

IMPACTO DA CRONOTERAPIA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: “ UM PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO NA TENTATIVA DO SEU ESCLARECIMENTO “

IMPACT OF CHRONOTHERAPY ON HYPERTENSION MANGEMENT: INVESTIGATION PROTOCOL IN ATTEMPTING OF CLARIFICATION

Atônio Assunção¹ (Mestre); Dina Campos¹ (Mestre); César Matos² (Mestre); Ana Rebelo³ (Mestre); Pedro Lopes Vaz¹ (Mestre)

1 – Mestre, USF Viriato 2 – Mestre, UCSP Azeitão 3 – Mestre, USF Cidade Jardim

Morada: Loteamento Quinta da Torre, lote 11, 3505-559 Mundão

E-mail: ajsassuncao@gmail.com

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial (HTA) constitui um importante fator de risco para eventos cardiovasculares (CV), tais como enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. A cronoterapia consiste na utilização dos ritmos hormonais, diários (ritmo circadiano) ou mensais, do organismo para tratar doenças, potencializar efeitos de medicações e minimizar iatrogenia. É, no entanto, uma área pouco explorada, embora exista evidência de que a cronoterapia apresenta utilidade no tratamento da HTA.

Objetivo primário: Avaliar o interesse clínico que a cronoterapia apresenta no tratamento da HTA.

Tipo de estudo: Multicêntrico, observacional, transversal e analítico

Questões de investigação: O padrão de pressão arterial (dipper, não-dipper), avaliado ao longo de 24 horas, é condicionado pelo horário de administração dos anti hipertensores (vespertino vs. matutino)? O controle tensional é condicionado pelo horário de administração dos fármacos anti hipertensores (vespertino vs. matutino)?

Metodologia: Recorrer-se-á à consulta do processo clínico informático dos doentes, nomeadamente à documentação através de MAPA do padrão de HTA em dipper ou não-dipper. Aos doentes que não possuem caracterização do seu padrão de HTA por MAPA, o mesmo será solicitado, a fim de cumprirem condições para integrar o estudo.

Os doentes serão divididos em dois grupos de estudo, cada um deles com 200 doentes, ou seja, 400 doentes no total. No grupo A estarão os doentes que cumprem plano terapêutico com medicação anti hipertensora em horário vespertino e no grupo B, estarão os doentes que cumprem plano terapêutico com medicação anti hipertensora em horário matutino.

Resultados: Utilizar-se-á o método quantitativo. O valor de p definido para se considerar um resultado estatisticamente significativo será de $p < 0.05$.

Conclusão: O ritmo circadiano da pressão arterial é particularmente relevante para a medicina, contudo, continua a ser um conceito frequentemente ignorado. Desta forma, torna-se necessário a consciencialização da sua importância na prática clínica, para melhor se compreender os mecanismos da doença e poder proporcionar formas de tratamento mais eficazes e vantajosas para os doentes, sendo esse o grande fundamento deste protocolo de investigação.

Abstract

Introduction: Arterial hypertension is an important risk factor for cardiovascular events, such as acute myocardial infarction or stroke. Chronotherapy consists in using daily (circadian) or monthly hormonal rhythms to treat diseases, enhance the effects of medications and minimize iatrogenesis. It is, however, a poorly explored area, although there is evidence that chronotherapy might be useful in the treatment of hypertension.

Primary objective: To evaluate the clinical interest of chronotherapy in the treatment of hypertension.

Type of study: Multicentric, observational, cross-sectional and analytical.

Research questions: Is the blood pressure pattern (dipper, non-dipper), assessed over 24 hours, conditioned by the time of administration of antihypertensive drugs (evening vs. morning)? Is blood pressure control conditioned by the time of administration of antihypertensive drugs (evening vs. morning)?



Methodology: The information will be collected from patient's clinical computerized process, namely the hypertension pattern (dipper or non-dipper), obtained by ABPM.

Patients who do not have a characterization of their hypertension pattern by ABPM, will be asked to do so, in order to fulfill the conditions to integrate the study.

Patients will be divided into two study groups, each with 200 patients, that is, 400 patients in total. In group A there will be patients who follow a therapeutic plan with anti-hypertensive medication administered in the afternoon and in group B, there will be patients who follow a therapeutic plan with anti-hypertensive medication administered in the morning.

Results: It will be used a quantitative method. The *p* value defined for considering a statistically significant result will be $p < 0.05$.

Conclusion: The circadian rhythm of blood pressure is particularly relevant in medicine; however, it remains a concept often ignored. Thus, it becomes necessary to raise awareness of its importance in clinical practice, in order to better understand the mechanisms of the disease, and to be able to provide more effective and advantageous forms of treatment for patients, being that the greatest purpose of this research protocol.

1 - CRONOTERAPIA NO TRATAMENTO DA HTA

A Hipertensão Arterial (HTA) é uma das doenças com maior prevalência no mundo moderno e constitui um dos mais importantes fatores de risco para a ocorrência de eventos (CV), tais como enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, assim como de doença renal (1, 2). Segundo a OMS, em 2008 cerca de 40% dos indivíduos com mais de 25 anos tinha diagnóstico de HTA, sendo a maior prevalência no continente africano e a menor prevalência no continente americano (35%). Estima-se que até 2025, o número de hipertensos aumentará 60%. Nos EUA e Canadá, a prevalência de HTA na população em geral é inferior à da Europa e é maior a percentagem de hipertensos controlados (30% nos EUA e 16% no Canadá) (3).

O estudo PHYSA (Portuguese Hypertension and Salt Study), realizado em Portugal em 2012 documentou uma prevalência de hipertensos de 42,2% (40,2% nas mulheres e 44,4% nos homens) na população portuguesa. Destes indivíduos, 77% tinham conhecimento da HTA, 75% estavam medicados, mas apenas 43% estavam controlados (4).

O tratamento da HTA constitui, portanto, um importante desafio na prática clínica atual, já que o controlo da Pressão Arterial (PA) tem indiscutível impacto em termos de diminuição de morbi-mortalidade associada a esta patologia.

1.1 – Ritmo circadiano da Pressão Arterial

A biologia dos seres humanos não é constante e quando uma atividade se repete em intervalos de tempo regulares

designa-se por ritmo. Há variáveis que se manifestam em oscilações integradas ao longo de 24 horas, semanas, meses ou anos (2, 5, 6).

Os ritmos circadianos das funções fisiológicas designam padrões de oscilações que duram aproximadamente 24 horas e são particularmente relevantes para a medicina. Contudo, este conceito é ainda pouco aplicado à prática clínica, resultando em oportunidades perdidas para melhor compreender os mecanismos da doença, bem como proporcionar formas de diagnóstico e tratamento mais precisos (1, 7).

Em particular, a PA apresenta variações ao longo de 24 horas, como consequência não só de alterações de comportamento (dieta, horários das refeições, stress mental, postura) e fenómenos ambientais (temperatura, níveis de ruído), mas também de ritmos circadianos endógenos (neural, endócrino, endotelial) e variáveis hemodinâmicas (1, 8).

A figura 1 pretende ilustrar o padrão circadiano da pressão arterial num doente hipertenso não tratado.

Durante o sono, há uma diminuição do tónus simpático e uma predominância do tónus vagal. O sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA) encontra-se menos ativado e o aumento da concentração de vasodilatadores, como é o caso do péptido natriurético auricular e óxido nítrico atingem os seus picos máximos. Ocorre uma redução da resistência vascular periférica em combinação com o pico de sódio e diurese que se verificam ao final da tarde e início da noite. Fatores comportamentais e/ou ambientais, tais como a postura supina, a escassez ou ausência de ruído, a diminuição de stress físico e

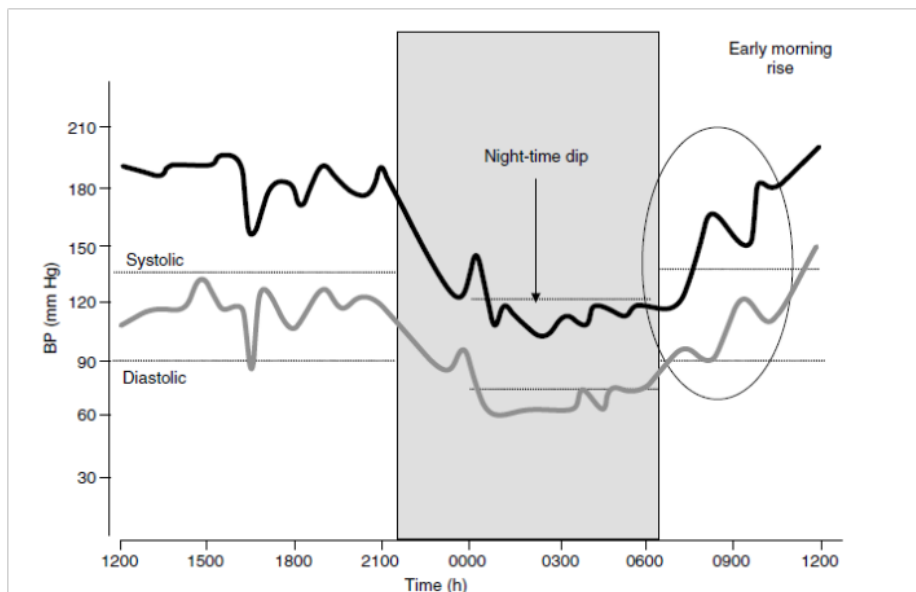


Figura 1: Ritmo circadiano da pressão arterial num indivíduo hipertenso não tratado. As linhas tracejadas representam o limite normal da PAS e a PAD. A área cinzenta indica o período noturno. (adaptado de Hassler e Burnier, 2005). (9)

emocional, também contribuem para a redução da pressão arterial durante o sono (1).

Durante o dia e sob vigília, o tónus simpático, a atividade da renina plasmática, os níveis de angiotensina I e II, e da aldosterona encontram-se aumentados, assim como o débito cardíaco. Sabe-se hoje que o sistema nervoso simpático contribuiu para o pico de PA da manhã (10,11). Em pessoas ativas, o nível plasmático de noradrenalina e adrenalina é maior durante as horas de vigília, nomeadamente durante as horas iniciais da atividade diurna. De manhã há ainda um aumento da agregação plaquetária, da viscosidade do sangue, juntamente com uma diminuição da atividade fibrinolítica. Além disso, a postura ereta, o meio ambiente barulhento, o stress físico e mental e a ingestão de estimulantes, como a caféina e o cloreto de sódio, em combinação com os outros fatores anteriormente descritos, contribuem para uma elevação dos valores da pressão sistólica e diastólica durante o dia (12).

1.2 – Dippers e não-dippers

A extensão do declínio da PA durante o período de sono, pode ser quantificada, comparando o valor médio da PA durante o sono com o valor médio da PA durante a atividade diurna. Este valor, normalmente é expresso em percentagem, recorrendo à seguinte equação: (5, 6)

Declínio da pressão arterial = [(Pressão arterial média

acordado – Pressão arterial média durante o sono)/
Pressão arterial média acordado] × 100

Tendo em conta este rácio, os doentes podem ser classificados em quatro categorias: (1)

- dippers, quando o declínio da pressão arterial noturna é igual ou superior a 10% e inferior a 20%;
- não dippers, quando o declínio da pressão arterial noturna é inferior a 10%;
- dippers extremos, quando o declínio da pressão arterial noturna é igual ou superior a 20%;
- risers, quando o declínio é 0%, indicando que a pressão sanguínea média durante o sono é superior à pressão sanguínea média durante a vigília.

Normalmente, a flutuação da pressão sanguínea em doentes com hipertensão de grau I e II tem um padrão noturno dipper. Os doentes com grau III de hipertensão, ou com hipertensão grave normalmente apresentam um padrão não-dipper (8).

Numerosos estudos, que utilizaram a monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) mostraram consistentemente que um doente hipertenso com padrão não-dipper está sujeito a um pior prognóstico. No entanto, o padrão não-dipper está sub-diagnosticado, dado que na realidade clínica dos Cuidados de Saúde



Primários (CSP), grande parte dos diagnósticos são feitos em consultório pela observação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões da PA, mas sem qualquer registo das variações circadianas, e em particular, da oscilação noturna da mesma, sendo a medicação anti-hipertensora classicamente administrada de manhã.

Estudos realizados em modelos animais associaram o padrão não dipper à ativação do SRAA. Doentes hipertensos com padrão não dipper têm um risco aumentado lesão de órgão alvo, em particular de Doença Renal Crónica (DRC) e eventos CV (7, 13). A resistência à insulina, que é um importante fator de risco cardiovascular, está frequentemente associada ao padrão não-dipper. Além disso, os níveis de fibrinogénio são mais elevados em doentes hipertensos com padrão não-dipper. Este facto é clinicamente relevante uma vez que níveis elevados de fibrinogénio estão fortemente correlacionados com a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (5, 1, 7).

Por outro lado, há também evidência de que uma redução excessiva da PA sistólica durante a noite pode contribuir para a ocorrência de enfartes cerebrais isquémicos silenciosos. Adicionalmente, a redução noturna farmacológica da PA em doentes extreme-dippers com doença coronária de base associa-se a um aumento dos eventos isquémicos cardíacos durante a noite (8, 14).

A evidência científica sugere, assim, que não só os valores de PA devem ser controlados para valores normais, mas também o ritmo circadiano deve ser melhorado ou mantido. A redução da pressão noturna e a normalização do padrão dipping assumem extrema importância na redução dos danos em órgãos-alvo e melhoram o prognóstico do doente (8).

Face ao exposto, torna-se fundamental aprofundar conhecimentos sobre o potencial benefício e tolerabilidade da terapêutica anti-hipertensora administrada à noite, em doentes selecionados.

2 – OBJETIVOS DE INVESTIGAÇÃO

Definiu-se o seguinte objetivo primário:

- Avaliar o interesse clínico que a cronoterapia apresenta no tratamento da HTA.

Como objetivo secundário definiu-se:

- Medir o efeito da cronoterapia no risco cardiovascular.

3 – QUESTÕES DE INVESTIGAÇÃO

Foram definidas as seguintes questões de investigação:

- O padrão de pressão arterial avaliado ao longo de 24 horas (dipper, não-dipper) é condicionado pelo horário de administração dos anti hipertensores (vespertino Vs. matutino)?
- O controlo tensional é condicionado pelo horário de administração dos fármacos anti hipertensores (vespertino Vs. matutino)?

4 – HIPÓTESES DE INVESTIGAÇÃO

Foram definidas as seguintes hipóteses de investigação:

- H1: doentes a cumprir plano terapêutico anti hipertensor em horário vespertino, apresentam padrão de HTA dipper.
- H2: doentes a cumprir plano terapêutico anti hipertensor em horário matutino, apresentam padrão de HTA não dipper.
- H3: doentes a cumprir plano terapêutico anti hipertensor em horário vespertino, não apresentam iatrogenia à terapêutica farmacológica.
- H4: doentes a cumprir plano terapêutico anti hipertensor em horário matutino, apresentam iatrogenia à terapêutica farmacológica.
- H5: Existe relação estatisticamente significativa entre o controlo tensional e o horário de administração dos anti hipertensores.

5 – INSTRUMENTO DE COLHEITA DE DADOS

Para a realização do presente estudo, recorrer-se-á à consulta do processo clínico informático dos doentes, nomeadamente à documentação através de MAPA do padrão de HTA em dipper ou não-dipper. Aos doentes que não possuem caracterização do seu padrão de HTA por MAPA, o mesmo será solicitado, a fim de cumprirem condições para integrar o estudo.

Os doentes serão divididos em dois grupos de estudo, cada um deles com 200 doentes, ou seja, 400 doentes no total. No grupo A estarão os doentes que cumprem plano terapêutico com medicação anti hipertensora em horário vespertino e no grupo B, estarão os doentes que cumprem plano terapêutico com medicação anti hipertensora em horário matutino.

6 – VARIÁVEIS

Para o presente protocolo de investigação definiram-se variáveis: dependente e independentes.

Como variável dependente definiu-se o efeito clínico da cronoterapia, no tratamento de doentes hipertensos.

Relativamente às variáveis independentes definiram-se as seguintes:

- Idade
- Sexo
- Perímetro abdominal
- Risco cardiovascular através do Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)
- MAPA
 - o Padrão de HTA dipper;
 - o Padrão de HTA não dipper;
- Controlo tensional;

6.1 – Operacionalização das Variáveis

Para melhor interpretação e exequibilidade do protocolo de investigação, operacionalizaram as variáveis independentes da seguinte forma:

- Idade: variável quantitativa que define o número de anos completos que o doente tem a data de realização do MAPA
- Sexo: variável quantitativa que define o número de hipertensos que são do sexo feminino e do sexo masculino.
- Perímetro abdominal: efetuada sobre a pele abdominal, solicitando-se, para tal, que a pessoa não tenha qualquer roupa na zona a avaliar e verificando-se que não é exercida nenhuma força sobre a zona a analisar (exemplo: cinto ou equivalente), procedendo o profissional de saúde da seguinte forma:
 - o Efetuar a medição na zona mais estreita do abdómen, conhecida por cintura natural, com a fita métrica colocada em plano paralelo ao pavimento, sempre no final do ciclo respiratório, isto é, no momento final de uma expiração normal e sem que a fita métrica exerça qualquer compressão sobre a pele mas fique a ela ajustada.
 - o Resultado da medição em centímetros
- SCORE: variável que estima o risco a 10 anos de

um evento aterosclerótico fatal, relativamente à idade, sexo, hábitos tabágicos, nível de colesterol total e pressão arterial sistólica em risco muito alto; risco alto; risco moderado e baixo risco.

- MAPA:
 - Padrão de HTA dipper: variável quantitativa que define o número de doentes que apresentam MAPA consistente com essa classificação;
 - Padrão de HTA não dipper: variável quantitativa que define o número de doentes que apresentam MAPA consistente com essa classificação;
- Controlo tensional: variável quantitativa que define o número de doentes que, sob terapêutica farmacológica com anti hipertensores, apresentam valor de TAS < 130 mmHg e/ou TAD < 80 mmHg, avaliada por MAPA e referente à média dos valores obtidos nas 24 horas.

7 – DESENHO DA INVESTIGAÇÃO

Da população de hipertensos, seguidos nos Cuidados de Saúde Primários (CSP), serão incluídos no estudo 400 indivíduos que serão divididos em dois grupos de 200 doentes, constituindo-se assim o grupo A: doentes que cumprem plano terapêutico com medicação anti hipertensora em horário vespertino (entre as 17 e as 23 horas) e no grupo B: doentes que cumprem plano terapêutico com medicação anti hipertensora em horário matutino (entre as 06 e as 11 horas).

A amostragem será aleatória simples, assumindo-se que cada elemento da população acima descrita tem igual probabilidade de ser escolhido para fazer parte da amostra. Assim, será elaborada uma lista numérica dos elementos da população, de onde se resultará, com a ajuda de uma tabela de números aleatórios, uma série de números para constituir a amostra.

O passo seguinte será o de convidar o hipertenso para visitar a Unidade de Saúde, a fim de lhe ser solicitado o preenchimento do consentimento, livre e informado, com vista a participação no estudo. Importa referir que a avaliação da eventual adesão ao regime terapêutico é, a priori, uma limitação deste estudo.

Do presente estudo, serão excluídos doentes que não cumpram o plano terapêutico, que não tenham seguimento nos CSP e que apresentam suspeita ou diagnóstico de hipertensão secundária.



Trata-se de um estudo multicêntrico, que será realizado em várias Unidades de Saúde do ACeS Dão Lafões. Classifica-se ainda como de prevalência e transversal, onde será feita pesquisa e tratamento dos dados clínicos constantes nos MAPA's dos doentes incluídos no estudo.

8 – MATERIAL, MÉTODOS E ORÇAMENTO

Será feita uma análise estatística, recorrendo ao programa informático Statistical Package for the Social Sciences 24 (SPSS).

Utilizar-se-á o método quantitativo. O valor de p definido para se considerar um resultado estatisticamente significativo será de $p < 0.05$. Posteriormente recorrer-se-á ao método qualitativo, já que será feita uma análise e interpretação dos resultados.

Define-se o orçamento de 5000 euros, que contempla a aquisição de licença para utilização do programa informático SPSS, assim como os MAPA's que serão prescritos, afim de estratificar os doentes em estudo, segundo a operacionalização das variáveis independentes.

CONCLUSÃO

Os mecanismos exatos subjacentes à eficácia da cronoterapia no tratamento da hipertensão ainda não são completamente compreendidos, mas pensa-se que os fenómenos do ritmo circadiano afetem a farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos fármacos (1).

A cronoterapia pode recorrer à administração de anti hipertensores convencionais, contudo o desenvolvimento de sistemas de libertação modificada representa um desafio para a Indústria Farmacêutica (9).

O ritmo circadiano da pressão arterial é particularmente relevante para a medicina, contudo, continua a ser um conceito frequentemente ignorado. Desta forma, torna-se necessário a consciencialização da sua importância na prática clínica, para melhor se compreender os mecanismos da doença e poder proporcionar formas de tratamento mais eficazes e vantajosos para os doentes, sendo esse o grande fundamento deste protocolo de investigação.

Como limitações do estudo, importa referir que a amostra será não probabilística e por conveniência, já que serão selecionados os doentes hipertensos que recorram à consulta dos CSP e que se disponibilizem para participar no estudo. Por outro lado, a avaliação da

eventual adesão ao regime terapêutico é, à priori, uma limitação deste estudo.

NOTA: O protocolo de investigação veio enviado à Comissão de Ética da ARS Centro para aprovação

BIBLIOGRAFIA

- HERMIDA, Ramón C. et al. - Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. *Nature Reviews Nephrology*. 9 358-368. 2013
- HERMIDA, Ramón C. et al. - Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertension Research*. 2015.
- A global brief on hypertension, World Health Organization, 2013.
- POLONIA, Jorge – Prevalence awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: Changes over a decade. The PHYSA study. *Journal of Hypertension*, 2014.
- SAYK, Friedhelm; et al. – To dip or not to dip. *Hypertension* AHA, 2019
- HALL, John E.; JOEY, P.; HALL, Michael E. - Physiology and Pathophysiology of Hypertension. In: Seldin and Giebisch's the Kidney. 5ª Ed. USA: Academic Press, 2013. p.1320-1350.
- HERMIDA, Ramón; et al – Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *Clinical Investigations Journal* Foundation, 2017.
- KARIO, Kazoumi; et al – Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation*, 2003.
- HASSLER, Christopher; BURNIER, Michel - Circadian Variations in Blood Pressure: Implications for Chronotherapeutics. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2005
- HERMIDA, Ramón C.; AYALA, Diana E.; PORTALUPPI, Francesco - Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 59. 2007
- STRANGES, Paul M. et al. - Treatment of Hypertension With Chronotherapy: Is It Time? *Annals of Pharmacotherapy*. 49:3 (2014) 1-12.
- PRESS, Dove - Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers . Do we treat them differently? *Vascular Health and Risk Management*. 2013
- CHENG, Mei et al. - The effect of continuous nursing intervention guided by chronotherapeutics on ambulatory blood pressure of older hypertensive patients in the community. *Journal of Clinical Nursing*. 23. 2014
- BARATA, P. et al. - Cronoterapia: estratégia futura para a libertação de fármacos. *Acta Farmacêutica*. 2011