

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação - Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina 2014/2015

O EFEITO DA CRONOTERAPIA NO RISCO CARDIOVASCULAR EM DOENTES HIPERTENSOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Urânia Venusa Machado Fernandes

Aluna do sexto ano do Mestrado Integrado em Medicina 2014/2015

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira número 228, 4050-313, Porto, Portugal

mim09172@icbas.up.pt

Orientadora:

Dra. Filomena Oliveira

Assistente Hospitalar Graduada em Cardiologia

Centro Hospitalar do Porto – Hospital Geral de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Co-Orientador:

Professor Rui Magalhães

Professor Auxiliar do Departamento de Estudo de Populações

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira número 228, 4050-313, Porto, Portugal

Porto, junho de 2015

Índice

Resumo	4
<i>Abstract</i>	5
Abreviaturas	6
Introdução.....	7
Metodologia	10
Resultados.....	11
Discussão	15
Conclusão.....	20
Bibliografia.....	21
Anexos	32

Índice de ilustrações e tabelas

Ilustração 1. Padrão circadiano da pressão arterial num hipertenso não tratado	8
Ilustração 2. Fluxograma PRISMA de seleção dos artigos	11
Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte I).....	33
Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte II)	34
Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte III)	35
Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte IV).....	36
Tabela II. Resultados dos estudos incluídos (parte I)	37
Tabela II. Resultados dos estudos incluídos (parte II).....	38
Tabela III. Qualidade dos estudos incluídos	39
Tabela IV. Marcadores de lesão renal dos estudos incluídos.	40
Tabela V. Marcadores de lesão cardiovascular dos estudos incluídos.	41
Tabela VI. Controlo tensional dos estudos incluídos.....	42

Resumo

Introdução: A cronoterapia da hipertensão arterial consiste na instituição de anti-hipertensores de acordo com o ritmo circadiano da pressão arterial, de forma a controlar a pressão arterial durante as 24 horas, respeitar a descida noturna e evitar o pico matinal. A cronoterapia recorre a tecnologias farmacológicas ou à administração vespertina de anti-hipertensores convencionais. Diversos estudos demonstram que, comparativamente à administração matinal, a instituição de anti-hipertensores à noite é segura, diminui significativamente a média da pressão arterial noturna e aumenta a taxa de doentes *dippers*. No entanto, se a cronoterapia reduz significativamente o risco cardiovascular é um assunto controverso.

Objetivos: Esta revisão teve como objetivo principal analisar ensaios clínicos randomizados, controlados e publicados entre 2000 e 2014 que comparassem o efeito do mesmo anti-hipertensor administrado em diferentes alturas do dia na incidência de eventos cardiovasculares ou nos marcadores de lesão de órgãos-alvo.

Resultados: Os doze estudos incluídos indicam que a cronoterapia diminui a pressão arterial noturna e a prevalência do padrão *nondipping*, sem perder a eficácia anti-hipertensora durante o dia. No entanto, apenas um estudo demonstrou que a administração ao deitar de um ou mais anti-hipertensores permite uma redução significativa de eventos cardiovasculares. Por outro lado, cinco ensaios com reduzido tamanho amostral sugerem uma maior proteção dos órgãos-alvo.

Conclusão: Há evidência de que a cronoterapia permite um controlo tensional adequado, mas poucos estudos demonstram uma maior redução do risco cardiovascular comparativamente ao tratamento convencional. São necessários ensaios clínicos de grande escala, randomizados, controlados e duplamente cegos que confirmem esta hipótese que poderá proporcionar grandes benefícios para a prática clínica.

Palavras-chave: Cronoterapia, Administração ao deitar, Hipertensão Arterial, Risco Cardiovascular, Eventos Cardiovasculares, Lesão de órgãos-alvo.

Abstract

Introduction: Chronotherapy of hypertension comprises administering antihypertensive medications according to the circadian rhythm of blood pressure, in order to control blood pressure over the 24 hours, respecting nocturnal dipping and preventing morning surge. Chronotherapy uses pharmacological technology or night administration of conventional antihypertensive medications. Several studies describe that night administration of antihypertensive medications is safe, decreases the mean nocturnal blood pressure and increase the rate of dipper patients more significantly comparing with morning administration. However, that chronotherapy significantly reduces the cardiovascular risk is controversial.

Objectives: This review aimed to analyze randomized controlled trials published between 2000 and 2014 that compared the effect of antihypertensive medications administered at different times of the day on the incidence of cardiovascular events or in target organ damage markers.

Results: The 12 studies included indicated that chronotherapy reduces nocturnal blood pressure and the prevalence of nondipping pattern, without losing the antihypertensive efficacy during the day. However, only one study has shown that administration of one or more antihypertensive medications at night provides a significant reduction of cardiovascular events. On the other hand, five small trials suggested a greater protection of target organs.

Conclusion: There is evidence that chronotherapy allows good control of blood pressure and some studies show greater reduction of cardiovascular risk when compared with conventional treatment. Nevertheless, large-scale, randomized, controlled and double-blinded clinical trials are needed to confirm this hypothesis.

Keywords: Chronotherapy, Bedtime Administration, Hypertension, Cardiovascular Risk Cardiovascular Events, Target Organ Damage.

Abreviaturas

- AM – Administração Matinal
- AN – Administração Noturna
- ARA II – Antagonista dos Recetores da Angiotensina II
- AVC– Acidente Vascular Cerebral
- BA – Bloqueador Alfa
- BB – Beta Bloqueador
- BCC – Bloqueador de Canais de Cálcio
- BNP – Péptido Natriurético do tipo B
- E/A – Relação E/A do fluxo *Doppler* transmitral
- EAM – Enfarte agudo do miocárdio
- EC – Ensaio Clínico
- FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
- HTA – Hipertensão Arterial
- HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda
- IC – Insuficiência Cardíaca
- IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
- LOA – Lesão de Órgãos-alvo
- MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
- MVE – Massa Ventricular Esquerda
- PA – Pressão Arterial
- SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- SV1+RV5 – Índice de *Sokolov-Lyon*

Introdução

A hipertensão arterial (HTA) consiste em valores de pressão arterial (PA) sistólica/diastólica iguais ou superiores a 140/90 mm Hg, respetivamente, em duas ou mais avaliações de consultório ou uma PA ambulatória igual ou superior a 135/85 mm Hg durante o dia, 120/70 mm Hg durante a noite ou 130/80 mm Hg nas 24 horas.¹

A HTA é o fator de risco cardiovascular mais prevalente na população portuguesa (42%). Apesar de o seu diagnóstico ser simples, deve obedecer a um processo criterioso e rigoroso de avaliação e classificação.² Um estudo realizado em Portugal em 2005 concluiu que uma proporção importante de doentes hipertensos tratados com fármacos administrados de manhã e considerados controlados no consultório mantinham valores anormalmente elevados de PA ambulatória.³ Outro estudo realizado em 2007 revelou que entre os hipertensos portugueses só 46,1% sabiam ser hipertensos, 39% tomavam medicação anti-hipertensora e apenas 11,2% estavam controlados.⁴ Estes dados demonstram a elevada prevalência da HTA em Portugal, o seu subdiagnóstico e o seu tratamento e controlo inadequados, o que alerta para a necessidade do desenvolvimento de estratégias nacionais para melhorar a prevenção, deteção e tratamento da HTA.

A PA varia ao longo do dia segundo um ciclo circadiano: atinge os níveis mais baixos durante o sono noturno, eleva-se abruptamente com o despertar matinal e atinge os valores máximos durante as primeiras horas de atividade diurna (Ilustração 1). A variação da PA resulta de diferenças no *stress* mental e físico relacionado com comportamentos de descanso ou atividade, tempo e conteúdo das refeições, postura, alterações da temperatura ambiente, humidade, ruído e variações circadianas neuroendócrinas (adrenalina, noradrenalina e Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona - SRAA), endoteliais e hemodinâmicas. A diminuição da PA durante o sono é quantificada através da seguinte fórmula:

$$100 \times \frac{PA \text{ diurna média} - PA \text{ noturna média}}{PA \text{ diurna média}}$$

Segundo este rácio, os doentes são classificados em *extreme-dippers* (rácio $\geq 20\%$), *dippers* (rácio $\geq 10\%$), *non-dippers* (rácio $< 10\%$) e *inverse-dippers* (rácio $< 0\%$).

5,6

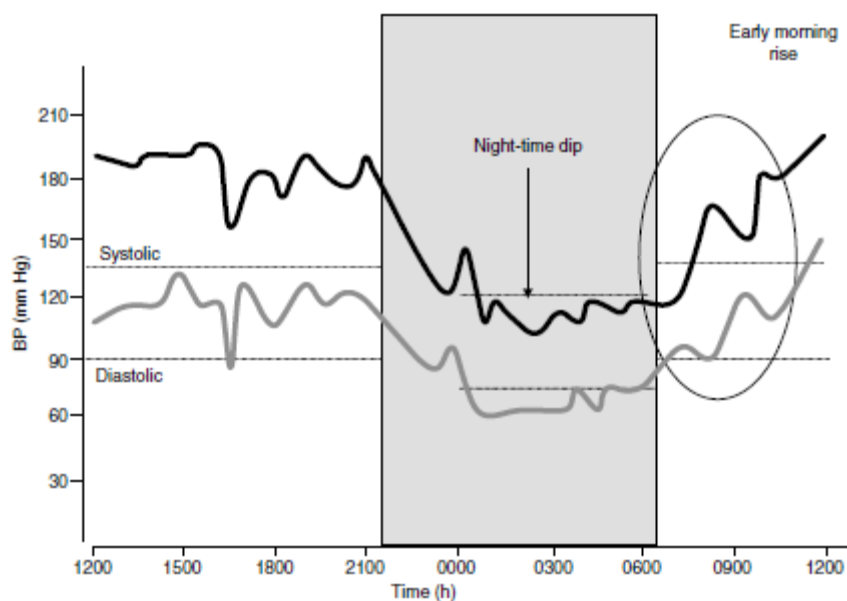


Ilustração 1. Padrão circadiano da pressão arterial num hipertenso não tratado. As linhas tracejadas representam o limite normal da PA sistólica/PA diastólica ambulatoriais e a área cinzenta indica o período noturno. Adaptado de Hassler e Burnier, 2005⁷

Diversos estudos demonstram que a diminuição inadequada da PA média durante o sono noturno relativamente à PA média diurna se associa ao aumento do risco de lesão de órgãos-alvo (LOA) e a maior incidência de eventos cardiovasculares, constituindo um preditor de risco cardiovascular independente e mais importante do que a PA diurna média.⁸⁻¹⁰ Nos últimos anos tem aumentado a investigação científica sobre este tema, assumindo a redução da PA noturna e a normalização do padrão *dipping* maior relevo no tratamento dos doentes hipertensos, a fim de minimizar o risco cardiovascular.

A cronoterapia consiste em ajustar a administração de fármacos de modo a que as suas concentrações séricas coincidam com os ritmos circadianos de marcadores e sintomas da doença, de forma a otimizar a sua eficácia e reduzir os seus efeitos adversos. Vários estudos demonstram os benefícios da cronoterapia no controlo de diversas doenças, por exemplo do foro gastrointestinal, cardiovascular, respiratório e oncológico. A cronoterapia da HTA tem em conta as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos anti-hipertensores e adapta-as às características clinicamente relevantes do padrão circadiano da PA, nomeadamente a subida matinal e a diminuição noturna. Para este fim, a cronoterapia pode recorrer a tecnologias farmacológicas ou à administração de anti-hipertensores convencionais à noite.^{11,12} Ensaios clínicos (EC) prospetivos demonstram que a administração noturna (AN) de Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), Antagonistas dos

Recetores da Angiotensina II (ARA II), Bloqueadores de Canais de Cálcio (BCC), Bloqueadores Alfa (BA), Beta Bloqueadores (BB) e diuréticos é segura, diminui significativamente a PA média durante o sono e aumenta a taxa de doentes *dippers*, relativamente à administração dos mesmos fármacos de manhã.^{5,13,14} Apesar disso, a administração de anti-hipertensores é instituída de manhã na maioria dos casos, período crítico em que os eventos cardiovasculares são mais frequentes, pelo que os doentes podem estar desprotegidos se o anti-hipertensor tiver uma duração de ação inferior a 24 horas.¹⁵

Se a cronoterapia da HTA é superior à terapêutica convencional na redução do risco cardiovascular é um tema que continua a gerar controvérsia na literatura científica. Assim, o objetivo desta revisão foi verificar se existe evidência científica que comprove ou refute esta hipótese e quais as implicações para a prática clínica.

Metodologia

Esta revisão teve como objetivo principal analisar EC que comparassem o efeito do mesmo anti-hipertensor administrado em diferentes alturas do dia na incidência de eventos cardiovasculares [enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), morte súbita, insuficiência cardíaca (IC) e doença arterial periférica] ou nos marcadores de LOA (microalbuminúria, hipertrofia ventricular concêntrica e excêntrica, função ventricular e placas carotídeas). Como objetivos secundários pretendeu-se determinar quais as classes de anti-hipertensores com maior eficácia na diminuição do risco cardiovascular, quais os doentes que mais beneficiam desta terapêutica e os seus principais efeitos adversos. Para tal, procedeu-se à pesquisa nos motores de busca *Pubmed* e *Cochrane*, no período compreendido entre 20/10/2014 e 28/02/2015, selecionando EC sobre o tema que satisfizessem os seguintes critérios: realizados entre os anos 2000 e 2014, em língua inglesa ou portuguesa, com amostras de indivíduos hipertensos adultos, que incluíssem no título e/ou no resumo as palavras pretendidas. As palavras pesquisadas na base de dados *Pubmed* foram “*circadian time*” ou “*bedtime administration*” ou “*sleeptime administration*” ou “*evening administration*” ou “*bedtime treatment*” ou “*bedtime dosing*” ou “*dosing time*” ou “*nocturnal blood pressure*” ou “*nighttime blood pressure*” e “*cardiovascular risk*” ou “*cardiovascular events*” ou “*target organ*” ou “*cardiorenal protection*” ou “*cardiovascular endpoints*” ou “*cardiovascular outcomes*” e “*hypertension treatment*” ou “*hypertensive patients*” ou “*hypertensive subjects*” ou “*blood pressure lowering treatment*” ou “*antihypertensive medications*” e na base de dados *Cochrane* foram “*chronotherapy*” ou “*bedtime*” ou “*nighttime*” e “*hypertension*” e “*cardiovascular risk*”. Foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão EC randomizados que cumpriam os critérios de seleção, em que a hora do dia de administração do anti-hipertensor se encontrava especificada, que tinham como *endpoints* eventos cardiovasculares ou marcadores de LOA e que comparavam esquemas terapêuticos que incluíam o mesmo anti-hipertensor administrado à noite *versus* de manhã ou *versus* de manhã e à noite.

Nesta revisão os estudos incluídos foram analisados em função de medidas de qualidade de EC, tendo por base os critérios da Lista de *Delphi*.¹⁶

Resultados

Com a estratégia de pesquisa referida, obtiveram-se 4049 estudos, excluindo-se 4013 por não cumprirem os critérios de seleção. Dos restantes, excluíram-se 24 artigos¹⁷⁻⁴⁰ e foram considerados elegíveis na análise realizada 12 estudos: oito EC paralelos⁴¹⁻⁴⁸ e quatro EC cruzados⁴⁹⁻⁵² (Ilustração 2).

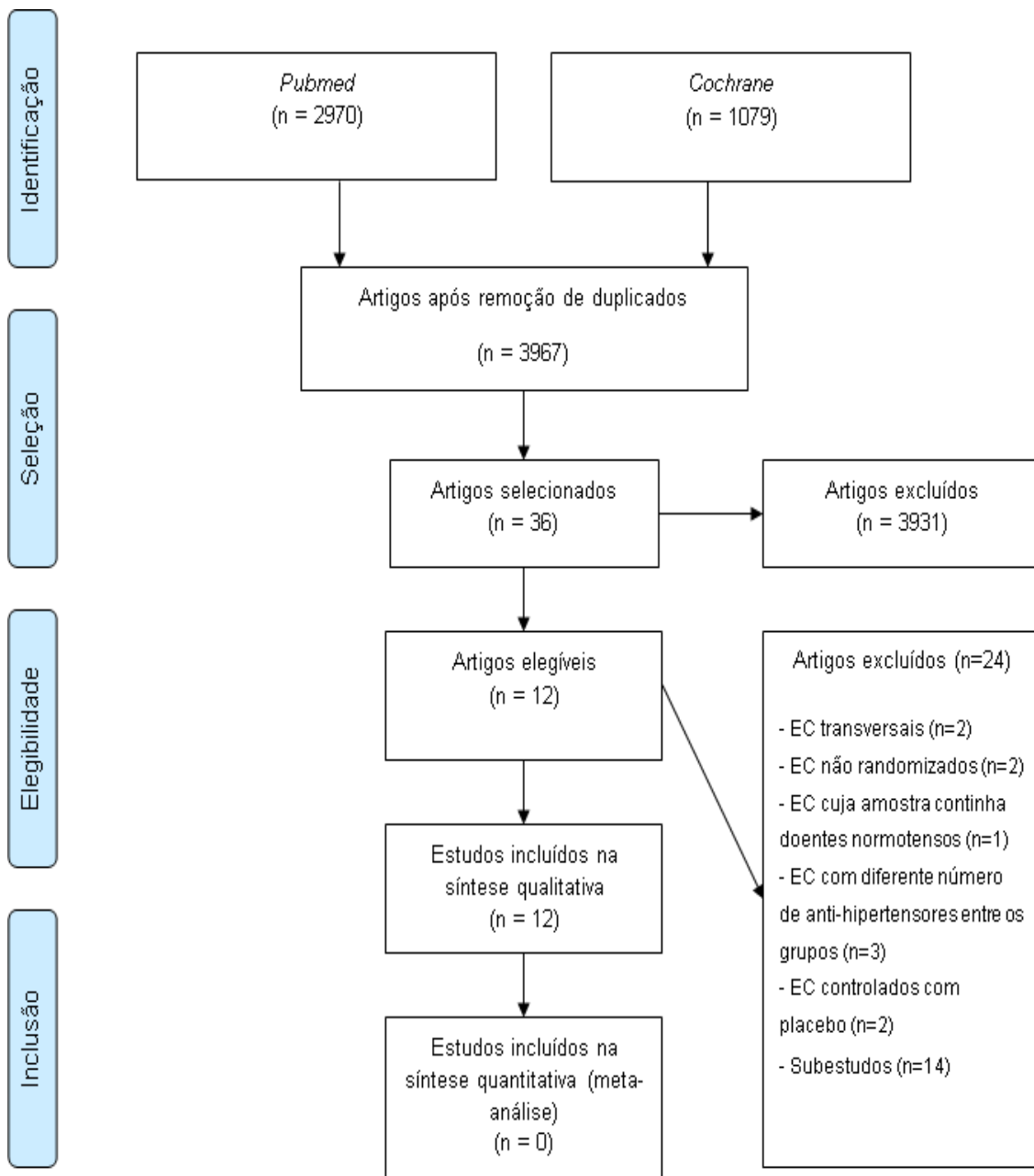


Ilustração 2. Fluxograma PRISMA de seleção dos artigos

Adaptado de Moher, Liberati, Tetzlaff e Altman; 2009⁵³

De salientar que foram analisadas as referências bibliográficas dos 36 estudos selecionados, mas não foram encontrados estudos considerados elegíveis.

Relativamente às características amostrais, um EC incluiu exclusivamente doentes da raça negra (o único realizado em África), cinco EC foram realizados na Europa e seis na Ásia, variando o número de participantes em cada ensaio entre 36 e 2156 indivíduos (Tabela 1 e 2).

O horário de administração do anti-hipertensor foi diferente nos vários EC: “ao acordar”, “de manhã” ou entre as “7-10 horas” *versus* “à noite”, “ao deitar” ou entre as “22-24 horas”, sendo que dois deles compararam três horários diferentes (Tabela 1).

Relativamente aos *endpoints* estudados, apenas um EC se reportou a eventos cardiovasculares, nove descreveram alterações em marcadores de lesão renal (albuminúria) e seis analisaram parâmetros de lesão cardiovascular [índice de Sokolov-Lyon (SV1+RV5), massa ventricular esquerda (MVE), péptido natriurético do tipo B (BNP), fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), relação E/A do fluxo Doppler transmitral (E/A)] (Tabela 2).

Na Tabela 3 encontram-se resumidas as medidas de qualidade de cada EC incluído.

Eventos cardiovasculares

O estudo MAPEC demonstrou que a AN de um ou mais anti-hipertensores reduzia o número de eventos cardiovasculares (Tabela 2), proporcionava um melhor controlo tensional e aumentava o número de doentes *dipper* comparativamente com a administração matinal (AM) dos mesmos anti-hipertensores, constatando-se uma relação estatisticamente significativa entre a redução progressiva na PA sistólica média durante o sono e a sobrevida livre de eventos.⁴¹

Marcadores de LOA

Dos nove EC que compararam os valores da albuminúria do grupo da cronoterapia *versus* tratamento convencional, cinco não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.^{43,45,48-50} Contudo, num destes estudos verificou-se uma redução estatisticamente significativa dentro do grupo da AN quando comparados os valores inicial e final.⁴⁵ Nos quatro estudos restantes obtiveram-se valores finais de albuminúria significativamente menores no grupo cronoterapêutico.^{42,44,47,51}

Nos estudos que compararam três horários diferentes, as administrações “de manhã e à noite” e “ao jantar” não obtiveram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos outros esquemas (Tabela 4).

Seis EC compararam diversos parâmetros de lesão cardiovascular entre o grupo da cronoterapia *versus* terapêutica convencional: dois analisaram os valores séricos de BNP, três a MVE, dois a E/A, um a FEVE, outro o índice de *Sokolov-Lyon*, um as placas carotídeas e outro as dimensões das paredes ventriculares (Tabela 5). Destes, apenas em três EC se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, nomeadamente nos parâmetros ecocardiográficos. No estudo nigeriano, verificou-se uma maior redução da MVE no grupo da AN comparativamente ao grupo da AM.⁴⁶ No estudo chinês foram obtidos menores valores de índice de MVE no grupo da AN e no grupo da AM foi observado um aumento no aparecimento de placas carotídeas, em relação ao início do estudo.⁴⁷ No estudo romeno foram avaliadas a MVE e a E/A e apenas se constatou uma redução estatisticamente significativa, em relação ao início do estudo, nos indivíduos que reverteram do padrão *nondipping* para *dipping* do grupo da AN.⁵²

Eficácia anti-hipertensora

Dos estudos incluídos, a maioria recorreu à monitorização ambulatória da PA (MAPA), quatro à medição no consultório e três à auto-medição. Todos evidenciaram que a cronoterapia aumenta a percentagem de doentes *dipper* sem perder a eficácia anti-hipertensora, comparativamente ao tratamento convencional (Tabela 6).

Classes de anti-hipertensores

Dos 12 EC incluídos, oito testaram um único anti-hipertensor, outro uma associação e três testaram várias classes diferentes. A classe anti-hipertensora mais utilizada foi a dos ARA II (valsartan em seis EC e olmesartan em cinco) seguida dos BCC (amlodipina em quatro), embora com diferentes fármacos e doses variáveis entre os EC. Os diuréticos e os BB foram maioritariamente usados como segunda linha de tratamento e os BA como terceira linha num único EC. (Tabela 1).

Tipo de doentes

Os critérios de inclusão e de exclusão variaram entre os EC. A maioria dos doentes incluídos tinha uma HTA não tratada ou grau 1-2. HTA secundária e doença cardiovascular prévia foram critérios de exclusão na maioria dos EC (Tabela 1). As características amostrais de cada EC foram muito díspares, nomeadamente em

relação à idade média (que variou entre 36 e 75,6 anos), à distribuição por sexo (33,8 a 60% de homens) e à prevalência de fatores de risco cardiovascular. (Tabela 2).

Efeitos adversos

Dos estudos incluídos, apenas sete avaliaram a presença de efeitos adversos: em três EC não foram observados, nos efeitos laterais não justificaram alteração terapêutica e em três foram descritos os efeitos adversos que se descrevem de seguida. (Tabela 2). No estudo J-TOP verificaram-se zero eventos *major* e dois eventos *minor* (palpitações e agravamento da função cognitiva) no grupo da AN. No grupo da AM observaram-se quatro eventos *major* (uma morte por carcinoma e três hospitalizações – uma por ICC, uma por fratura e outra por causa indeterminada) e um evento *minor* (sintomatologia inespecífica).⁴² Noutro estudo o tratamento foi descontinuado devido a efeitos adversos em dois doentes com tonturas no grupo da AM e em dois doentes do grupo da AN (um com tonturas e outro com diarreia).⁴⁴ No estudo nigeriano, três doentes desenvolveram IC, um no grupo da AM e dois no grupo da AN.⁴⁶

Discussão

Eventos cardiovasculares

O estudo MAPEC⁴¹ é, atualmente, o único EC especificamente concebido para comparar o efeito da cronoterapia *versus* terapêutica convencional no risco cardiovascular, pelo que foi o único estudo cujo *outcome* consistia em eventos cardiovasculares que foi incluído nesta revisão. Este EC demonstrou que o aumento progressivo no número de anti-hipertensores instituídos de manhã, estratégia habitual na prática clínica, resulta na redução progressiva do rácio PA média diurna/PA média noturna, com aumento do padrão *nondipper* e, conseqüentemente, do risco cardiovascular. Para além do alvo clássico de redução da PA no consultório, a diminuição da PA média noturna deve ser considerada como um novo alvo terapêutico, já que pode proporcionar maior redução do risco cardiovascular, constituindo uma estratégia simples e com uma relação custo-efetividade promissora.

Estes resultados estão de acordo com uma metanálise que sugere que a instituição de anti-hipertensores ao deitar reduz a incidência de eventos cardiovasculares comparativamente com o tratamento convencional [Risco Relativo = 0,63; intervalo de confiança a 95%: 0,43-0,92; p=0,16].⁵⁴ Contudo, esta metanálise excluiu o estudo MAPEC e incluiu estudos em que o anti-hipertensor foi instituído à noite, quer fosse comparado o tratamento ativo com placebo (HOPE,⁵⁵ Syst-Eur⁵⁶ e Syst-China⁵⁷) quer com diferentes classes de anti-hipertensores (FACET⁵⁸ e CONVINCEN¹⁹). É um facto indiscutível que o tratamento anti-hipertensor reduz os eventos cardiovasculares (AVC em 35-40%, EAM em 20-25% e IC em mais de 50%) quando comparado com placebo,⁵⁹ pelo que com base neste tipo de EC nada podemos aferir acerca do efeito da cronoterapia, por si só, no risco cardiovascular em doentes hipertensos, uma vez que o horário de administração de determinado anti-hipertensor não é a única diferença entre os grupos. Não sendo a randomização elaborada apenas com base no *timing* de tratamento, estes estudos não permitem analisar efeitos da cronoterapia, pelo que não foram incluídos nesta revisão.

O estudo MAPEC apresenta algumas limitações como o facto de ser unicêntrico, não cego e não se reportar a efeitos adversos. Por outro lado, demonstrou uma redução de eventos cardiovasculares superior à descrita na literatura (61% *versus* 20-50%). Assim, para afirmar ou refutar a superioridade da cronoterapia da HTA *versus* o tratamento convencional, são necessários mais EC randomizados,

duplicamente cegos, com grande amostra e de longa duração que comparem a incidência de eventos cardiovasculares e efeitos adversos entre estes dois tipos de terapêutica. Visando responder a esta questão, encontra-se a decorrer um estudo americano em que se pretende randomizar 5214 doentes hipertensos com pelo menos um fator de risco cardiovascular em dois grupos: um em que se mantêm a medicação anti-hipertensora de manhã e outro em que se altera a instituição dos anti-hipertensores não diuréticos para a noite. Este estudo, cujos resultados serão publicados em 2018, tem como objetivo comparar o número de eventos cardiovasculares *major*, a qualidade de vida e a adesão terapêutica em cada grupo após 36 a 42 meses de seguimento.⁶⁰

Marcadores de LOA

Dos nove EC incluídos nesta revisão que compararam o efeito da cronoterapia com o tratamento convencional na redução da albuminúria, em apenas quatro se verificaram reduções da albuminúria significativamente superiores no grupo cronoterapêutico.^{42,44,47,51} Uma vez que estes EC são heterogêneos, com tamanho amostral e seguimento reduzidos, não permitem inferir um benefício claro da cronoterapia na redução da albuminúria comparativamente com o tratamento convencional.

Relativamente aos marcadores de lesão cardiovascular, nos dois EC que analisaram a variação do BNP não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.^{42,51} No entanto, nestes estudos foram excluídos doentes com IC congestiva, pelo que a seleção do BNP como marcador de lesão cardíaca foi inadequada, o que desvaloriza estes resultados. Apenas três estudos incluídos^{46,47,52} sugerem um benefício da cronoterapia em detrimento do tratamento convencional na redução de parâmetros ecocardiográficos, nomeadamente a MVE, embora sejam necessários estudos mais longos e com maior tamanho amostral.

Estes dados são concordantes com as conclusões de uma revisão que sugerem benefício da administração vespertina de anti-hipertensores, não existindo contudo evidência suficiente para afirmar que esta é superior ao tratamento convencional na proteção cardiovascular e renal.⁶¹

Eficácia anti-hipertensora

Todos os estudos incluídos demonstram que a cronoterapia permite um melhor controlo da PA noturna e aumenta o número de doentes *dipper*, sem perder a eficácia

anti-hipertensora durante o dia, o que se associa a um melhor prognóstico cardiovascular.^{23,62-69} Assim, a cronoterapia da HTA deve ser considerada como mais uma estratégia para aumentar o controlo tensional na prática clínica. Estes dados estão de acordo com uma revisão que sugeriu que a AN de anti-hipertensores proporciona um melhor controlo da PA das 24 horas do que a AM.⁷⁰

Numa subanálise do estudo MAPEC, no grupo da AM observou-se uma relação em forma de “J” entre o total de eventos cardiovasculares e as PA diurna e de consultório. Esta constatação não se verificou no grupo da AN, em que o número de eventos cardiovasculares diminuiu progressivamente de forma linear com a redução da PA diurna.²⁷

Classes de anti-hipertensores

As classes de anti-hipertensores mais utilizadas nos estudos incluídos foram os ARA II, os BCC e os IECA. Numa subanálise do estudo MAPEC, verificou-se menor risco cardiovascular no grupo da AN comparativamente com o grupo da AM, sendo constatados maiores benefícios na classe dos ARA II (*hazard ratio* = 0,29; intervalo de confiança a 95%: 0,17-0,51; $p < 0,001$). No entanto, a amostra não foi especificamente calculada para comparar a eficácia das diferentes classes de anti-hipertensores na redução do risco cardiovascular, tendo estas sido utilizadas em diferentes proporções (ARA II \approx 60%, diuréticos \approx 50%, BCC \approx 40%, BB \approx IECA \approx BA \approx 20%), para além da plurimedicação ter sido frequente, o que pode condicionar um viés na interpretação dos dados.²⁸

Os ARA II parecem ser a classe anti-hipertensora com mais benefícios quando administrados à noite, embora esta conclusão seja enviesada pelo facto de terem sido os mais usados. Uma hipótese que explica os maiores benefícios da AN de IECA e ARA II comparativamente à sua AM baseia-se no facto de a AN de bloqueadores do SRAA permitir a coincidência da sua concentração sérica máxima com o período de maior elevação fisiológica dos componentes do SRAA, imediatamente antes de despertar.⁷¹ Atualmente, vários estudos indicam que os IECA e os ARA II devem ser preferencialmente administrados à noite.^{14,72}

Relativamente às restantes classes, há evidência de que os BCC dihidropiridínicos reduzem a PA das 24 horas de forma homogénea quer sejam instituídos de manhã ou à noite.⁷³ Dados clínicos sugerem que os BB devem ser preferencialmente administrados de manhã, uma vez que a regulação da PA mediada pelos receptores beta é dominante durante o dia, sendo menos preponderante durante

a noite e a madrugada, o que está de acordo com o ritmo circadiano do tónus simpático.⁷⁴ Os diuréticos promovem a diurese e, assim, a sua AN poderá contribuir para a interrupção do período de repouso e ser contraproducente.⁴⁶ Está descrito na literatura que há vantagem na AN dos BA (nomeadamente da doxazosina), uma vez que se atinge a concentração sérica máxima nas primeiras horas da manhã, reduzindo de forma mais eficaz as resistências periféricas.⁷⁵⁻⁷⁷

Já estão disponíveis no mercado formulações especificamente desenhadas para a cronoterapia.^{74,78-80} Porém, a AN de anti-hipertensores está associada a uma redução de cerca de 20% de adesão terapêutica.⁸¹

Tipo de doentes

A maioria dos doentes da amostra desta revisão caracterizava-se por apresentar uma HTA de difícil controlo, de padrão *nondipping* ou não submetida previamente a tratamento anti-hipertensor. Na análise dos resultados do estudo MAPEC por subgrupos de doentes, verificou-se que os hipertensos com Diabetes *mellitus* tipo 2 (idade média 62,5 anos), doença renal crónica (idade média 59,2 anos) e HTA resistente (idade média 61,6 anos) do grupo da AN apresentaram um risco cardiovascular significativamente inferior do que os do grupo da AM (HR 0,33; 0,31 e 0,38 respetivamente; intervalo de confiança a 95%; $p < 0,001$), tendo sido demonstrada uma redução de 12%, 14% e 15% de risco cardiovascular por cada diminuição de 5 mm Hg na PA sistólica durante o sono, respetivamente ($p < 0,001$).^{24,25,40} Estes dados estão de acordo com as conclusões de uma revisão que sugerem que a cronoterapia tem vantagens nos doentes idosos, diabéticos, com HTA resistente ou doença renal crónica, dada a maior prevalência de padrão *nondipping*.⁵

A Associação Americana de Diabetes recomenda que em doentes hipertensos com Diabetes *mellitus* tipo 2 se deve considerar a cronoterapia, instituindo pelo menos um anti-hipertensor ao deitar.⁸² Por outro lado, apesar dos estudos incluídos nesta revisão não mencionarem fenómenos de hipotensão, a evidência atual recomenda que no tratamento de doentes *dipper* os anti-hipertensores devem cobrir as 24 horas e ser instituídos de manhã para evitar a redução excessiva da PA durante a noite. Nos hipertensos *nondipper* deve-se preferir uma AN em monoterapia ou em adição à medicação habitual, a fim de normalizar o padrão circadiano para além do controlo tensional diurno.^{6,11,83,84}

Na maioria dos países, a MAPA ainda é uma técnica reservada para fins de investigação ou limitada a subgrupos de hipertensos com indicações específicas. A

maioria dos médicos desconhece a importância da PA noturna e do padrão circadiano da PA em termos de risco cardiovascular. Assim, a MAPA deve ser considerada na abordagem dos doentes hipertensos, principalmente os de difícil controlo, uma vez que o padrão *nondipping* é frequente na prática clínica (41-53%). Alguns autores afirmam que, tendo em conta que a maioria dos anti-hipertensores não proporciona uma eficácia homogénea nas 24 horas, não é boa prática clínica generalizar a AM para o tratamento de todos os hipertensos.^{85,86}

Efeitos adversos

Uma vez que cinco dos EC incluídos não se reportam a quaisquer efeitos adversos, não se pode concluir que a cronoterapia seja superior à terapêutica convencional relativamente a esta questão. No entanto, três EC incluídos nesta revisão descrevem efeitos adversos semelhantes entre os diferentes grupos, o que é concordante com uma metanálise que não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nos eventos adversos entre a AN e a AM.⁷⁰ Por outro lado, um estudo incluído nesta revisão demonstrou que a AN se associou ao desaparecimento da tosse induzida pelos IECA em dois doentes.⁵² De facto, alguns estudos sugerem que a AN de anti-hipertensores diminui os seus efeitos laterais, nomeadamente o edema associado aos BCC⁸⁷ e a tosse relacionada com os IECA.⁸⁸

Não obstante, a hipotensão noturna está associada a efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares adversos⁸⁹⁻⁹³, assim como a neuropatia ótica isquémica (especialmente em doentes com glaucoma).⁹⁴⁻⁹⁶ Como tal, a AN de todos os fármacos não é aconselhável, já que esta generalização da cronoterapia pode ser deletéria. Embora seja uma estratégia apropriada para os fármacos desenhados especificamente para esse fim, há quem defenda que a AN de um anti-hipertensor convencional pode resultar numa redução excessiva da PA noturna e menor eficácia durante o resto do dia,⁷⁸ efeito que não se observou nos estudos incluídos nesta revisão. Em suma, é fundamental conhecer o perfil circadiano do doente, assim como as propriedades de cada anti-hipertensor antes de o instituir de manhã ou à noite.

Esta foi a primeira revisão sistemática sobre cronoterapia da HTA que analisou simultaneamente eventos cardiovasculares e marcadores de LOA. A sua principal limitação é a heterogeneidade dos estudos incluídos que apresentaram, na sua maioria, um seguimento curto, tamanho amostral reduzido e avaliação indireta do risco cardiovascular através de marcadores de LOA.

Conclusão

A cronoterapia permite instituir uma terapêutica personalizada segundo o perfil circadiano da PA e constitui uma opção válida para aumentar o seu controlo na prática clínica, nomeadamente em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, doença renal crónica e HTA resistente. Relativamente ao risco cardiovascular, embora a cronoterapia diminua a PA noturna e a prevalência do padrão *nondipping*, preditores de eventos cardiovasculares, apenas um estudo demonstrou uma redução significativa dos mesmos. A escassez de evidência científica não permite inferir conclusões, embora alguns EC sugiram que a cronoterapia permite uma maior proteção dos órgãos-alvo. A principal limitação desta revisão é a heterogeneidade, o período de seguimento curto e o tamanho amostral reduzido da maioria dos estudos. A confirmação de que a cronoterapia proporciona maior redução do risco cardiovascular comparativamente à terapêutica convencional carece da realização de EC randomizados, controlados, duplamente cegos, com amostras maiores, de longa duração e especificamente desenhados com esse objetivo.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013-06-13.
2. Saúde D-Gd. Norma nº 020/2011 de 28/09/2011 (Hipertensão Arterial: definição e classificação); atualizada a 19/03/2013.
3. Polónia J, Alcântara P, Amado P, Silva JA, Nazaré J, Braz-Nogueira J, et al. Lack of adequate blood pressure control in the morning and evening periods in medicated hypertensive patients considered to be controlled in the office. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2005;24(9):1059-72.
4. De Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal. The PAP study. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2007;26(1):21-39.
5. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernandez JR, Mojon A, Crespo JJ, et al. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. *Current hypertension reports*. 2014;16(2):412.
6. Hermida R, Ayala D, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007:904-22.
7. Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure : implications for chronotherapeutics. *American Journal Of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, And Other Interventions*. 2005;5(1):7-15.
8. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10.
9. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2012;35(7):695-701.
10. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure, morning blood pressure surge, and cerebrovascular events. *Current hypertension reports*. 2012;14(3):219-27.

11. Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. Current opinion in nephrology and hypertension. 2004;13(5):501-5.
12. Barata P, Lopes C, Santos D, Oliveira R, Múrias I, Veiga F. Cronoterapia: estratégia futura para a libertação de fármacos. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2011;1(1):15-21.
13. Lemmer B. Chronopharmacology of cardiovascular medications. Biological Rhythm Research. 2007;38(3):247-58.
14. De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? European journal of internal medicine. 2013;24(8):698-706.
15. Carter BL. Optimizing delivery systems to tailor pharmacotherapy to cardiovascular circadian events. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 1998;55 Suppl 3:S17-23.
16. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of clinical epidemiology. 1998;51(12):1235-41.
17. Abe M, Okada K, Maruyama T, Matsumoto K. Renoprotect and blood pressure lowering effect of low-dose hydrochlorothiazide added to intensive renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic kidney disease. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(8):525-32.
18. Ashizawa N, Seto S, Shibata Y, Yano K. Bedtime administration of cilnidipine controls morning hypertension. International heart journal [Internet]. 2007; 48(5):[597-603 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/935/CN-00620935/frame.html>.
19. 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. 2003;289(16):2073-82.
20. Crespo JJ, Pineiro L, Otero A, Castineira C, Rios MT, Regueiro A, et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. Chronobiol Int. 2013;30(1-2):159-75.

21. Eguchi K, Matsui Y, Shibasaki S, Hoshide S, Kabutoya T, Ishikawa J, et al. Controlling evening BP as well as morning BP is important in hypertensive patients with prediabetes/diabetes: the JMS-1 study. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):522-7.

22. Eguchi K, Shimizu M, Hoshide S, Shimada K, Kario K. A bedtime dose of ARB was better than a morning dose in improving baroreflex sensitivity and urinary albumin excretion--the J-TOP study. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)* [Internet]. 2012; 34(7):[488-92 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1744-7256.2012.01865.x>

23. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep-time blood pressure: prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiology international* [Internet]. 2013; 30(1-2):[68-86 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ci.12251>

24. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2313-21.

25. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez 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):1270-6.

26. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level--the "normotensive non-dipper" paradox. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):87-98.

27. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Role of time-of-day of hypertension treatment on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):328-39.

28. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Cardiovascular risk of essential hypertension: influence of class, number, and treatment-time regimen of hypertension medications. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):315-27.

29. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2011; 58(11):[1165-73 pp.]. Available

from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/250/CN-00798250/frame.html>.

30. Hermida RC, Ríos MT, Crespo JJ, Moyá A, Domínguez-Sardiña M, Otero A, et al. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. *Chronobiology international* [Internet]. 2013; 30(1-2):[192-206 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/034/CN-00871034/frame.html>.

31. Hoshide S, Parati G, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Kario K. Orthostatic hypertension: Home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin. *Hypertension research* [Internet]. 2012; 35(1):[100-6 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/063/CN-01019063/frame.html>.

32. Kamoi K, Ikarashi T. The bedtime administration of doxazosin controls morning hypertension and albuminuria in patients with type-2 diabetes: evaluation using home-based blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(4):369-76.

33. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, et al. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens*. 2008;26(6):1257-65.

34. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Ishikawa J, Hoshide S, Pickering TG, et al. Effect of doxazosin on the left ventricular structure and function in morning hypertensive patients: the Japan Morning Surge 1 study. *J Hypertens*. 2008;26(7):1463-71.

35. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Ishikawa J, Hoshide S, Pickering TG, et al. Monitoring of the central pulse pressure is useful for detecting cardiac overload during antiadrenergic treatment: the Japan Morning Surge 1 study. *J Hypertens*. 2008;26(10):1928-34.

36. Meier P, Maillard MP, Meier JR, Tremblay S, Gauthier T, Burnier M. Combining blockers of the renin-angiotensin system or increasing the dose of an angiotensin II receptor antagonist in proteinuric patients: a randomized triple-crossover study. *J Hypertens*. 2011;29(6):1228-35.

37. Robles NR, Velasco J, Espinosa J, Mena C, Angulo E. Persistent microalbuminuria after treatment with renin-angiotensin axis blockers: causes and results of treatment intensification. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system* : JRAAS. 2011;12(3):333-9.

38. Svensson P, Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. *Hypertension* [Internet]. 2001; 38(6):[E28-32 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/488/CN-00376488/frame.html>.

39. Yano Y, Hoshide S, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Association of home and ambulatory blood pressure changes with changes in cardiovascular biomarkers during antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 2012;25(3):306-12.

40. 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* [Internet]. 2013; 30(1-2):[340-52 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/615/CN-00862615/frame.html>.

41. 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*. 2010;27(8):1629-51.

42. Kario K, Hoshide S, Shimizu M, Yano Y, Eguchi K, Ishikawa J, et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *Journal of hypertension* [Internet]. 2010; 28(7):[1574-83 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/535/CN-00767535/frame.html>.

43. Mori H, Yamamoto H, Ukai H, Yuasa S, Nakajima K, Mikawa T, et al. Comparison of effects of angiotensin II receptor blocker on morning home blood pressure and cardiorenal protection between morning administration and evening administration in hypertensive patients: the COMPATIBLE study. *Hypertension research* : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2013;36(3):202-7.

44. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Lopez JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;46(4):960-8.

45. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Covelo M, Mojon A, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 2005;23(10):1913-22.

46. Okeahialam B, Ohihoin E, Ajuluchukwu J. Chronotherapy in Nigerian hypertensives. *Therapeutic advances in cardiovascular disease* [Internet]. 2011; 5(2):[113-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-2253.2011.00786162/frame.html>.

47. Wang C, Zhang J, Liu X, Li CC, Ye ZC, Peng H, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* [Internet]. 2013; 15(1):[48-54 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-2253.2013.00862214/frame.html>.

48. Hosomi N, Sueda Y, Masugata H, Dobashi H, Murao K, Ueno M, et al. The optimal timing of antihypertensive medication administration for morning hypertension in patients with cerebral infarction. *Hypertension research* [Internet]. 2012; 35(7):[720-4 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-2253.2012.01019542/frame.html>.

49. Suzuki K, Aizawa Y. Evaluation of dosing time-related anti-hypertensive efficacy of valsartan in patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(1):56-62.

50. Tofe Povedano S, Garcia De La Villa B. 24-hour and nighttime blood pressures in type 2 diabetic hypertensive patients following morning or evening administration of olmesartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11(8):426-31.

51. Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(7):416-22.

52. Balan H. Bedtime versus at Awakening Administration of BP Lowering Drugs – Is It the Way to Success? *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2009:355-61.

53. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement 2009. 2009-07-21 10:46:49.

54. Roush G, Fapohunda J, Kostis J. 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. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2014:561-8.

55. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 2000;342(3):145-53.

56. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.

57. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group*. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 1):1823-9.

58. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Mauro PD, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome Results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in Patients With Hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):597-603.

59. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-35.

60. Carter BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, Gryzlak BM, Eisenstein EL, Vander Weg MW. Efficacy and Safety of Nighttime Dosing of Antihypertensives: Review of the Literature and Design of a Pragmatic Clinical Trial. *Journal of Clinical Hypertension [Internet]*. 2014; 16(2):[115-21 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7171.2014.00983.x>

61. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Does dosing antihypertensive drugs at night alter renal or cardiovascular outcome: do we have the evidence? Current opinion in nephrology and hypertension. 2008;17(5):464-9.
62. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension. 1994;793-801.
63. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens. 2002;20(11):2183-9.
64. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007;370(9594):1219-29.
65. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. Am J Hypertens. 2008;21(1):92-7.
66. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Archives of Internal Medicine. 2011:1090-8.
67. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. Hypertension. 2005;45(2):240-5.
68. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. Hypertension. 2007;49(6):1235-41.
69. Fagard R, Celis H, Thijs L, Staessen J, Clement D, De Buyzere M, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension. 2008:55-61.
70. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(10):Cd004184.
71. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Portaluppi F, Fabbian F, Smolensky MH. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. American journal of hypertension

[Internet]. 2011; 24(4):[383-91 pp.]. Available from: <http://ajh.oxfordjournals.org/content/24/4/383.long>.

72. Xu T, Zhang YQ, Tan XR. The dilemma of nocturnal blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):787-91.

73. Hermida R, Ayala D, Fernández J, Mojón A, Smolensky M, Fabbian F, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiology International*. 2013;30(1-2):280-314.

74. Latha K, Uhumwangho MU, Sunil SA, Srikanth MV, Ramana Murthy KV. Chronobiology and chronotherapy of hypertension - a review. *International Journal of Health Research*. 2010;3(3):121-31.

75. Hermida R, Calvo C, Ayala D, Domínguez M, Covelo M, Fernández J, et al. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiology International*. 2004;21(2):277-96.

76. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *The New England journal of medicine*. 1991;325(14):986-90.

77. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT Study. Hypertension and Lipid Trial Study Group. *Am J Hypertens*. 1994;7(9 Pt 1):844-7.

78. Balan H. Chronotherapy of hypertension: when can be as important as with what. *Rom J Intern Med*. 2008;46(4):269-74.

79. Sica D, Frishman WH, Manowitz N. Pharmacokinetics of propranolol after single and multiple dosing with sustained release propranolol or propranolol CR (innopran XL), a new chronotherapeutic formulation. *Heart disease [Internet]*. 2003; 5(3):[176-81 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/014/CN-00438014/frame.html>.

80. Grundy JS, Foster RT. The nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS). Evaluation of pharmaceutical, pharmacokinetic and pharmacological properties. *Clinical pharmacokinetics*. 1996;30(1):28-51.

81. Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001;19(10):1855-60.

82. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Supplement 1):S14-S80.

83. Lemmer B. The importance of biological rhythms in drug treatment of hypertension and sex-dependent modifications. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2012;2:9-18.

84. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vascular health and risk management*. 2013;9:125-33.

85. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1652-67.

86. 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*. 2009;53(3):466-72.

87. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *American journal of hypertension* [Internet]. 2008; 21(8):[948-54 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-2786.2008.01665.x>

88. Sunaga K, Fujimura A, Shiga T, Ebihara A. Chronopharmacology of enalapril in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48(6):441-5.

89. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996;27(1):130-5.

90. Furuäng L, Siennicki-Lantz A, Elmståhl S. Reduced cerebral perfusion in elderly men with silent myocardial ischaemia and nocturnal blood pressure dipping. *Atherosclerosis*. 2011;214:231-6.

91. Metoki H, Kikuya M, Obara T, Hara A, Hirose T, Totsune K, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: The Ohasama Study. *Journal of Hypertension*. 2006;24(9):1841-8.

92. Ishikawa J, Shimizu M, Hoshide S, Eguchi K, Pickering TG, Shimada K, et al. Cardiovascular risks of dipping status and chronic kidney disease in elderly Japanese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(10):787-94.
93. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(2):177-89.
94. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(5):603-24.
95. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 1999;213(2):76-96.
96. Krasinska B, Karolczak-Kulesza M, Krasinski Z, Pawlaczyk-Gabriel K, Lopatka P, Gluszek J, et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood pressure*. 2012;21(4):240-8.

Anexos

Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte I)

Estudo, autor, ano, país	Critérios				Outras terapêuticas			
	Desenho	Inclusão	Exclusão	Terapêutica	Horário de toma	permitidas	prévias	Outcomes de interesse
MAPEC, Hermida et al 2010, Espanha ⁴¹	PROBE paralelo unicêntrico	- HTA resistente ou não tratada - adultos	- Gravidez - abuso de drogas/álcool - profissão por turnos - SIDA - diabetes mellitus tipo 1 - HTA secundária - angina instável - insuficiência cardíaca - arritmia severa - nefropatia - retinopatia grau III-IV - intolerância à MAPA - incapacidade de cumprir o estudo	ramipril 10 mg spirapril 6 mg telmisartan 80 mg valsartan 160 mg olmesartan 40 mg amlodipina 10 mg nifedipina GITS 30mg nebivolol 5 mg torasemida 5mg	"ao deitar" vs. "ao acordar"	Hidroclorotiazida até 25 mg/dia (2ª linha) doxazosina GITS 4 mg/dia (3ª linha)		- Morte por qualquer causa - E/AM - angina - revascularização coronária - insuficiência cardíaca - oclusão arterial aguda dos membros inferiores - rutura de aneurisma da aorta - trombose da artéria retiniana - AVC e AIT
J-TOP, Kario et al 2010, Japão ⁴²	Prospetivo paralelo randomizado controlado não cego multicêntrico	- HTA ambulatória, não medicada ou mesmo anti-hipertensor há pelo menos 3 meses	- Arritmia - Insuficiência cardíaca - coronariopatia, AVC, doença aórtica ou doença arterial periférica recentes - demência - carcinoma - doença inflamatória crónica - EBAR - contra-indicação para candesartan.	Candesartan 4-8mg Indapamida triclormetiazida hidroclorotiazida (doses NE)	"ao deitar" vs. "ao acordar"		Medicação habitual	- Rácio albumina/creatinina urinárias - péptido natriurético do tipo B
COMPATIBL E, Mori et al 2013, Japão ⁴³	Prospetivo Paralelo Randomizado não cego unicêntrico	- Hipertensos não tratados	- HTA secundária - disfunção hepática - AVC - EBAR ou rim único - hipercalémia - creatinina ≥3 mg/dl - grávidas - AINE ou hormonas	Olmesartan 10-14 mg	"à noite antes de deitar" vs "de manhã depois do pequeno-amorço"	- BCC de longa duração (2ª linha) - IECA - BB - espironolactona (3ª linha) - outro diurético (fármacos NE)		- Rácio Albumina/Creatinina Urinárias - índice de Sokolov-Lyon

Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte II)

Estudo, autor, ano, país	Critérios				Outras terapêuticas		
	Desenho	Inclusão	Exclusão	Terapêutica	Horário de toma	permitida prévia	Outcomes de interesse
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁴	PROBE, paralelo, unicêntrico	- Hipertensos grau 1 ou 2 não tratados e avaliados por MAPA	- Profissão por turnos - > 80 g/dia de álcool - > 20 cigarros por dia - exercício físico pesado - HTA grau 3 - proteinúria - HTA secundária - angina - insuficiência cardíaca - AVC - nefropatia - retinopatia - EAM ou revascularização prévios	Valsartan 160 mg	"ao deitar" vs. "ao acordar"	Nenhuma	NE - Albuminúria (mg/24 horas)
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁵	PROBE, paralelo, unicêntrico	- Hipertensos grau 1 ou 2 <i>non-dippers</i>	- insuficiência cardíaca - AVC - nefropatia - retinopatia - EAM ou revascularização prévios	Valsartan 160 mg	"ao deitar" vs. "ao acordar"	NE	NE - Albuminúria (mg/24 horas)
Okeahialam et al, 2011, Nigéria ⁴⁶	Prospetivo paralelo randomizado controlado não cego unicêntrico	- Hipertensos grau 1 ou 2	- Abuso crônico de álcool - fumadores - HTA grau 3 - HTA secundária - creatinina >200 µmol/l	Tiazídico NE	22 horas vs. 10 horas	BCC BB IECA ARA II (fármacos NE)	NE - Dimensão do septo interventricular - dimensão posterior do ventrículo esquerdo - dimensão do ventrículo esquerdo em telediástole - massa ventricular esquerda
Wang et al, 2013, China ⁴⁷	Prospetivo, paralelo, randomizado, controlado, não cego, unicêntrico	- Hipertensos <i>non-dippers</i> com DRC - 18-65 anos - TFG 30-90 ml/min/m ² - proteinúria 0.5-2g/ 24 horas	- Esteróides ou hormonas - alterações na TFG > 30% - hipotensão ortostática - HTA >grau 2 - gravidez - abuso de álcool/drogas - profissão por turnos - SIDA - angina instável - insuficiência cardíaca - arritmia severa ou FA - insuficiência renal - retinopatia >grau III - intolerância a MAPA - incapacidade de cumprir o estudo	Valsartan 80-320 mg	"ao deitar" vs "ao acordar"	Nifedipina de libertação controlada 30-60 mg	- Proteinúria g/24 horas - índice de massa ventricular esquerda - fração de ejeção ventricular esquerda - placas ateroscleróticas carotídeas - relação E/A do fluxo Doppler transmitral

Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte III)

Estudo, autor, ano, país	Critérios					Outras terapêuticas		
	Desenho	Inclusão	Exclusão	Terapêutica	Horário de toma	permitida	prévia	Outcomes de interesse
Hosomi et al 2012 Japão ⁴⁸	Prospetivo paralelo randomizado controlado não cego unicêntrico	- >65 anos - HTA matinal - antecedentes de AVC	- <95% adesão terapêutica - estenose carotídea severa - transaminases >1001 UI - creatinina >1,5mg/dl - alergia medicamentosa	Amlodipina 5mg perindopril 4 mg candesartan 8 mg olmesartan 20 mg valsartan 80 mg telmisartan 40 mg	"ao deitar" vs. "ao jantar" vs. "de manhã"	NE IECA ARA II (fármacos NE)	BCC	- Rácio albumina/creatinina urinárias
Suzuki e Aizawa, 2011, Japão ⁴⁹	Prospetivo cruzado randomizado controlado não cego	- Hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 e HbA1c estável com pelo menos 3 meses de tratamento anti-diabético	- ≥ 3 anti-hipertensores - creatinina ≥ 3 mg/dL - insuficiência hepática - diabetes mellitus não controlada - eventos cardiovasculares há menos de 3 meses	Valsartan 160 mg	"à noite" vs. "de manhã" vs. "de manhã e à noite"	NE	NE	- Rácio albumina/creatinina urinárias
Povedano e De la Villa, 2009, Espanha ⁵⁰	Prospetivo cruzado randomizado controlado não cego	- Hipertensos com diabetes mellitus tipo 2 sem tratamento nos últimos 6 meses - idade entre 18-75 anos - IMC entre 20-40 kg/m ²	- MAPA < 135/85 mmHg - pressão arterial noturna < 120/75 mm Hg	Olmesartan 40 mg	7-9 horas vs. 22-24 horas	NE	NE	- Rácio albumina/creatinina urinárias

Tabela I. Metodologia dos estudos incluídos (parte IV)

Estudo, ano, país	Critérios				Outras terapêuticas			
	Desenho	Inclusão	Exclusão	Terapêutica	Horário de toma	permitida	prévia	Outcomes de interesse
Hoshino, Nakamura, Matsubara, 2010, Japão ⁵¹	Prospetivo cruzado randomizado controlado não cego	- HTA essencial - idade 40-80 anos	- HTA secundária, severa ou maligna - uso concomitante de outros anti-hipertensores - doença cardiovascular - fibrilhação auricular - insuficiência cardíaca congestiva classe II-IV - valvulopatia aórtica ou mitral severa - diabetes mellitus - Insuficiência renal	Amlodipina/ olmesartan (2,5-10/20-40 mg)	"ao deitar" vs. "de manhã"	Nenhuma	NE	- Rácio albumina/creatinina urinárias - péptido natriurético do tipo B
Balan 2009, ¹ Roménia ⁵²	Prospetivo cruzado randomizado controlado não cego	- HTA ligeira a moderada na automedicação da pressão arterial e MAPA	- HTA secundária - insuficiência renal - dislipidemia, diabetes mellitus ou obesidade mórbida - enfisema pulmonar - macromastia - estruturais ou cinética cardíaca anormais - insuficiência cardíaca - valvulopatias - anormalidades da condução cardíaca - cirurgia recente - gravidez - interações medicamentosas - má adesão terapêutica - incapacidade de cumprir o estudo	Perindopril 10 mg verapamil/ trandolapril 180/2 mg amlodipina 10 mg	"ao deitar" vs. "ao acordar"	NE	NE	- índice de massa ventricular esquerda - relação E/A do fluxo Doppler transmitral

AIT = Acidente Isquémico Transitório, ARA II = Antagonista dos Receptores da Angiotensina II, AVC = Acidente Vascular Cerebral, BA = Bloqueador Alfa, BB = Beta Bloqueador, BCC= Bloqueador dos Canais e Cálcio, DRC = Doença Renal Crónica, EAM= Enfarte Agudo do Miocárdio, EBAR = Estenose Bilateral das Artérias Renais, FA = Fibrilhação Auricular, GITS = *Gastrointestinal Therapeutic System*, HbA1c = Hemoglobina Glicosilada, HTA = Hipertensão Arterial, IECA = Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina, MAPA = Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial, NE = Não Especificado, PROBE = *Prospective, Randomised, Open-label, Blinded Endpoint*, SIDA = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, TFG = Taxa de Filtração Glomerular, vs.= *versus*.

Tabela II. Resultados dos estudos incluídos (parte I)

Estudo, autor, ano, país	Amostra (n)	Persistência (%)	Duração (meses)	Idade média (anos)	Sexo masculino	Fatores de risco cardiovascular (controlo) %							Eventos adversos
						Dislipidemia	Doença renal crónica	Doença cardiovascular	Diabetes mellitus	Obesos	Síndrome Metabólico	Fumadores	
MAPEC, Hermida et al 2010, Espanha ⁴¹	2156	2,0	5,6 anos	55,6	48,4	NE	5,2 (5,3)	19,6 (21,3)	72,6 (69,8)	57,6 (61,3)	12,4 (13,1)	- AN obteve menor número de eventos cardiovasculares do que AM (0,39; 0,29-0,50; p<0,001)	- Não foram reportados quaisquer efeitos adversos
J-TOP, Kario et al 2010, Japão ⁴²	450	6,4	6 meses	66,6	46,4	33,3 (34,2)	12,9 (13,7)	NE (16,1)	NE	11,4 (9,7)	NE	- AN com maior redução do rácio albumina/ creatinina urinárias - diferença de BNP NS entre grupos	- Eventos maior: 0 no grupo AN e 4 no grupo AM - eventos menor: 2 no grupo AN e 1 no grupo AM
COMPATI BLE, Mori et al, 2013, Japão ⁴³	218	13,8	6 meses	61*	48,6	NE	6,5 (6,3)	8,6 (9,5)	NE	NE	NE	- Diferença do rácio albumina/ creatinina urinárias NS entre grupos - diferença do índice de Sokolov-Lyon NS entre grupos	- Não são reportados quaisquer efeitos adversos
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁴	200	4,8	3 meses	50,7	39	24,5 (26,4)	NE	NE	NE	12,2 (9,8)	NE	- AN com maior redução da albuminúria	- Eventos menor: 2 no grupo AM e 2 no grupo AN
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁵	148	2,6	3 meses	53	33,8	NE	0	NE	NE	NE	NE	- Diferença de albuminúria NS entre grupos	- Não foram reportados quaisquer efeitos adversos
Okeahiala m et al, 2011, Nigéria ⁴⁶	181	8,8	3 meses	50*	39,4	NE	0	NE	NE	NE	0	- AN com redução da massa ventricular esquerda	- Eventos maior: 1 no grupo AM e 2 no grupo AN

Tabela II. Resultados dos estudos incluídos (parte II)

Estudo, autor, ano, país	Amostra (n)	Desistência (%)	Duração	Idade média (anos)	Sexo masculino	Fatores de risco cardiovascular (controlo) %						Eventos adversos	
						Doença crónica	Doença cardiovascular	Diabetes mellitus	Obesos	Síndrome Metabólico	Fumadores		
Wang et al, 2013, China ⁴⁷	60	NE	1 ano	36	60	NE	100	0	NE	NE	NE	NE	- AN com maior redução da proteinúria (24 horas) e índice de massa ventricular esquerda - AN com menor aparecimento de placas carotídeas - diferença de FEVE e E/A NS entre grupos
Hosomi et al 2012 Japão ⁴⁸	270	NE	10 semanas	75,6	53,7	36,7 (37,8)	NE	100 (AVC)	18,9 (18,9)	NE	NE	NE	- Não foram reportados quaisquer efeitos adversos
Suzuki e Aizawa, 2011, Japão ⁴⁹	36	5,6	9 meses	57,5	52,4	29,4	35,3	23,5	100	NE	NE	NE	- Não se observaram efeitos adversos da medicação
Povedano e De la Villa, 2009, Espanha ⁵⁰	40	5,0	4 meses	53,7	42,1	NE	NE	NE	100	NE	NE	23	- Não se observaram efeitos laterais da medicação
Hoshino, Nakamura, Matsubara, 2010, Japão ⁵¹	38	18,4	4 meses	69	38,7	65	NE	0	0	NE	52	10	- Não foram reportados quaisquer efeitos adversos
Balan 2009, Roménia ⁵²	60	0,0	3 meses	57	53,3	NE	NE	NE	0	NE	NE	NE	- Não se registaram efeitos laterais que exigissem alteração da terapêutica

*Valores estimados; AM = administração matinal, AN = administração nocturna, AVC = acidente vascular cerebral, BNP = péptido natriurético do tipo B, E/A = relação E/A do fluxo Doppler transmitral, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, NE = não especificado, NS = não significativo.

Tabela III. Qualidade dos estudos incluídos

Estudo, autor, ano, país	Randomização	Alocação oculta	Semelhança basal	Crítérios de inclusão	Avaliador de outcomes cego	Médico assistente cego	Doente cego	Resultados (DP/EP)	Análise em Intenção de Tratar
MAPEC, Hermida et al 2010, Espanha ⁴¹	✓	x	✓	✓	✓	x	x	✓	✓
J-TOP, Kario et al 2010, Japão ⁴²	✓	x	x	✓	x	x	x	x	✓
COMPATIBLE, Mori et al, 2013, Japão ⁴³	✓	x	✓	✓	x	x	x	x	x
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁴	✓	x	✓	✓	✓	x	x	✓	x
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁵	✓	x	✓	✓	✓	x	x	✓	x
Okeahialam et al, 2011, Nigéria ⁴⁶	✓	x	✓	✓	x	x	x	x	x
Wang et al, 2013, China ⁴⁷	✓	x	x	✓	x	x	x	✓	x
Hosomi et al 2012 Japão ⁴⁸	✓	x	✓	✓	x	x	x	✓	x
Suzuki e Aizawa, 2011, Japão ⁴⁹	✓	x	✓	✓	x	x	x	✓	x
Povedano e De la Villa, 2009, Espanha ⁵⁰	✓	x	✓	✓	x	x	x	✓	x
Hoshino, Nakamura, Matsubara, 2010, Japão ⁵¹	✓	x	✓	✓	x	x	x	x	x
Balan 2009, Roménia ⁵²	✓	x	✓	✓	x	x	x	x	x

DP = Desvio-Padrão, EP = Estimativas Pontuais

Tabela IV. Marcadores de lesão renal dos estudos incluídos.

Estudo, autor, ano, país	Amostra (n)		Marcador	Inicial ± DP			Final ± DP (%)			Valor de prova (p)	
	AM	AN		AM	AN	outro	AM	AN	outro	entre grupos	Inicial-final
J-TOP, Kario et al 2010, Japão ⁴²	229	221	RACU mg/g	25,3± NE	29,1± NE		NE (-34,5%)	NE (-45,7%)		0,02	Ambos os grupos <0,001
COMPATIBLE, Mori et al, 2013, Japão ⁴³	95	93	RACU mg/g	13,9± NE	14,4± NE		6,9 (-50,4%)*	9,1 (-36,8%)*		0,159	Ambos os grupos <0,001
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁴	102	98	Albuminúria mg/24 horas	29,5± 25,9	29,7± 25,6		25,2 ± 20,6 (-14,6%)*	17,5± 17,6 (-41,1%)*		0,014	NE
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁵	72	76	Albuminúria mg/24 horas	15,6± 20,1	17,5± 25,5		15,2 ± 26,1 (-2,6%)*	11,4± 14,4 (-34,9%)*		NS	<0,01 (grupo AN) NS (grupo AM)
Wang et al, 2013, China ⁴⁷	30	30	Proteinúria g/24 horas	1,1± 0,2	0,7± 0,3		1,0 ± 0,2 (-9,1%)*	0,4 ± 0,3 (-42,6%)*		<0,05	Ambos os grupos <0,05
Hosomi et al 2012 Japão ⁴⁸	90	90	RACU mg/g	33,1± 20,9	33,1± 23	ao jantar 30,9± 19,5	-0,148 ± 0,068 (-0,5%)*	-0,178 ± 0,127 (-0,5%)*	-0,167± 0,169 (-0,5%)*	0,59	Todos os grupos <0,001
Suzuki e Aizawa, 2011, Japão ⁴⁹	36	36	RACU mg/g		124,2± NE		99,7 (-19,7%)*	75,0 (-39,6%)*	AM+ AN 74,1 (-40,3%)*	NS	Todos os grupos <0,05
Povedano e De la Villa, 2009, Espanha ⁵⁰	40	40	RACU mg/g	43,74± 61,88			34,32 ± 53,42 (-21,5%)*	32,83± 57,32 (-24,9%)*		0,66	Ambos os grupos <0,0001
Hoshino, Nakamura, Matsubara, 2010, Japão ⁵¹	38	38	RACU mg/g	NE			75,3 ± 26,4 (NE)	42,5 ± 59,9 (NE)		0,044	NE

*Valor estimado. AM = Administração Matinal, AN = Administração Noturna, DP = Desvio-Padrão, NE = Não Especificado, NS = Não Significativo, RACU = Rácio Albumina/Creatinina Urinárias

Tabela V. Marcadores de lesão cardiovascular dos estudos incluídos.

Estudo, autor, ano, país	Amostra (n)		Marcador	Inicial ± DP		Final ± DP (%)		Valor de prova (p)	
	AM	AN		AM	AN	AM	AN	entre grupos	Inicial-final
J-TOP, Kario et al 2010, Japão ⁴²	229	221	BNP pg/ml	21,5± NE	22,8± NE	NE (-3,70%)	NE (-5,30%)	0,80	Ambos os grupos NS
COMPATIB LE, Mori et al, 2013, Japão ⁴³	95	93	SV1+RV5 mV	2,90± 1,03	2,81± 1,01	2,66± 0,87 (-8,3%)*	2,58± 0,84 (-8,2%)*	0,565	Ambos os grupos <0,001
Okeahialam et al, 2011, Nigéria ⁴⁶	90	91	DSIV mm	13,25± 3,62	12,50± 3,26	-0,47± 2,59 (-3,5%)*	-0,78± 2,68 (-6,2%)*	NE	NE
			DPPVE mm	11,14± 2,41	11,16± 3,01	+0,01± 1,93 (+0,09%)*	-1,11± 2,41 (-9,9%)*	NE	NE
			DVETD mm	44,22± 8,07	44,94± 7,34	-0,23± 6,86 (-0,5%)*	-1,47± 7,34 (-3,3%)*	NE	NE
			MVE g	200,62 ±69,18	196,96 ±67,36	-2,16± 42,11 (-1,1%)*	-30,12± 53,6 (-15,3%)*	0,000	NE
Wang et al, 2013, China ⁴⁷	30	30	IMVE g/m2	41± 9	47± 13	49± 10 (+19,5%)*	45± 12 (-4,3%)*	<0,05	NE
			E/A VE	1,1± 0,3	1,0±0,3	1,0± 0,4 (-9%)*	1,0± 0,5 (0%)*	NS	NE
			FEVE %	70± 6	69±8	69± 8 (-1,4%)*	68± 5 (-1,4%)*	NS	Ambos os grupos NS
			Placas	8/30	10/30	18/30	10/30	NE	<0,05 (apenas grupo AM)
Hoshino, Nakamura, Matsubara, 2010, Japão ⁵¹	38	38	BNP ng/ml	NE	NE	38,7± 42,6	34,2± 31,9	0,77	NE
Balan 2009, Roménia ⁵²	60	60	MVE g	202,2 (perindopril)		NE	-21, 2± 3,7 (10,5%)*	NS entre fármacos, NE entre grupos	<0,05 (apenas grupo AN)
				207,6 (verapamil/ trandolapril)			-26,4± 4,4 (12,7%)*		
				191 (amlodipina)			-13,6± 3,6 (7,1%)*		
			E/A VE	NE	NE	1± 0,2	1,4± 0,2	NS entre fármacos, NE entre grupos	<0,05 (apenas grupo AN)

AM = Administração Matinal, AN = Administração Noturna, BNP = Péptido Natriurético do tipo B, DP = Desvio-padrão, DPPVE = Dimensão da Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo, DSIV = Dimensão do Septo Interventricular, DVETD = Dimensão do Ventrículo Esquerdo em Telediástole, E/A = relação E/A do fluxo Doppler transmitral, FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo, IMVE = Índice de Massa Ventricular Esquerda, MVE = Massa Ventricular Esquerda, NE = Não Especificado, NS = Não Significativo, SV1+RV5 = Índice de Sokolov-Lyon, VE = Ventrículo Esquerdo

Tabela VI. Controlo tensional dos estudos incluídos.

Estudo, autor, e ano, país	Controlo tensional (resultados principais)
MAPEC, Hermida et al 2010, Espanha ⁴¹	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 48 horas entre os dois grupos. - Grupo AN obteve maior % de doentes com PA das 48 horas controlada, menor PA noturna e menor % de doentes <i>nondipper</i> .
J-TOP, Kario et al 2010, Japão ⁴²	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da AMPA entre os dois grupos.
COMPATIBLE, Mori et al, 2013, Japão ⁴³	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de PA do consultório entre os grupos.
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁴	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 24 horas entre os dois grupos. - Grupo AN obteve maior % de doentes com PA diurna e noturna controladas e menor % de doentes <i>nondipper</i> .
Hermida et al, 2005, Espanha ⁴⁵	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 24 horas entre os dois grupos. - Grupo AN obteve maior % de doentes com PA diurna e noturna controladas e menor % doentes <i>nondipper</i> .
Okeahialam et al, 2011, Nigéria ⁴⁶	- Grupo AN obteve maior redução dos valores da PA diastólica e PA média do consultório.
Wang et al, 2013, China ⁴⁷	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 24 horas entre os grupos - Grupo AN obteve maior redução da PA sistólica noturna e maior conversão para perfil <i>dipper</i> .
Hosomi et al 2012 Japão ⁴⁸	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de AMPA entre os grupos.
Suzuki e Aizawa, 2011, Japão ⁴⁹	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de PA do consultório e AMPA entre os grupos.
Povedano e De la Villa, 2009, Espanha ⁵⁰	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 24 horas entre os grupos. - Grupo AN com maior redução da PA sistólica noturna e conversão para perfil <i>dipper</i> .
Hoshino, Nakamura, Matsubara, 2010, Japão ⁵¹	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 24 horas e do consultório entre os grupos. - Grupo AN com maior redução da PA noturna e matinal.
Balan 2009, Roménia ⁵²	- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores da PA das 24 horas entre os grupos. - Grupo AN com maior conversão para perfil <i>dipper</i> .

AMPA = Automeção da Pressão Arterial, PA – Pressão Arterial