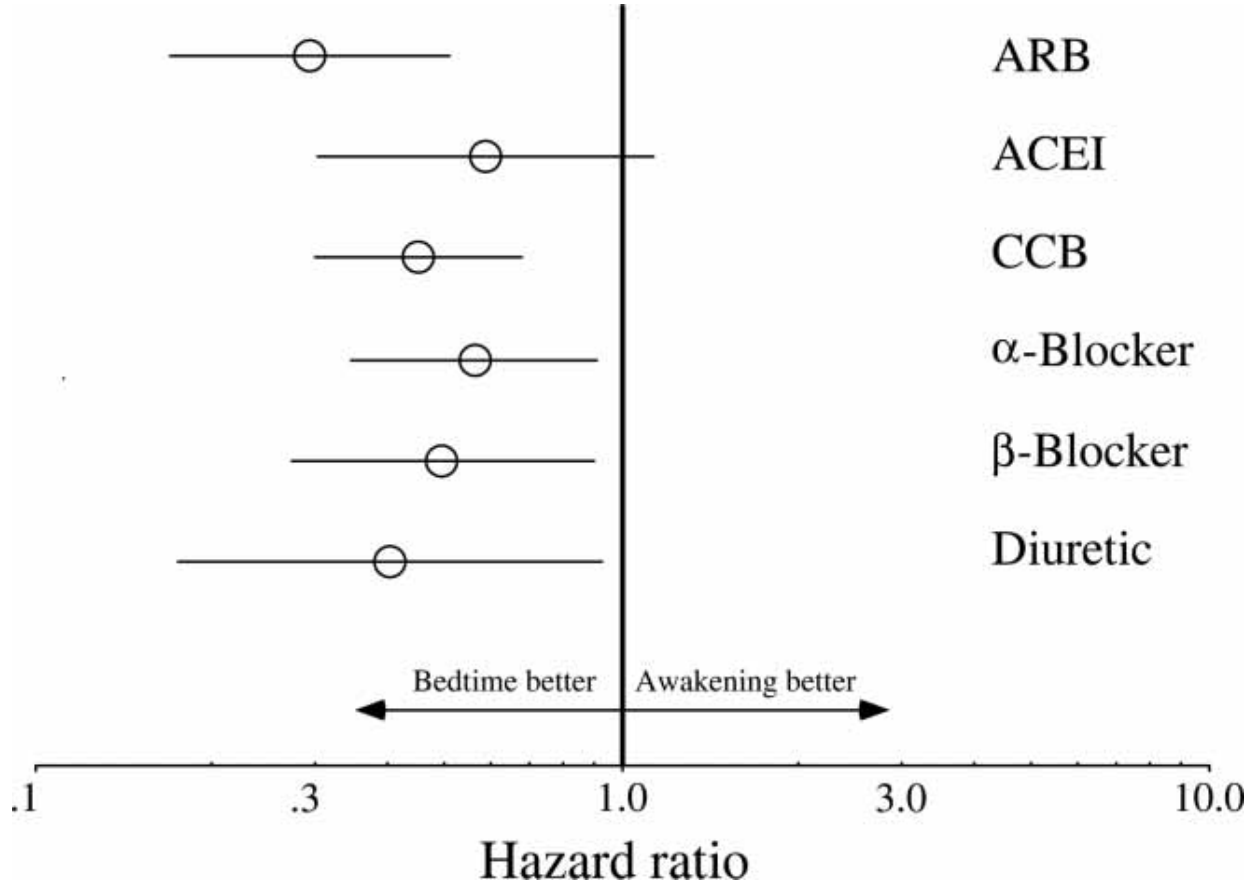


Gráfico 3 – Hazard Ratio (HR) ajustado do risco de doenças cardiovasculares em doentes hipertensos na toma ao deitar comparativamente à toma ao acordar, em função da classe de fármacos tomados (isolado ou em associação). Extraído do artigo⁵⁸.

| Classe Farmacológica | RR | Intervalos de Confiança a 95% | Valor de p |
|---------------------------------|------|-------------------------------|------------|
| IECA | 0,38 | 0,21–0,69 | 0,001 |
| Bloqueador dos Canais de Cálcio | 0,77 | 0,53–1,13 | 0,184 |
| Total | 0,54 | 0,34–0,85 | 0,008 |

Tabela II – Riscos relativos ajustados à classe dos fármacos e respetivos intervalos de confiança a 95% e valor de p.

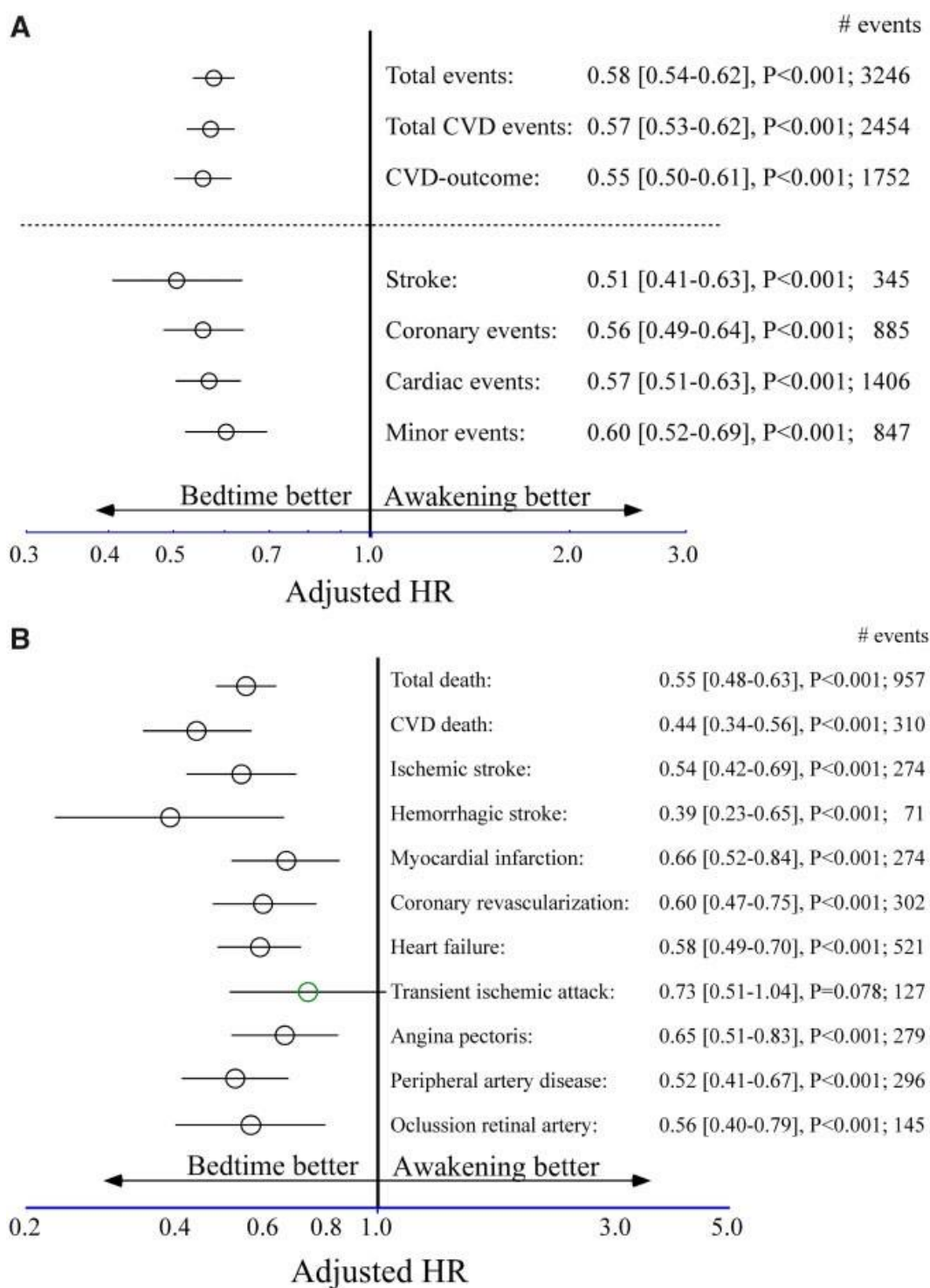


Gráfico 4 – Hazard Ratios ajustados de vários eventos cardiovasculares, com respectivos intervalos de confiança a 95%. Retirado do estudo Hygia¹.

~

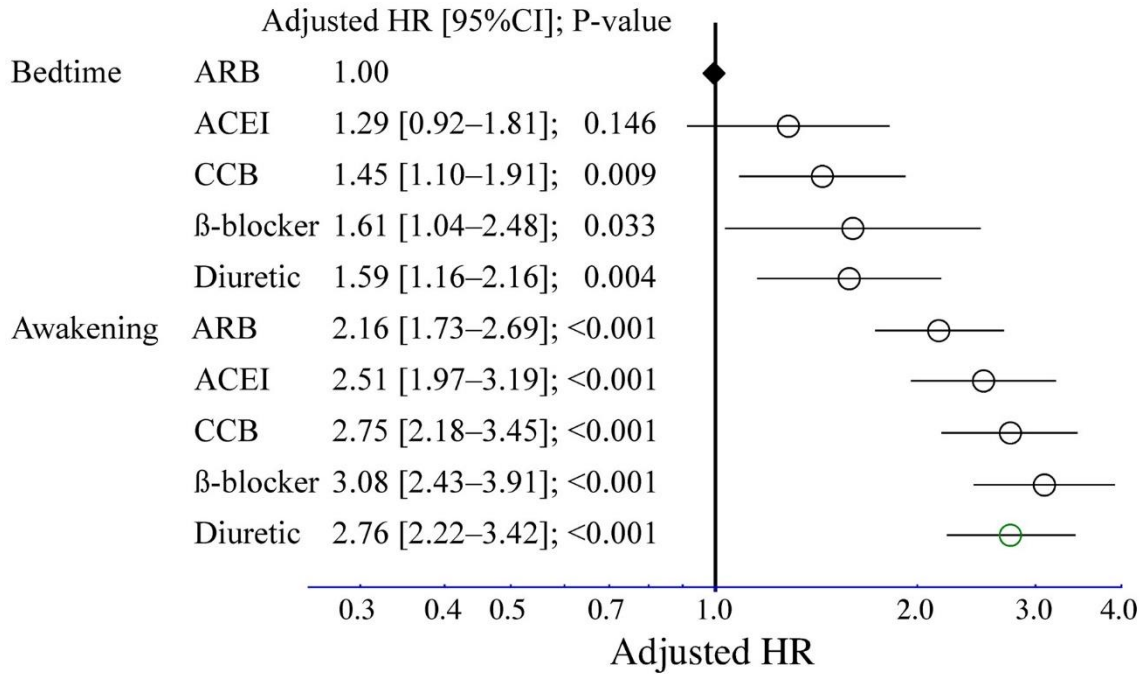


Gráfico 5 – Hazard Ratios ajustados do risco cardiovascular da toma ao acordar vs ao deitar, em função da classe de fármacos. Retirado do artigo “Improved reduction of cardiovascular risk by bedtime ingestion of ARB and ACEI medication class therapies”².

| | Grupo da toma noturna (n = 10 503) | | Grupo da toma matinal (n = 10 601) | | Hazard ratio (CI 95%) | Valor de p |
|---|------------------------------------|---|------------------------------------|---|--------------------------|---------------|
| | Participantes, n (%) | Taxa por 100 doentes-ano (CI 95%) | Participantes, n (%) | Taxa por 100 doentes-ano (CI 95%) | | |
| Endpoint primário composto | 362 (3.4%) | 0.69 (0.62–0.76) | 390 (3.7%) | 0.72 (0.65–0.79) | 0.95 (0.83–1.10) | 0.53 |
| Endpoints secundários cardiovasculares e de mortalidade | | | | | | |
| Hospitalização por enfarte do miocárdio não fatal | 134 (1.3%) | 0.25 (0.21–0.30) | 150 (1.4%) | 0.27 (0.23–0.32) | 0.92 (0.73–1.16) | 0.48 |
| Hospitalização por AVC não fatal | 129 (1.2%) | 0.24 (0.20–0.29) | 143 (1.3%) | 0.26 (0.22–0.31) | 0.93 (0.73–1.18) | 0.54 |
| Morte vascular | 115 (1.1%) | 0.22 (0.18–0.26) | 108 (1.0%) | 0.20 (0.16–0.24) | 1.10 (0.84–1.43) | 0.49 |
| Morte por todas as causas | 437 (4.2%) | 0.82 (0.74–0.90) | 434 (4.1%) | 0.79 (0.72–0.87) | 1.04 (0.91–1.18) | 0.59 |
| Hospitalização ou morte por insuficiência cardíaca congestiva | 76 (0.7%) | 0.14 (0.11–0.18) | 99 (0.9%) | 0.18 (0.15–0.22) | 0.79 (0.59–1.07) | 0.12 |

Tabela III – Resultados do estudo TIME. Outcome composto primário e outcomes secundários cardiovasculares e de mortalidade; n = 21 104. Tabela adaptada da tabela 2 do mesmo estudo⁶³.

| | Grupo de toma noturna (n = 9574) | Grupo de toma matinal (n = 10 054) | Diferença entre os grupos (CI 95%) |
|--|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Tonturas ou vertigens | 3511 (36,7%) | 4007 (39,9%) | -3,2% (-4,6 a -1,8) |
| Idas excessivas à casa de banho durante o dia ou noite | 3825 (40,0%) | 3660 (36,4%) | 3,6% (2,2 a 4,9) |
| Problemas no sono | 4017 (42,0%) | 4125 (41,0%) | 0,9% (-0,5 a 2,3) |
| Desconforto abdominal ou indigestão | 2639 (27,6%) | 3050 (30,3%) | -2,8% (-4,1 a -1,5) |
| Diarreia | 1803 (18,8%) | 2170 (21,6%) | -2,8% (-3,9 a -1,6) |
| Sensação geral de mal-estar | 3079 (32,2%) | 3311 (32,9%) | -0,8% (-2,1 a 0,6) |
| Dores musculares | 3724 (38,9%) | 4352 (43,3%) | -4,4% (-5,8 a -3,0) |
| Outros (não especificados) | 2970 (31,0%) | 2686 (26,7%) | 4,3% (3,0 a 5,6) |

Tabela IV – Efeitos secundários pré-especificados reportados pela população do estudo TIME; n = 19 628. Adaptado da tabela 3 do mesmo estudo⁶³.

| Estudo | Eventos CV totais | Eventos CV <i>major</i> | Mortalidade | Tipo de estudo |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|----------------|
| MAPEC | ↓ 61% | ↓ 67% | ↓ | RCT |
| Hygia | ↓ | ↓ 45% | ↓ | RCT |
| Roush <i>et al</i> | N/A | ↓ 37% | N/A | Meta-análise |
| X. Liu <i>et al</i> | ↓ 69% ↓ 68% MAPEC Y. Shen | ↓ | ≈ = | Meta-análise |
| C. Wang <i>et al</i> | N/A | N/A | ≈ | Meta-análise |
| TIME | = | = | = | RCT |

Tabela V – Tabela resumo dos ensaios clínicos e meta-análises abordados nesta dissertação.

Legenda: verde – benefício da cronoterapia; vermelho – ausência de benefício da cronoterapia (“=” – sem diferença estatisticamente significativa; “≈” – sem diferença estatisticamente significativa, mas com valor de P próximo de 0,05).

11. Bibliografía

1. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. Dec 21 2020;41(48):4565-4576. doi:10.1093/eurheartj/ehz754
2. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M. Improved reduction of cardiovascular risk by bedtime ingestion of ARB and ACEI medication class therapies. *Eur Heart J*. Apr 21 2020;41(16):1602-1603. doi:10.1093/eurheartj/ehaa214
3. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. Jun 2014;29(6):1160-7. doi:10.1093/ndt/gft285
4. Basile JN, Bloch MJ. Analysis of recent papers in hypertension: nighttime administration of at least one antihypertensive medication is associated with better blood pressure control and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes or chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Jan 2013;15(1):2-4. doi:10.1111/jch.12028
5. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy. *Heart Fail Clin*. Oct 2017;13(4):775-792. doi:10.1016/j.hfc.2017.05.011
6. Georgianos PI, Agarwal R. Can We Mend the Broken Clock by Timing Antihypertensive Therapy Sensibly? *Clin J Am Soc Nephrol*. Oct 7 2020;15(10):1513-1515. doi:10.2215/cjn.00360120
7. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. *Curr Hypertens Rep*. Feb 2014;16(2):412. doi:10.1007/s11906-013-0412-x
8. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. Sep 28 2018;20(11):97. doi:10.1007/s11906-018-0897-4
9. Wang C, Qiu X, Lv L, et al. Chronotherapy for hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis in non-black patients. *Int Urol Nephrol*. Apr 2017;49(4):651-659. doi:10.1007/s11255-016-1437-2
10. Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky M. Chronotherapy for reduction of cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)*. Jun 26 2020;154(12):505-511. Cronoterapia para reducción de riesgo cardiovascular. doi:10.1016/j.medcli.2020.02.004
11. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nat Rev Nephrol*. Jun 2013;9(6):358-68. doi:10.1038/nrneph.2013.79
12. Bendersky M. [Chronotherapy in arterial hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc*. Jul-Sep 2015;32(3):119-24. Cronoterapia en hipertensión arterial. doi:10.1016/j.hipert.2015.04.001
13. Smolensky MH, Hermida RC, Geng YJ. Chronotherapy of cardiac and vascular disease: timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes. *Curr Opin Pharmacol*. Apr 2021;57:41-48. doi:10.1016/j.coph.2020.10.014
14. Vernon G. The chronotherapy of hypertension: or the benefit of taking blood pressure tablets at bedtime. *Br J Gen Pract*. Apr 2017;67(657):171. doi:10.3399/bjgp17X690269
15. Hermida RC. [Chronotherapy with anti-hypertensive drugs to improve blood pressure control and reduce the vascular risk]. *Med Clin (Barc)*. Jan 20 2015;144(2):62-4. Cronoterapia con antihipertensivos para mejorar el control de la presión arterial y reducir el riesgo vascular. doi:10.1016/j.medcli.2014.03.010
16. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res*. May 2016;39(5):277-92. doi:10.1038/hr.2015.142

17. Sharma T, Mathur P, Mehta JL. Daytime or Nighttime Administration of Antihypertensive Medications? *Am J Hypertens*. Nov 3 2020;33(11):987-989. doi:10.1093/ajh/hpaa112
18. Liu X, Liu X, Huang W, et al. Evening -versus morning- dosing therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(5):427-40. doi:10.1159/000368456
19. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest*. May 2018;48(5):e12909. doi:10.1111/eci.12909
20. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. Mar 2015;22(2):116-22. doi:10.1053/j.ackd.2014.12.001
21. Thoonkuzhy C, Rahman M. New Insights on Chronotherapy in Hypertension: Is Timing Everything? *Curr Hypertens Rep*. Mar 14 2020;22(4):32. doi:10.1007/s11906-020-1032-x
22. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Nighttime blood pressure in diabetes: better treat it than leave it. *Am J Hypertens*. Mar 2012;25(3):279. doi:10.1038/ajh.2011.236
23. Manfredini R, Fabbian F. A pill at bedtime, and your heart is fine? Bedtime hypertension chronotherapy: An opportune and advantageous inexpensive treatment strategy. *Sleep Med Rev*. Jun 2017;33:1-3. doi:10.1016/j.smrv.2016.08.006
24. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. Mar 2012;25(3):325-34. doi:10.1038/ajh.2011.231
25. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. Mar 2015;49(3):323-34. doi:10.1177/1060028014563535
26. Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure-based inclusion criteria in the Hygia Chronotherapy Trial. Rebuttal to Lemmer and Middeke. *Chronobiol Int*. Aug 2020;37(8):1270-1272. doi:10.1080/07420528.2020.1812898
27. Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, et al. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as corroborated by the Hygia Chronotherapy Trial. Rebuttal to European Society of Hypertension officials. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):771-780. doi:10.1080/07420528.2020.1781351
28. Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as documented by MAPEC and Hygia Chronotherapy outcomes trials. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):731-738. doi:10.1080/07420528.2020.1771354
29. Machado AP. Blood pressure medication should be routinely dosed at bedtime. An internist's critical appraisal of the editorial by Rainhold Kreutz et al. (2020). Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Pressure*. 29(3):135-136. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):767-770. doi:10.1080/07420528.2020.1781358
30. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, Narkiewicz K, Oparil S, Mancia G. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press*. Jun 2020;29(3):135-136. doi:10.1080/08037051.2020.1747696
31. Fernández-Ruiz I. Blood-pressure medication timing matters. *Nat Rev Cardiol*. Jan 2020;17(1):8. doi:10.1038/s41569-019-0306-y
32. Şen S, Kaşkal M, Üresin Y. Chrono-pharmacological effects of antihypertensive drugs. *Eur Heart J*. Apr 21 2020;41(16):1601. doi:10.1093/eurheartj/ehaa213
33. Mathur P, Kadavath S, Marsh JD, Mehta JL. Chronotherapy for hypertension: improvement in patient outcomes with bedtime administration of antihypertensive drugs. *Eur Heart J*. Dec 21 2020;41(48):4577-4579. doi:10.1093/eurheartj/ehz836

34. Guthrie G, Poulter N, Macdonald T, et al. Chronotherapy in hypertension: the devil is in the details. *Eur Heart J*. Apr 21 2020;41(16):1606-1607. doi:10.1093/eurheartj/ehaa265
35. Hermida RC, Fernández JR, Mojón A. Chronotherapy of hypertension, asleep ambulatory blood pressure, and glaucoma. *Eur Heart J*. Apr 21 2020;41(16):1605. doi:10.1093/eurheartj/ehaa215
36. Fernández JR, Mojón A, Hermida RC. Chronotherapy of hypertension: advantages of 48-h ambulatory blood pressure monitoring assessments in MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):739-750. doi:10.1080/07420528.2020.1771355
37. Lemmer B, Middeke M. A commentary on the Spanish hypertension studies MAPEC and HYGIA. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):728-730. doi:10.1080/07420528.2020.1761374
38. Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Comparing the design of the primary-care based Hygia Chronotherapy Trial and the Internet-Based TIME Study. *Eur Heart J*. Apr 21 2020;41(16):1608. doi:10.1093/eurheartj/ehaa276
39. Hermida RC, Fernández JR, Mojón A. Current evidence on the circadian-time-dependent effects of hypertension medications and their combinations in relation to findings of MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):751-758. doi:10.1080/07420528.2020.1771356
40. Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, et al. The Hygia Project and Hygia Chronotherapy Trial: insights of we clinical investigators on the impact of the embedded continuing medical education on primary-care practice and improved patient cardiovascular health. *Chronobiol Int*. May 2020;37(5):759-766. doi:10.1080/07420528.2020.1771357
41. Glasziou P, Doust J. In patients with hypertension, taking all BP-lowering drugs at bedtime vs in the morning reduced CV events. *Ann Intern Med*. Mar 17 2020;172(6):Jc29. doi:10.7326/acpj202003170-029
42. Lemmer B, Middeke M. Insufficient reply by Hermida et al. to the critical comments to the MAPEC and HYGIA studies. *Chronobiol Int*. Aug 2020;37(8):1269. doi:10.1080/07420528.2020.1812901
43. Sánchez-Sánchez C, López-Caballero C, Contreras I, Puerto B, Blazquez-Bermejo Z. Is bedtime treatment appropriate for all hypertensive patients? *Eur Heart J*. Apr 21 2020;41(16):1604. doi:10.1093/eurheartj/ehaa212
44. Dickman M. PURL: Is it better to take that antihypertensive at night? *J Fam Pract*. Sep 2020;69(7):362-364.
45. Hermida RC. Sleep-time ambulatory blood pressure as a prognostic marker of vascular and other risks and therapeutic target for prevention by hypertension chronotherapy: Rationale and design of the Hygia Project. *Chronobiol Int*. 2016;33(7):906-36. doi:10.1080/07420528.2016.1181078
46. Martins BV. *Cronoterapia no Doente Renal Crónico Hipertenso*. Universidade da Beira Interior; 2021. <http://hdl.handle.net/10400.6/11350>
47. Varela ND. *Cronoterapia no tratamento da hipertensão arterial*. Universidade de Coimbra; 2016. <http://hdl.handle.net/10316/47019>
48. Santos LAdQFe. *Cronoterapêutica: uma abordagem no tratamento da hipertensão*. Universidade do Porto; 2012.
49. Fernandes UVM. *O efeito da cronoterapia no risco cardiovascular em doentes hipertensos: uma revisão sistemática*. Universidade do Porto; 2015.
50. Hermida RC. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Effects of Chronotherapy: Rationale and Design of the MAPEC Study. *Chronobiology International*. 2007/01/01 2007;24(4):749-775. doi:10.1080/07420520701535837
51. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. INFLUENCE OF CIRCADIAN TIME OF HYPERTENSION TREATMENT ON CARDIOVASCULAR RISK: RESULTS OF THE MAPEC STUDY. *Chronobiology International*. 2010/10/01 2010;27(8):1629-1651. doi:10.3109/07420528.2010.510230

52. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol Int*. Mar 2013;30(1-2):68-86. doi:10.3109/07420528.2012.702581
53. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. Sep 6 2011;58(11):1165-73. doi:10.1016/j.jacc.2011.04.043
54. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Sleep-time blood pressure: Unique sensitive prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Sleep Medicine Reviews*. 2017/06/01/ 2017;33:17-27. doi:<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.001>
55. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime Dosing of Antihypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(12):2313-2321. doi:10.1681/asn.2011040361
56. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of Time of Day of Blood Pressure–Lowering Treatment on Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1270-1276. doi:10.2337/dc11-0297
57. Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular Risk of Resistant Hypertension: Dependence on Treatment-Time Regimen of Blood Pressure–Lowering Medications. *Chronobiology International*. 2013/03/01 2013;30(1-2):340-352. doi:10.3109/07420528.2012.701455
58. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular Risk of Essential Hypertension: Influence of Class, Number, and Treatment-Time Regimen of Hypertension Medications. *Chronobiology International*. 2013/03/01 2013;30(1-2):315-327. doi:10.3109/07420528.2012.701534
59. Dufey Teso A, Pechère A. [Anti-hypertensive treatment and chronotherapy : when should the pill be taken ?]. *Rev Med Suisse*. Sep 16 2020;16(706):1684-1688. Traitement antihypertenseur et chronothérapie : quand faut-il avaler la pilule ?
60. Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening Dosing of Antihypertensive Therapy to Reduce Cardiovascular Events: A Third Type of Evidence Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(8):561-568. doi:<https://doi.org/10.1111/jch.12354>
61. Wang C, Zhang J, Liu X, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Jan 2013;15(1):48-54. doi:10.1111/jch.12021
62. Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS, et al. Methods of a large prospective, randomised, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010313. doi:10.1136/bmjopen-2015-010313
63. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *The Lancet*. 2022;400(10361):1417-1425. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

