



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Luís António de Quadros Flores e Santos

Cronoterapêutica: uma abordagem no tratamento da hipertensão

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Luís António de Quadros Flores e Santos

Cronoterapêutica: uma abordagem no tratamento da hipertensão

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Terapêutica

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

Revista: Revista Portuguesa de Farmacoterapia

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular “Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante”

Eu, Luís António de Quadros Flores e Santos, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801016, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: _____

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Luís António de Quadros Flores e Santos

Endereço electrónico: laqfs@med.up.pt

Número do Bilhete de Identidade: 13074874

Título da Monografia: Cronoterapêutica: uma abordagem no tratamento da hipertensão

Orientador: António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto: Terapêutica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: _____

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	4
Abreviaturas	5
Introdução	6
Cronobiologia	8
Núcleo supraquiasmático como relógio central	8
Relógios periféricos.....	8
Importância da cronobiologia na patologia humana	9
Hipertensão arterial.....	10
Epidemiologia	10
Definição de HTA	10
Variação circadiana da pressão arterial	11
Cronoterapêutica da HTA.....	12
Fármacos anti-hipertensores.....	13
Outros fármacos	15
Controvérsias.....	16
Conclusões.....	17
Referências Bibliográficas	18
Agradecimentos.....	25
Anexo	26

CRONOTERAPÊUTICA: UMA ABORDAGEM NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

Luís Flores-Santos

aluno do 6º do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Correspondência para:

Luís Flores-Santos

laqfs@med.up.pt

Rua João Ramalho, 171

4200-342 Porto, Portugal

CRONOTERAPÊUTICA: UMA ABORDAGEM NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

RESUMO

Os ritmos circadianos, embora conhecidos desde há muito tempo, só há poucos anos começaram a ter um papel mais relevante no tratamento de patologias. A cronoterapêutica é portanto, uma área em franca expansão no tratamento de patologias crônicas e muito prevalentes, como as doenças cardiovasculares, as neoplasias ou as doenças psiquiátricas.

A pressão arterial tem uma variação circadiana marcada; aumentando abruptamente nas primeiras horas da manhã, mantendo algumas oscilações ao longo do dia, diminuindo ao final da tarde e atingindo o seu mínimo durante o sono nocturno. É sabido que a frequência de eventos cardiovasculares segue um padrão semelhante à curva da pressão arterial. Por isso, a hipertensão arterial é uma patologia na qual pode ser importante a aplicação dos conhecimentos da cronoterapêutica.

Neste artigo faz-se uma revisão dos tratamentos cronoterapêuticos da hipertensão arterial, focando os principais grupos de anti-hipertensores. Todos os grupos de anti-hipertensores, quando tomados antes de deitar, diminuem a proporção de hipertensos *nondipper*. Com esta administração nocturna, alguns fármacos têm maior eficácia e efeito mais prolongado.

Embora não haja evidência que a reversão do perfil *nondipper* para *dipper* melhore o prognóstico cardiovascular, a superioridade da toma de anti-hipertensores antes de deitar tem vindo a mostrar-se cada vez mais relevante, com melhor controlo das pressões arteriais, menos efeitos indesejados, sem aumentar os custos do tratamento. Alguns estudos mostram mesmo repercussões positivas na morbimortalidade cardiovascular.

Palavras-chave: Cronoterapêutica; Hipertensão arterial; Ritmos circadianos; Cronobiologia

Tipologia do artigo: Artigo de Opinião e Debate

CHRONOTHERAPEUTICS: AN APPROACH TO HYPERTENSION MANAGEMENT

ABSTRACT

Circadian rhythms, although known for a long time, only a few years ago emerged as having a useful role in the treatment of pathologies. Chronotherapy is therefore a booming area of investigation in chronic and highly prevalent diseases, such as cardiovascular disease, cancer or psychiatric disorders.

Blood pressure has a marked circadian variation, rising abruptly in the early hours of the morning, exhibiting some fluctuations during the day, decreasing in the late afternoon and reaching its minimum during nighttime sleep. It is known that the frequency of cardiovascular events follows a pattern similar to this blood pressure curve. Therefore, hypertension is a disease where the knowledge of chronotherapeutics can play an important role.

This article presents a review of chronotherapeutic management of hypertension, focusing on major groups of antihypertensive agents. All groups of antihypertensive agents, when taken at bedtime, decrease the proportion of hypertensive nondipper patients. With bedtime schedule, some drugs are even more effective and longer lasting.

Although there is no evidence that the reversal of the nondipper profile improves cardiovascular prognosis, the superiority of taking antihypertensive drugs at evening is becoming increasingly relevant, with better blood pressure control, fewer side effects and no increasing of treatment costs. Some studies even show a positive impact on cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: Chronotherapeutics; Hypertension; Circadian rhythms; Chronobiology

ABREVIATURAS

AAS – ácido acetilsalicílico

ARA – antagonista dos receptores da angiotensina

CV - cardiovascular

HTA – hipertensão arterial

IECA – inibidor da enzima de conversão da angiotensina

MAPA - monitorização ambulatória da pressão arterial

PA – pressão arterial

SCN – núcleo supraquiasmático

INTRODUÇÃO

Desde longa data que se conhecem os ritmos biológicos, tanto em plantas como em animais. Estes ritmos podem ser sazonais, mensais, diários ou mesmo de poucas horas ou minutos. Para o cidadão comum, os ritmos mais evidentes são o de sono/vigília, o do ciclo menstrual ou mesmo das alterações do humor com as estações do ano.¹ Estes ciclos estão profundamente enraizados na cultura humana, subsistindo ainda hoje mitos, por exemplo, acerca de existirem maior número de partos em determinadas fases da lua.²

Os ritmos circadianos são ciclos diários, da fisiologia e do comportamento, que são conduzidos por um oscilador endógeno com um período de cerca (circa) de um dia (diem). Durante o período diurno, predominam os processos fisiológicos catabólicos que facilitam a conexão com o mundo exterior, enquanto que à noite, predominam as funções anabólicas de crescimento, reparação e consolidação.³

Há assim uma ordem temporal interna. Por exemplo, à medida que a noite se aproxima, a nossa temperatura corporal desce e a melatonina é segregada, facilitando o sono. O adormecer é acompanhado pelo aumento da secreção da hormona do crescimento e da prolactina, enquanto que pela madrugada há a activação do eixo adrenocorticotrófico.^{3,4}

Todas estas oscilações fazem com que o nosso corpo se antecipe e se prepare para as exigências físicas e mentais diárias. Aliás, existem modelos experimentais, em que se demonstrou que organismos com ritmos circadianos endógenos, que coincidem melhor com o ciclo luz/escuro, têm vantagens em relação aos organismos com ritmos mais desfasados.⁵

A pressão da sociedade moderna, sempre ligada 24h por dia, 365 dias por ano, contraria a ordem temporal interna, causando um stress circadiano crescente que poderá contribuir para a patofisiologia de doenças crónicas como as doenças cardiovasculares, o cancro e as doenças psiquiátricas.^{3,4,6,7}

Neste artigo, após uma breve introdução aos princípios básicos da cronobiologia, tentarei descrever algumas das contribuições da cronobiologia para o tratamento da hipertensão arterial.

CRONOBIOLOGIA

Núcleo supraquiasmático como relógio central

Nos mamíferos, e nos seres humanos em particular, o principal relógio corporal está localizado no núcleo supraquiasmático (SCN), um conjunto de cerca de 10 mil neurónios, localizados de cada lado da linha média, acima do quiasma óptico.⁴

A destruição deste núcleo – por um tumor, ou experimentalmente, em animais – leva à perda da maioria das manifestações do ritmo circadiano. *In vitro*, os neurónios individuais deste tecido exibem actividade autónoma, com ritmos circadianos ligeiramente diferentes uns dos outros, quando isolados dos neurónios vizinhos. O mecanismo circadiano é, portanto, autónomo em células isoladas, e este relógio é tão poderoso que os ritmos de um único neurónio podem ser registados continuamente durante várias semanas, apenas com ligeiros desvios a cada 24 horas.³

Os neurónios do SCN contêm GABA, que funciona como principal sincronizador, para que o SCN funcione como um todo. Se houver modificação da modulação pelo GABA, ou outros neuromediadores envolvidos nesta sincronização, o relógio central deixa de se comportar como tal.³

A expressão de um ritmo circadiano nos neurónios é determinada geneticamente, havendo uma acumulação e degradação de proteínas reguladoras por mecanismos de feedback, que produzem um ciclo de 24 horas, mantendo esta oscilação indefinidamente.³

O ritmo circadiano do SCN é sincronizado com o dia solar, através de vias de inervação provenientes da retina, ou seja, a luz é importante nesta sincronização.³

Relógios periféricos

É relativamente recente a descoberta de que o mecanismo de feedback, responsável por manter a oscilação circadiana no SCN, também ocorre em células dos tecidos periféricos. Apesar de este ritmo ser autónomo, tal como nos neurónios do SCN, parece ser necessário que exista um sinal

do SCN, relógio central, para que as células se mantenham síncronas. Deste modo, também estes relógios periféricos ficam sincronizados com o dia solar.³

É cada vez mais claro que todo o metabolismo corporal está intimamente ligado e regulado por estes ritmos, como consequência de oscilações diferenciais de expressão de genes, podendo estes constituir cerca de 5 a 10% do transcriptoma.³

Importância da cronobiologia na patologia humana

O facto de haver um controlo circadiano da fisiologia normal permite prever que em caso de patologia haverá também variações circadianas na doença.

O envelhecimento humano parece acompanhar-se de uma perda de precisão do ciclo sono/vigília. Esta desregulação é especialmente pronunciada na Doença de Alzheimer, com repercussões a nível metabólico.³

Episódios de doença cardiovascular, mais discutidas ao longo deste artigo, mostram um pico matinal pronunciado. O risco relativo para o desencadear de um enfarte agudo do miocárdio é 40% mais elevado durante a manhã. As horas imediatamente após o acordar são, portanto, um período crucial para os que sofrem de patologia cardiovascular.^{3, 8}

A agomelatina, um agonista dos receptores da melatonina e antagonista 5HT, é um antidepressor que tem mostrado bons resultados. Entre os vários mecanismos de acção, pensa-se que o efeito antidepressor da agomelatina esteja relacionado com a re-sincronização do ritmo circadiano, perturbado em muitos doentes deprimidos.⁹

Também relativamente ao tratamento de alguns cancros¹⁰, asma¹¹, artrite reumatóide e dor¹² têm sido publicados numerosos estudos com resultados promissores utilizando conhecimentos da cronoterapêutica.

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Epidemiologia

A hipertensão arterial (HTA) continua a ocupar um lugar de destaque tanto nas sociedades ocidentais, como nos países em vias de desenvolvimento, sendo considerado o factor de risco mais importante para doenças cardiovasculares, entre as quais o enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral, principais causas de morte no mundo.^{13,14} Uma diminuição da pressão arterial (PA) diastólica de apenas 5 mmHg é suficiente para diminuir o risco cardiovascular em cerca de 20 a 25% e o risco de acidente vascular cerebral em cerca de 35 a 40%.^{15, 16} Programas nacionais de sensibilização e de motivação para o controlo da HTA reduzem a morte e o número de hospitalizações por doenças cardiovasculares.¹⁷

Em Portugal, a prevalência da hipertensão arterial é cerca de 42%.^{18,19} Do total de hipertensos, 39% tomam regularmente a medicação, mas apenas 11% estão tratados e com valores normais de pressão arterial.¹⁹

A hipertensão arterial em si, raramente provoca sintomas, mas com o passar do tempo causa danos em certos órgãos-alvo, como o coração, cérebro, rim, retina... Esta lesão de órgãos-alvo reflecte-se na morbimortalidade das populações, a partir de níveis de pressão arterial tão baixos como 115/75 mmHg.²⁰

Definição de HTA

Convencionalmente, para definir hipertensão arterial, consideram-se valores de pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg, ou diastólica igual ou superior a 90 mmHg, obtidos em duas medições por consulta, em pelo menos duas consultas espaçadas no tempo. No entanto, as actuais *guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão referem que o diagnóstico de hipertensão arterial se deve basear em múltiplas medições efectuadas ao longo do tempo, sendo que esse período deverá ser tanto mais longo, quanto mais moderado for o valor da PA.²¹

Embora a medição da PA no consultório tenha sido a base para os estudos que estabeleceram a relação entre o aumento da tensão arterial e a morbimortalidade cardiovascular,²⁰ actualmente a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) é o exame que melhor avalia a pressão arterial habitual de determinada pessoa, fornecendo também uma maior exactidão em relação ao prognóstico cardiovascular.²²⁻²⁴

A MAPA permite não só avaliar a média das pressões arteriais ao longo das 24 horas, bem como a sua diminuição nocturna. Indivíduos com uma diminuição atenuada, ou seja, com uma pressão arterial nocturna não inferior a pelo menos 10% da média da tensão arterial diurna, têm um risco aumentado de eventos cardiovasculares.^{25, 26} Estes indivíduos são usualmente designados na literatura médica por *nondippers*. Admite-se que cerca de 50% dos hipertensos são *nondippers*.²⁵

Não existe um consenso acerca dos valores de referência para as PA medidas por MAPA. A Sociedade Europeia de Hipertensão considera um indivíduo hipertenso, se a sua PA média nas 24h for igual ou superior a 125 mmHg para a sistólica e 80 mmHg para a diastólica. No entanto, isto não avalia os *nondipper*. Por isso, a American Heart Association considera HTA se a PA média nas 24h for igual ou superior a 130/80 mmHg, se a PA média com o doente acordado for igual ou superior a 135/85 mmHg ou se a PA média durante o sono for igual ou superior a 120/70 mmHg.^{21, 24}

Variação circadiana da pressão arterial

A pressão arterial, de um indivíduo normal, tem um ritmo circadiano endógeno, atingindo os seus valores mínimos à noite durante o sono. A pressão aumenta abruptamente durante as primeiras horas da manhã, ao acordar, atingindo os seus valores máximos poucas horas depois. Mantém os seus valores diurnos até ao final da tarde, altura em que começa a diminuir.^{3, 21, 24}

Os valores da pressão arterial, principalmente os diurnos, sofrem oscilações influenciadas por factores extrínsecos. Por exemplo, o consumo de álcool e cafeína tendem a aumentar a pressão arterial. A actividade física, o estado emocional da pessoa, a temperatura ambiente e a rotina do ciclo sono/vigília são factores que alteram de forma significativa os valores da pressão arterial.^{24, 27}

O sistema nervoso autónomo simpático é dos que mais interfere na regulação da pressão arterial, estando activo principalmente durante o dia (durante o período de actividade). Os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina atingem os valores de pico durante a manhã, diminuindo ao longo do dia, com os valores mínimos atingidos durante o período nocturno do sono.²⁴

À noite, durante o período de sono, está mais activo o sistema nervoso autónomo parassimpático. De igual modo, a actividade da renina atinge o valor máximo nas últimas horas de sono, sendo o seu valor mínimo atingido durante o início da tarde. Esta actividade da renina determina variações nos níveis da aldosterona, que atingem o máximo durante a manhã, no início da actividade, e os valores mínimos à noite, na hora a que o indivíduo normalmente se deita.²⁴

Os eventos cardiovasculares ocorrem principalmente durante a manhã, havendo numerosos estudos que associam este pico de eventos matinais com o aumento abrupto da pressão arterial.^{8, 28,}

29

Também a mudança da hora para o horário de Verão que ocorre anualmente, parece estar ligada a um aumento da incidência de enfarte agudo do miocárdio, nas semanas seguintes. Este facto pode estar ligado a uma desregulação do ritmo circadiano, embora o papel da privação de sono, também relacionada com esta desregulação, não possa ser menosprezado.³⁰

A agregação plaquetária³¹ e a coagulabilidade sanguínea^{32, 33} também estão aumentadas durante as primeiras horas da manhã, em simultâneo com uma atenuação da vasodilatação mediada pelo endotélio,³⁴ contribuindo assim para este aumento da incidência de eventos cardiovasculares.³⁵

Cronoterapêutica da HTA

A cronoterapêutica visa melhorar a eficácia terapêutica e minorar os efeitos indesejados, adequando a administração de fármacos, em função das variações da farmacocinética e farmacodinâmica circadiárias, às oscilações rítmicas fisiológicas ou de expressão das doenças. Para isso, alteram-se os tempos de administração ou altera-se a forma de libertação dos fármacos.³⁶

Dada a variação circadiana da PA, e a sua repercussão no número de eventos cardiovasculares, é plausível a utilização da cronoterapêutica para melhor controlo da hipertensão.

Actualmente, a maioria dos doentes hipertensos toma os medicamentos de manhã.^{25, 37}

Fármacos anti-hipertensores

Os bloqueadores beta, tal como esperado pela fisiopatologia da hipertensão, diminuem a pressão arterial mais eficazmente durante o dia, quando o sistema nervoso autónomo simpático está mais activo, do que durante o período nocturno.³⁸

O nebivolol na dose de 5mg foi testado comparando a administração matinal com a nocturna. Embora a média de redução da pressão arterial não tenha diferido entre os dois grupos, no grupo da toma matinal, a diminuição da PA diurna foi muito mais marcada, duplicando a prevalência de *nondippers*. A toma antes de deitar, não alterou a prevalência inicial de *nondippers*. Os autores concluem que a toma ao deitar é melhor, pois tem o mesmo nível de redução de PA nas 24h e não altera o perfil *dipper* dos hipertensos.³⁹

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) foram mais extensivamente estudados no que concerne à administração matinal versus nocturna. Embora a maioria destes estudos tenha amostras pequenas, alguns deles mostraram um aumento do efeito anti-hipertensor com a toma nocturna. O ramipril e o spirapril foram estudados em ensaios com maior número de pacientes. Em ambos, a PA média foi menor com a administração nocturna, sem grandes diferenças na PA diurna. A proporção de doentes com PA controlada, comparando a toma matinal com a toma nocturna, aumentou de 43% para 65% para o ramipril e de 23% para 59% para o spirapril.^{38, 40}

Estudos idênticos foram efectuados com os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA), valsartan,^{41, 42} olmesartan⁴³ e telmisartan⁴⁴. Não houve diferenças significativas na PA média das 24h quando se compararam os diferentes horários de administração. Contudo, a maioria dos pacientes que faziam a toma nocturna, revertiam para perfis *dipper*. Numa amostra de hipertensos

nondipper, mostrou-se que, com esta toma, se reduzia a albumina excretada na urina, uma avaliação do estado de lesão renal.⁴²

Os efeitos da variação do horário de administração dos fármacos, também foram estudados para os bloqueadores dos canais de cálcio. Os derivados da dihidropiridina parecem reduzir a PA homoganeamente ao longo das 24h, independentemente da hora de administração. No entanto, a toma nocturna tem tendência a normalizar o perfil *dipper*.³⁸

Um estudo com nifedipina de libertação prolongada (nifedipina GITS - *gastrointestinal therapeutic system*) mostrou uma maior diminuição da PA média nas 24h com a administração ao deitar. Também o aumento abrupto da PA matinal foi atenuado com esta toma. A incidência de edemas foi menor no grupo com toma nocturna.^{38, 45}

À semelhança da nifedipina GITS, outros fármacos com sistemas de libertação controlada foram desenvolvidos, tentando adaptar a sua farmacodinâmica à curva de variação da PA. Um desses fármacos, o COER-verapamil (*controlled-onset extended-release* verapamil) mostrou um bom controlo da PA durante o período da manhã, sem diminuir excessivamente a PA nocturna, com um bom perfil de segurança, quando tomado antes de deitar. Para verificar se estes bons resultados se reflectiam na morbimortalidade cardiovascular, desenhou-se o estudo CONVINCENCE, que comparou a toma deste fármaco ao deitar com a toma combinada de atenolol e hidroclorotiazida ao acordar. Neste estudo não se encontraram diferenças tanto no controlo da PA como na morbimortalidade cardiovascular entre os dois grupos. No entanto, o estudo acabou mais cedo que o previsto por falta de financiamento.⁴⁶

O estudo MAPEC é o primeiro grande estudo (2156 hipertensos) que tenta provar que a administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor ao deitar, melhora o controlo da PA e o risco cardiovascular, quando comparada com a toma única matinal de anti-hipertensores. Não houve grandes diferenças entre as PA médias entre os dois grupos, excepto na PA nocturna que foi menor

no grupo que tomava pelo menos um anti-hipertensor à noite. No grupo da toma matinal, a proporção de *nondippers* era significativamente maior (61,6% vs 34,4%) e havia menor prevalência de PA controlada pelos critérios aplicáveis à MAPA (53% vs 62%). Talvez o resultado mais surpreendente deste estudo tenha sido que, no final de 5 anos e 6 meses de seguimento, o grupo que tomava pelo menos um anti-hipertensor ao deitar teve menos de metade do risco relativo de eventos cardiovasculares (0,39 com intervalo de confiança de 0,29 a 0,51) e de cerca de um terço relativamente ao risco relativo de eventos cardiovasculares major (0,33 com intervalo de confiança de 0,19 a 0,55).⁴⁷

A esmagadora maioria dos estudos atrás citados foram conduzidos com populações de doentes ocidentais ou orientais. É sabido que os indivíduos de origem africana têm particularidades em relação ao controlo e tratamento da HTA, com HTA mais severa e de mais difícil controlo. Também nesta população se demonstraram bons resultados, melhorando o controlo da PA com a toma nocturna de pelo menos um fármaco anti-hipertensor.⁴⁸

Outros fármacos

O ácido acetilsalicílico (AAS), na dose de 100mg, é utilizado na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares, em indivíduos de elevado risco. A sua eficácia está directamente relacionada com a sua capacidade de anti-agregação plaquetária. A toma do AAS de manhã, como é seguido pela maioria dos doentes, não parece alterar a PA. No entanto, a toma nocturna mostrou diminuir a PA consideravelmente não só em hipertensos,⁴⁹ como também em indivíduos com PA normal elevada,⁵⁰ parecendo que isto se deve a um mecanismo de inactivação da renina.⁵¹

A eficácia da trombólise com estreptoquinase está diminuída durante a manhã, havendo maior taxa de sucesso com a trombólise realizada durante as horas de final da tarde e noite.⁵²

As estatinas, em particular a sinvastatina, têm uma eficácia ligeiramente superior quando administradas à noite.⁵³

Controvérsias

Vários são os estudos que tentaram demonstrar que a HTA nocturna se associava a um maior risco cardiovascular.^{22, 26, 54, 55}

O facto da maioria dos hipertensos tomar os medicamentos de manhã, poderá explicar que a proporção de *nondippers* seja maior nos indivíduos tratados. No entanto, quando se estudam as características dos *nondipper* verifica-se que são indivíduos tendencialmente mais velhos, têm mais factores de risco cardiovascular, como obesidade e diabetes e são portadores de doenças cardiovasculares ou renais com maior frequência.²⁵ Portanto, fica a dúvida se o perfil *nondipper* será, em si mesmo, um factor independente de risco cardiovascular ou se apenas se associa mais fortemente a factores de maior risco cardiovascular.⁵⁶

De facto, não existe evidência conclusiva da reversão do risco cardiovascular associado à reversão do perfil *nondipper*.⁵⁵

Um artigo recente tentou relacionar o aumento da PA matinal com a mortalidade e os perfis *dipper* e *nondipper*. Ao contrário do esperado em relação ao resultado de outros estudos,⁵⁷ os pacientes *nondipper* com variações da PA matinal superiores a 12 mmHg tiveram menor mortalidade.⁵⁸

É necessário avaliar o risco de hipotensão postural e de hipotensões durante o período nocturno, que se poderão reflectir eventualmente na morbimortalidade por quedas ou demência de origem vascular.

CONCLUSÕES

Embora não exista evidência conclusiva sobre a superioridade da toma de anti-hipertensores antes de deitar, esta tem vindo a aumentar. Faltam, talvez, mais alguns ensaios de grande dimensão que mostrem a segurança desta administração, nomeadamente que comparem o risco de hipotensão.

O uso da MAPA será cada vez mais importante e, provavelmente, daqui por poucos anos, será obrigatório para diagnosticar e monitorizar o tratamento da HTA.^{59,60}

No entanto, actualmente, a MAPA não é um método que esteja ao alcance de qualquer médico ou paciente e é bastante mais dispendiosa, complexa e desconfortável para o doente que a simples medição da PA no consultório. Entre tentativas de arranjar aparelhos menos dispendiosos e menos desconfortáveis, há autores que tentam arranjar alternativas à medição clássica da PA no consultório, que se correlacionem melhor com a MAPA. Por exemplo, a medição da PA no consultório, de 5 em 5 minutos, durante 30 minutos com o paciente sozinho numa sala.⁶¹ Há, também, autores que afirmam que o custo-efectividade da MAPA é bastante superior à da medição no consultório.⁶²

Se de facto a reversão do perfil *nondipper* para *dipper* tiver valor prognóstico, só avaliando todos os pacientes com MAPA poderemos adaptar melhor a terapêutica para cada indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eastwood MR, Whitton JL, Kramer PM, Peter AM. Infradian Rhythms: A Comparison of Affective Disorders and Normal Persons. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 March 1, 1985;42(3):295-9.
2. Arliss JM, Kaplan EN, Galvin SL. The effect of the lunar cycle on frequency of births and birth complications. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1462-4.
3. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. [Article]. 2003;4(8):649-61.
4. Hastings M. The brain, circadian rhythms, and clock genes. *BMJ*. 1998 December 19, 1998;317(7174):1704-7.
5. Ouyang Y, Andersson CR, Kondo T, Golden SS, Johnson CH. Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998 July 21, 1998;95(15):8660-4.
6. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2010;12(5):459-72.
7. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 October 26, 2010;107(43):18664-9.
8. Cohen MD, Rohtla BS, Lavery BS, Muller MD, Mittleman MD. Meta-Analysis of the Morning Excess of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *The American journal of cardiology*. 1997;79(11):1512-6.
9. Gorwood P. Review: Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *Journal of Psychopharmacology*. 2010 August 1, 2010;24(2 suppl):15-9.
10. Lévi F. Chronotherapeutics: The Relevance of Timing in Cancer Therapy. *Cancer Causes and Control*. 2006;17(4):611-21.

11. Holimon TD, Chafin CC, Self TH. Nocturnal Asthma Uncontrolled by Inhaled Corticosteroids: Theophylline or Long-Acting [beta]2 Agonists? *Drugs*. 2001;61(3):391-418.
12. Bruguerolle B, Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(9-10):883-95.
13. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
14. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
15. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Hebert P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease : Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet*. 1990;335(8693):827-38.
16. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease : Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
17. Campbell NRC, Brant R, Johansen H, Walker RL, Wielgosz A, Onysko J, et al. Increases in Antihypertensive Prescriptions and Reductions in Cardiovascular Events in Canada. *Hypertension*. 2009 February 1, 2009;53(2):128-34.
18. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Metabolic syndrome in Portugal: Prevalence and implications for cardiovascular risk - Results from the VALSIM Study [107]. *Síndrome metabólica em Portugal: Prevalência e implicações no risco cardiovascular - Resultados do estudo VALSIM [107]*. 2008;27(12):1495-529.
19. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: The PAP study. *J Hypertens*. 2005;23(9):1661-6.

20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2007;28(12):1462-536.
22. Mesquita-Bastos J, Bertoquini S, Polonia J. Cardiovascular prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in a Portuguese hypertensive population followed up for 8.2 years. *Blood Press Monit*. 2010 Oct;15(5):240-6.
23. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777-83.
24. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(9-10):904-22.
25. de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Mar;53(3):466-72.
26. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *The Lancet*. 2007;370(9594):1219-29.
27. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006;47(2):155-61.
28. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *American Journal of Cardiology*. 1992;70(1):65-8.

29. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *The American journal of cardiology*. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Jun 1;79(11):1512-6.
30. Janszky I, Ljung R. Shifts to and from daylight saving time and incidence of myocardial infarction. *N Engl J Med*. [Letter Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Oct 30;359(18):1966-8.
31. Undar L, Turkyay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Annals of Medicine*. 1989;21(6):429-33.
32. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart ACW, Aber VR, et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *American Journal of Cardiology*. 1988;62(9):635-7.
33. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning Hypercoagulability and Hypofibrinolysis : Diurnal Variations in Circulating Activated Factor VII, Prothrombin Fragment F1+2, and Plasmin–Plasmin Inhibitor Complex. *Circulation*. 1997 July 1, 1997;96(1):19-21.
34. Otto ME, Svatikova A, Barretto RBdM, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early Morning Attenuation of Endothelial Function in Healthy Humans. *Circulation*. 2004 June 1, 2004;109(21):2507-10.
35. Feng DL, Tofler GH. Diurnal physiologic processes and circadian variation of acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Risk*. 1995;2(6):494-8.
36. Smolensky MH, Peppas NA. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(9-10):828-51.
37. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic Influence of Office and Ambulatory Blood Pressures in Resistant Hypertension. *Arch Intern Med*. 2008 November 24, 2008;168(21):2340-6.

38. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* [Review]. 2010 Aug;15(4):173-80.
39. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Rodríguez M, Chayán L, López JE. Administration time-dependent effects of nebivolol on the diurnal/nocturnal blood pressure ratio in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2006;24(SUPPL. 4).
40. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy With the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Essential Hypertension: Improved Blood Pressure Control With Bedtime Dosing. *Hypertension.* 2009 July 1, 2009;54(1):40-6.
41. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2003;42(3):283-90.
42. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelo M, Mojón A, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens.* 2005;23(10):1913-22.
43. Hermida RC, Ayala DE, Chayán L, Mojón A, Fernández JR. Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients. *Chronobiol Int.* 2009;26(1):61-79.
44. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension.* 2007;50(4):715-22.
45. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Chronotherapy With Nifedipine GITS in Hypertensive Patients: Improved Efficacy and Safety With Bedtime Dosing. *Am J Hypertens.* 2008;21(8):948-54.
46. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2003 April 23, 2003;289(16):2073-82.

47. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Sep;27(8):1629-51.
48. Okeahialam B, Ohihoin E, Ajuluchukwu J. Chronotherapy in Nigerian hypertensives. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2011 April 1, 2011;5(2):113-8.
49. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE. Aspirin Administered at Bedtime, But Not on Awakening, Has an Effect on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005 September 20, 2005;46(6):975-83.
50. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *American Journal Of Hypertension.* 2009;22(8):896-903.
51. Snoep JD, Hovens MMC, Pasha SM, Frolich M, Pijl H, Tamsma JT, et al. Time-Dependent Effects of Low-Dose Aspirin on Plasma Renin Activity, Aldosterone, Cortisol, and Catecholamines. *Hypertension.* 2009 November 1, 2009;54(5):1136-42.
52. Goldhammer E, Kharash L, Abinader EG. Circadian fluctuations in the efficacy of thrombolysis with streptokinase. *Postgraduate Medical Journal.* 1999 November 1, 1999;75(889):667-71.
53. Lund TM, Torsvik H, Falch D, Christophersen Bj, Skårdal R, Gullestad L. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology.* 2002;90(7):784-6.
54. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Oct;28(10):2036-45.

55. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. [Meta-Analysis Review]. 2011 Jan;57(1):3-10.
56. Almirall J, Martinez-Ocana JC, Comas L. Timing of antihypertensive therapy and circadian blood pressure pattern. *Hypertension*. [Comment Letter]. 2009 Jun;53(6):e41; author reply e2.
57. Polonia J, Carvalho N, Barbosa L, Silva JA. Blood pressure on arising, morning blood pressure surge and blood pressure variability in white coat hypertensives and in matched normotensives and sustained hypertensives. *Rev Port Cardiol*. [Comparative Study]. 2006 Jul-Aug;25(7-8):693-704.
58. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. The Morning Blood Pressure Surge and All-Cause Mortality in Patients Referred for Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2011.
59. Zaninelli A, Parati G, Cricelli C, Bignamini AA, Modesti PA, Pamparana F, et al. Office and 24-h ambulatory blood pressure control by treatment in general practice: the 'Monitoraggio della pressione ARteriosa nella medicina TErritoriale' study. *J Hypertens*. 2010;28(5):910-7 10.1097/HJH.0b013e32833778cc.
60. O'Brien E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation. *Journal of Internal Medicine*. 2011:no-no.
61. van der Wel MC, Buunk IE, van Weel C, Thien TABM, Bakx JC. A Novel Approach to Office Blood Pressure Measurement: 30-Minute Office Blood Pressure vs Daytime Ambulatory Blood Pressure. *Ann Fam Med*. 2011 March 1, 2011;9(2):128-35.
62. Rodriguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, Garcia-Jimenez A, Hidalgo-Vega A, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, et al. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Pressure*. 2006;15(1):27-36.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor António Albino Teixeira, orientador deste trabalho, pela sua extraordinária paciência e enorme disponibilidade demonstrada.

ANEXO

Normas de Apresentação de Artigos à Revista Portuguesa de Farmacoterapia

Director

José Aranda da Silva

Redacção

Sérgio Vilão (coordenador)

Sónia Pereira

Célia Figueiredo

Graça Gonçalves

Comissão Científica

Professora Doutora Ana Paula Martins

Professora Doutora Alda Mariano

Professor Doutor Américo Figueiredo

Professor Doutor António Albino Teixeira

Professor Doutor António Barros Veloso

Professor Doutor Francisco Batel Marques

Professora Doutora Beatriz Lima

Professor Doutor Bruno Sepodes

Professora Doutora Esperança Sevene

Mestre António Faria Vaz

Professor Doutor Carlos Fontes Ribeiro

Professor Doutor Carlos Gouveia Pinto

Professor Doutor Hélder Mota Filipe

Dr. João Oliveira

Professor Doutor Jorge Gonçalves

Professor Doutor José Cabrita

Professor Doutor José Guimarães Morais

Professor Doutor Fernando Leal da Costa

Dr. Luís Caldeira

Professora Doutora Maria Eugénia Pereira

Professor Doutor Manuel Caneira

Professora Doutora Mara Guerreiro

Professora Doutora Margarida Caramona

Professor Doutor Miguel Gouveia

Professor Doutor Miguel Oliveira e Silva

Professor Doutor Patrício Soares da Silva

Professora Doutora Paula Fresco

Professor Doutor Rui Sarmento e Castro

Dr. Sam Patel

Professor Doutor José Sousa Lobo

Professora Doutora Tânia Sítói

Professora Doutora Teresa Schwalbach

Professor Doutor Vasco de Jesus Maria

Secretariado

Ana Narciso

Revisão

Fernando Ramalho

Director Comercial

Manuel Guedes da Silva

Administração, Direcção, Redacção, Secretariado, Publicidade, Propriedade e Assinaturas

Formifarma, Lda. - Rua Luiz Marques, Lote 8

Alto dos Gaios 2765-448 Estoril

Tel. 21 465 90 87 Fax 21 465 90 90

e-mail: revista@farmacoterapia@formifarma.pt

Produção Gráfica

Boa Disposição

Propriedade

Formifarma, Lda.

Impressão e Acabamento

Loures Gráfica

Tiragem

5 000 exemplares

Periodicidade

Trimestral

Preços

Assinatura anual € 50 (4 números)

Avulso € 12,50

Depósito Legal

ISSN

1647-354X

Proibida a reprodução mesmo parcial de artigos e ilustrações sem prévia autorização da FORMIFARMA.

Exceptua-se a citação ou transcrição de pequenos excertos desde que se faça menção da fonte.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos de investigação fundamental, investigação clínica, farmacologia, farmacoterapia, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacocinética e biodisponibilidade, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas.

As normas para elaboração, preparação e envio de artigos, bem como indicações sobre o seu tratamento editorial, são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e serão enviadas aos autores a pedido. Recomenda-se a consulta cuidadosa das «Normas para apresentação de artigos da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*» publicadas no número zero da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*.

A revista publica artigos nas seguintes secções:

Editorial

Da iniciativa do Director.

Artigos Originais

Artigos de investigação. Não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias).

Artigos Breves

Textos de pequena dimensão (estudos ou relatos). Não deverão ultrapassar as 5000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até quatro ilustrações (quadros, figuras ou fotografias).

Artigos de Revisão

Estudos de revisão bibliográfica e trabalhos de síntese ou actualização. Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Formação

Relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação pré- e pós-graduada. Não deverão ultrapassar as 6000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até seis ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Opinião e Debate

Textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a farmacoterapia. Não deverão ultrapassar as 4000 palavras em texto dactilografado a dois espaços.

Documentos

Declarações, recomendações ou outros docu-

mentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a farmacoterapia.

Cartas ao Director

Comentários a artigos publicados previamente na revista. Não deverão ultrapassar as 1000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas apenas uma ilustração (quadro, figura ou fotografia).

Outras secções

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* poderá publicar outras secções da iniciativa dos editores. Algumas das secções actualmente em publicação incluem:

A - Destaques: Secção que tem como objectivo a divulgação de trabalhos e temas de revisão através da publicação de conjuntos de artigos referentes a um mesmo tema.

B - Políticas de Saúde e do Medicamento: Nesta secção comentam-se as iniciativas políticas e legislativas no âmbito da revista.

C - Leituras Recomendadas: O objectivo da secção é proporcionar uma leitura comentada de artigos, livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual e relevante em termos farmacoterapêuticos. Não deverá ultrapassar as 1300 palavras em texto dactilografado a dois espaços.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expendidas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, na totalidade ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das «normas de Vancouver», cuja última revisão está traduzida para português e publicada na revista (Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas. *Rev Port Farmacoter* 2009;1:53-57). Recomenda-se também aos autores a sua leitura atenta.

As opiniões expressas na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* não exprimem necessariamente a opinião da revista ou da Formifarma, Lda.- Consultoria na área da Saúde e do Medicamento.

Normas de Apresentação de Artigos à Revista Portuguesa de Farmacoterapia

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA PORTUGUESA DE FARMACOTERAPIA

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* é propriedade da Formifarma, Lda. – Consultoria da Área da Saúde e do Medicamento.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos originais, nas áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas. São também aceites destaques temáticos, notas bibliográficas e cartas ao Director. Todos os artigos deverão ser redigidos em português, podendo ser aceites textos em inglês.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das normas de Vancouver, cuja última revisão publicada se encontra no sítio Internet do International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/>)¹. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta. Estas normas são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, considerando-se em vigor a última versão publicada.

Este documento pode ser copiado ou reimpresso sem autorização.

Política Editorial Autoria

Todos aqueles que são nomeados como autores têm que cumprir os três requisitos recomendados pelo ICJME para definição de autoria e todos os que cumpram estes requisitos devem ser nomeados como autores; estes requisitos são válidos para todas as publicações que distinguem os autores dos artigos de outros contribuidores:

1. Contribuir substancialmente para a concepção e delimitação, recolha de dados ou análise e interpretação dos dados;
2. Participar na redacção ou revisão crítica do artigo no que respeita a conteúdo intelectual importante;
3. Rever a versão final do manuscrito e aprovar a sua publicação.

Outras pessoas que possam ter contribuído para o trabalho, mas não preencham os critérios de autoria, devem ser mencionadas nos agradecimentos. Não se incluem aqui pessoas ou entidades que tenham contribuído exclusivamente com o financiamento do trabalho.

Conflito de interesses

Considera-se que existe um conflito de interesses quando um autor (ou a sua instituição), o revisor ou o editor tem relações pessoais ou financeiras que podem influenciar as suas acções. Este tipo de relações nem sempre representa conflito de interesses, no entanto, o potencial para conflito de interesses pode existir independentemente do autor acreditar ou não que esta relação afecta o seu julgamento científico. De modo a manter a transparência no processo de publicação, todos os envolvidos na publicação de artigos (autores, revisores e editores) são convidados a declarar potenciais conflitos de interesses.

Organização Científica dos Artigos

Os artigos submetidos para publicação na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ser preparados de acordo com os Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas médicas, redigidos pela ICMJE e os documentos incluídos na rede Enhancing the Quality and Transparency of Health Research – EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>)².

A revista publica artigos da iniciativa dos autores e dos editores. Os artigos da iniciativa dos autores podem ser: estudos originais, artigos breves, artigos de revisão, artigos de opinião e debate e as cartas aos editores. Os editoriais, documentos, destaque, artigos das secções Formação, Política da Saúde e do Medicamento e Leitura Recomendada são da iniciativa dos editores, embora possam ser aceites submissões da iniciativa dos autores. Qualquer artigo da iniciativa dos autores e os artigos solicitados pelos editores são sujeitos a um processo de revisão por pares. Nesta secção apresentam-se os elementos que são comuns a todas as tipologias de artigo e uma descrição dessas diferentes tipologias.

Elementos Comuns a Todas as Tipologias de Artigo

Todos os artigos apresentados à *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ter um título, a descrição dos Autores, um corpo de texto e referências bibliográficas. Na maioria das tipologias será necessário um resumo. No caso de existirem pessoas que tenham feito contributos importantes para o artigo mas que não cumpram os critérios de autoria poderá ser incluída uma secção denominada Agradecimentos que será colocada a seguir às referências bibliográficas. Em determinadas tipologias de artigos poderão ser incluídas ilustrações no corpo de texto.

O artigo terá que ter um título e um resumo em português e em inglês. Os resumos deverão ser seguidos por palavras-chave (no máximo seis).

As Referências Bibliográficas devem seguir o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver)³.

Editorial

Da iniciativa do Conselho Editorial ou do Director da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. Não deverão ultrapassar 1200 palavras nem mais do que 15 referências. Serão admitidas até duas ilustrações (quadros ou figuras).

Artigos de Investigação Originais

- **Conteúdo:** Consistem em artigos de investigação no âmbito das áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos. Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos. Os autores são encorajados a seguir as normas STROBE⁴ para estudos observacionais, CONSORT⁵ para ensaios clínicos, as normas STARD⁶ para estudos de acuidade diagnóstica, as normas COREQ⁷ para estudos qualitativos, as normas SQUIRE⁸ para estudos de avaliação de qualidade.

- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras).

- **Estrutura:** Deve incluir um título, um resumo e no máximo seis palavras-chave. O corpo do artigo deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre o tema e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados no final da introdução. Os Métodos deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, técnicas e aparelhos utilizados. Deve ser indicada a metodologia estatística. Os Resultados deverão ser apresentados de forma clara usando texto e ilustrações (figuras ou quadros). A Discussão deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores e ser comentadas as limitações ou os vieses importantes do estudo. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados. As conclusões do estudo devem ser apresentadas nos últimos parágrafos da discussão.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objectivos, Tipo de Estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões. Encorajamos os investigadores a registar prospectivamente os ensaios clínicos num registo público de ensaios. Os ensaios clínicos deverão ter o número de registo no final do resumo.

Artigo Breve

- **Conteúdo:** Consistem em textos de pequena dimensão, como por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos, pequenos estudos de séries.

- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 5000 palavras, sendo admitido o número máximo de quatro ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

Artigos de Revisão

- **Conteúdo:** Consistem em estudos de revisão bibliográfica, trabalhos de síntese ou actualização clínica que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica. Os autores são encorajados a seguir as normas PRISMA (previamente chamada QUOROM) para revisões sistemáticas⁹ e MOOSE para meta-análises de estudos observacionais¹⁰. Os autores de artigos de revisão baseada na evidência podem considerar úteis as recomendações publicadas na revista *American Family Physician*¹¹.

- **Dimensão:** Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). O corpo de texto é subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Conclusões. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade. A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados no final da introdução. Os Métodos deverão descrever a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem, nomeadamente, ser indicados o tópico em revisão, definições várias (por exemplo, critérios de diagnóstico), processo utilizado para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados electrónicas ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa, pesquisa manual de bibliografias, contacto com peritos na área para identificação de artigos relevantes) e processos e critérios de selecção dos artigos. Os Resultados devem ser apresentados de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Devem incluir os resultados da pesquisa e elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos). As Conclusões devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objectivos, Fontes de Dados, Métodos de Revisão, Resultados e Con-

clusões. No resumo dos resultados pretende-se a indicação do número e características dos estudos incluídos e excluídos. Podem ser incluídos os achados qualitativos e quantitativos mais relevantes.

Formação

- **Conteúdo:** Consistem em relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde primários.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 6000 palavras, sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.
- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e duas a seis Palavras-chave. Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

Opinião e Debate

- **Conteúdo:** Consistem em textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a medicina geral e familiar.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 4000 palavras, sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.
- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

Documentos

- **Conteúdo:** Consistem em declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam considerados relevantes.
- Podem ser publicados na íntegra ou sob a forma de resumo comentado pelo corpo editorial.

Cartas ao Director

- **Conteúdo:** Consistem em comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes na prática diária. As cartas referentes a artigos só serão aceites até três meses após a publicação do artigo original.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 1000 palavras, sendo admitida uma ilustração (quadro ou figura) e até cinco referências bibliográficas.
- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

Destaque

- **Conteúdo:** Secção que tem como objectivo a divulgação de trabalhos e temas de revisão através da publicação de conjuntos de artigos referentes a um mesmo tema.
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1500 palavras.

- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

Política da Saúde e do Medicamento

- **Conteúdo:** Nesta secção comentam-se as iniciativas políticas e legislativas no âmbito dos temas abrangidos pela revista.
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1500 palavras.
- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

Leituras Recomendadas

- **Conteúdo:** O objectivo da secção é proporcionar o resumo de artigos, destacar alguns livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual (editado nos últimos três meses).
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1300 palavras.
- **Estrutura:** Os textos devem incluir um Título apelativo em estilo jornalístico, a(s) Citação(ões) do(s) artigo(s) que deram origem ao texto, o resumo do estudo (que manterá a estrutura do artigo original), o Comentário e as Referências Bibliográficas.

Organização Formal dos Artigos

Formatação dos ficheiros electrónicos submetidos:
Os artigos devem ser dactilografados em qualquer processador de texto e gravados num dos seguintes formatos: Microsoft Word, RTF ou Open Office. As páginas devem ser numeradas.

Primeira Página

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas dois ou três nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

Segunda Página

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

Terceira Página

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.

3. Seis palavras-chave no máximo ou curtas frases.
4. Indicação da tipologia do artigo (a que secção da revista se destina).

Páginas Seguintes

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página.

Primeira Página a Seguir ao Texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

Primeira Página a Seguir a Referências Bibliográficas

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

Páginas seguintes

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana) e legenda. Gráficos, diagramas, gravuras e fotografias (figuras) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa. Não devem ser utilizados gráficos tridimensionais. As figuras em formato digital devem ser enviadas como ficheiros separados, e não dentro do documento de texto. São aceites os formatos JPEG, TIF e EPS, preferencialmente com uma resolução de 300 pontos por polegada (dpi) ou superior. As figuras em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificadas com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

Normas de Estilo

O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites¹.

1. As maiúsculas devem usar-se apenas nas seguintes situações:
 - a) no título e nas principais secções do trabalho;
 - b) no início do subtítulo (caso exista);
 - c) na primeira palavra de todos os períodos;
 - d) nas palavras principais de capítulos, subcapítulos, secções e subsecções;
 - e) nas palavras dos títulos das figuras e quadros;
 - f) em nomes de escalas e instrumentos de medida;
 - g) em substantivos determinados por numeral ou letra;
 - h) em nomes de cadeiras ou disciplinas académicas.
2. Usar sempre o nome farmacológico. Pode, se justificado, incluir-se o nome comercial em parênteses, após a primeira referência ao fármaco no texto.
3. Escrever por extenso algarismos menores que 11. As excepções são: quando se fazem comparações com números iguais ou superiores a 11, se utilizam unidades de medida, para representar funções matemáticas, quantidades fraccionais, percentagens e razões. Nunca iniciar uma frase com um algarismo.
4. Usar sempre algarismos para designar tempo, data, idade, amostra e população, tamanho, resultados, dosagens, percentagens, graus de temperatura, medidas métricas e pontos numa escala.

5. Por regra, não usar abreviaturas fora de parênteses. As abreviaturas utilizadas pelos sistemas de medidas (por exemplo, kg) são a excepção.
6. Os acrónimos só devem ser utilizados se fazem parte da linguagem corrente (por exemplo, OMS) ou para designar uma sigla ou uma expressão técnica que vai ser utilizada repetidamente (por exemplo, DPOC). Neste caso, o seu uso deve ser apresentado entre parênteses, depois da expressão original, na primeira vez que é utilizado no texto.
7. Devem-se evitar estrangeirismos, sempre que possível.
8. Não usar sublinhados.
9. Usar negrito apenas em títulos.
10. Usar itálico apenas nas seguintes situações: referências bibliográficas, palavras estrangeiras e nomes técnicos das classificações científicas.
11. Os símbolos estatísticos (por exemplo, t, r, M, DP, p) devem ser escritos em itálico, com excepção dos símbolos em grego.
12. A indicação da casa decimal deve fazer-se através de uma vírgula e não de um ponto final.
13. No texto, os números decimais devem ser apresentados apenas com duas casas e com arredondamento, a não ser em casos excepcionais em que tal se justifique.
14. Os operadores aritméticos e lógicos, tais como +, -, =, <, e >, levam espaço antes e depois.

Referências Bibliográficas

As Referências Bibliográficas devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. O numeral da referência deverá ser colocado após a pontuação (ponto, vírgula, etc.). Se após uma frase houver lugar à citação de mais do que uma referência estas deverão ser separadas por vírgulas, excepto se forem sequenciais; nessa circunstância serão separadas por hífen. As referências a documentação legal deverão ser concisas mas, ao mesmo tempo, completas, incluindo informação sobre o tipo de diploma e seu número e data, o local onde foi publicado e as páginas.

Submissão de Artigos à Avaliação Editorial

Os documentos devem ser enviados por correio electrónico para: revistafarmacoterapia@formifarma.pt. Se os ficheiros forem demasiado extensos para serem enviados por correio electrónico deverão ser enviados em suporte físico digital (CD-ROM ou outros) para: Director da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, Rua Luiz Marques Lote 8, Alto dos Gaios, 2765-448 Estoril.

O original do artigo, incluindo ilustrações, deverá ser gravado em suporte electrónico (CD-ROM) ou em ficheiro(s) anexo(s) à mensagem de correio electrónico nos formatos Microsoft Word, RTF ou Open Office (texto, tabelas e diagramas) e JPEG, TIF ou EPS (ilustrações).

O formulário constante do Anexo 1 deverá ser preenchido por cada um dos autores. Além da cópia em formato electrónico, o original deste documento deverá ser sempre enviado por correio postal. O formulário constante do Anexo 2 deverá ser preenchido pelo autor correspondente. Uma declaração de autorização deverá ser assinada por cada pessoa menciona-

da nos agradecimentos (Anexo 3). Tratando-se de um estudo original, a declaração de conduta ética (Anexo 4) deverá ser preenchida pelo autor correspondente. Deverão ser enviadas cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis, bem como a lista de verificação anexa devidamente preenchida (Anexo 5).

Tratamento Editorial

Será considerada como data de recebimento do artigo o dia de recebimento da versão electrónica ou o dia de chegada por correio postal, caso seja anterior.

Após análise da tipologia do artigo, os textos são submetidos a um processo de validação administrativa. Os artigos que não obedeçam à organização científica e à organização formal expostas nestas normas não serão apresentadas ao Conselho Editorial. O processo de devolução será automático. Os textos que estejam de acordo com as normas serão distribuídos a um editor responsável. Esse editor fará uma apreciação sumária e apresentará o artigo em reunião do Conselho Editorial. Artigos que não estejam relacionados com o objecto da revista serão recusados.

Os artigos que estejam de acordo com as normas e que se enquadrem na missão da revista entrarão num processo de revisão por pares. Aos revisores, será pedida a apreciação crítica de artigos submetidos para publicação. Essa avaliação incluirá as seguintes áreas: actualidade, fiabilidade científica, importância clínica e interesse para publicação do texto. De forma a garantir a isenção e imparcialidade na avaliação, os artigos serão enviados aos revisores sem a identificação dos respectivos autores e cada artigo será apreciado por dois ou mais revisores. Caso exista divergência de apreciação entre revisores, os editores poderão convidar um terceiro revisor. A decisão final sobre a publicação será tomada pelos editores com base nos pareceres dos revisores. As diferentes apreciações dos revisores serão sintetizadas pelo editor responsável e comunicadas aos autores. Os autores não terão conhecimento da identidade ou afiliação dos revisores ou do editor responsável. A decisão de publicação pode ser no sentido da recusa, da publicação sem alterações ou da publicação após modificações. Neste último grupo, os artigos, após a realização das modificações propostas, serão reapreciados pelos revisores originais do artigo. Desta reapreciação resultará uma apreciação final por parte do editor responsável e a decisão de recusa ou de publicação sem alterações. Os autores de artigos aprovados para publicação serão informados da data provável de publicação.

Referências bibliográficas

1. International Committee of Medical Journal Editors [página na Internet]. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication [acedido em 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.ICMJE.org>.
2. The EQUATOR Network. Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [página na Internet]. Oxford: Minervation Ltd; [acedido em 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.equator-network.org/>.
3. Patrias, K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling, DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [atualizado em 17/01/2009; acedido 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Abr;61(4):344-9.

5. Moher D, Schulz KF, Altman DG, the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2001 Abr 17;134(8):657-62.

6. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al; the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Clin Chem*. 2003 Jan;49(1):1-6.

7. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007 Dez;19(6):349-57.

8. Davidoff F, Batalden P, Stevens D, Ogrinc G, Mooney S; Standards for Quality Improvement Reporting Excellence Development Group. Publication guidelines for quality improvement studies in health care: Evolution of the SQUIRE Project. *J Gen Intern Med*. 2008 Dez;23(12):2125-30.

9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.

10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*. 2000 Abr 19;283(15):2008-12.

11. Siwek J, Gourelay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002 Jan 15;65(2):251-8.