

CRONOTERAPIA NO DOENTE RENAL CRÓNICO HIPERTENSO: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

CHRONOTHERAPY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS WITH HYPERTENSION: AN EVIDENCE-BASED MEDICINE REVIEW

Bernardo Vieira Martins¹, Ana Rita Aleixo²

¹Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina; Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade Ciências da Saúde-Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal;

²Médica Assistente de Medicina Geral e Familiar; Assistente Convivada; UCSP Fundão, ACeS Cova da Beira; Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior;

Identificação do 1º Autor:

Nome: Bernardo Vieira Martins

Endereço eletrónico: a35279@fcsaude.ubi.pt

Endereço Postal: Rua D.Fernando de Almeida, lote 13. Código Postal: 6230-462 Fundão, Portugal.

Resumo

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

FONTES DE DADOS: The Cochrane Library, MEDLINE/PubMed, Direção Geral da Saúde, Sociedade Portuguesa de Nefrologia, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Hipertensão, National Institute for Health and Clinical Excellence, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association, American Journal of Kidney Diseases e Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

MÉTODOS: Pesquisa de meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR) e guidelines publicados nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, sem restrição na data da publicação, combinando os termos MeSH: "Antihypertensive Agents", "Drug Administration Schedule" e "Kidney Diseases". Foi utilizada a escala Strength of Recommendation Taxonomy (SORT), da American Family Physician, para avaliação dos níveis de evidência e da força de recomendação. Os artigos que não cumprissem os objetivos desta revisão baseada na evidência foram excluídos.

RESULTADOS: Obtiveram-se 52 artigos científicos na pesquisa inicial, dos quais seis cumpriram os critérios de inclusão (uma MA, uma RS e quatro ECR). Da pesquisa de guidelines resultaram seis documentos com orientações clínicas. Os resultados obtidos indicam que, embora a eficácia na redução dos valores de pressão arterial diurna e nas 24h com a administração de fármacos anti-hipertensores ao deitar seja similar à da administração matinal, a cronoterapia transformou perfis não dipper/riser em dipper e reduziu, de forma significativa, os valores de tensão arterial no período noturno, bem como mostrou uma redução do risco cardiovascular. As guidelines não apresentam recomendações sobre o melhor horário para a toma do(s) anti-hipertensor(es). Em duas há referência à cronoterapia, levantando a dúvida se se traduzirá na melhoria dos outcomes do doente com DRC ou em benefícios cardiovasculares a longo prazo.

CONCLUSÃO: A administração de anti-hipertensores ao deitar poderá ser aconselhada no doente renal crónico com hipertensão de modo a diminuir a tensão arterial noturna e, como tal, reduzir o risco cardiovascular (força de recomendação B), facto que poderá sugerir uma atualização das guidelines atuais.

Abstract

OBJECTIVE: This review's goal is to evaluate, based on the best available evidence, the differences in blood pressure control, blood pressure profile and cardiovascular risk between administering antihypertensive drugs at bedtime (chronotherapy) compared to administering antihypertensives drugs at any other time, in a population of hypertensive chronic kidney disease patients not on renal replacement therapy and ascertain if that evidence is represented in the current guidelines.

DATA SOURCES: The Cochrane Library, MEDLINE/PubMed, Direção Geral da Saúde, Sociedade Portuguesa de

Palavras-chave:

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



Nefrologia, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Hipertensão, National Institute for Health and Clinical Excellence, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association, American Journal of Kidney Diseases e Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

METHODS: Search of meta-analysis (MA), systematic reviews (SR), clinical trials and guidelines available in English, Portuguese and Spanish using the MeSH terms “Antihypertensive Agents”, “Drug Administration Schedule” and “Kidney Diseases” without limiting the time of the publication. The American Family Physician’s Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) was used to assess the levels of evidence and the strength of recommendation. Articles that did not meet the purposes of this evidence-based review were excluded.

RESULTS: A total of 52 scientific articles were found in the initial research, six of which met the inclusion criteria (one MA, one RS and four ECR). The guidelines search resulted in six clinical guidelines that were included in this review. The results show that, although the bedtime administration of anti-hypertensive drugs showed a similar daytime and 24-hour blood pressure reduction as the morning administration of these drugs, chronotherapy transforms nighttime blood pressure profiles from non-dipper/riser to dipper and significantly reduces the nighttime blood pressure and cardiovascular risk. The guidelines have no recommendation regarding the optimal schedule of administration of anti-hypertensive drugs. Two of them reference chronotherapy, raising the question of whether it translates into improvement of outcomes in chronic kidney disease patients or in long term cardiovascular benefits.

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

Keywords:

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

Introdução

A Doença Renal Crónica (DRC) é um problema crescente de saúde pública e tem ganho destaque nas últimas décadas devido à elevada taxa de morbimortalidade, tendo um enorme peso social e económico, com custos que pesam bastante nos sistemas de saúde ocidentais.

A Hipertensão Arterial (HTA) contribui para a progressão desta doença, sendo uma causa e consequência da mesma. À medida que a taxa de filtração glomerular diminui, a incidência e a gravidade da hipertensão aumentam. Além disso, a HTA e a DRC são fatores de risco independentes na doença cardiovascular (DCV) e, quando coexistem, o risco de mortalidade e morbidade por DCV aumenta substancialmente.¹

A Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) fornece valores de pressão arterial (PA) mais ajustados à realidade comparativamente com a medição da PA em contexto de consulta ou no domicílio. Para além disso, fornece mais informação sobre as flutuações da PA ao longo das 24 horas (ritmo circadiano). Está especialmente indicada quando valores tensionais elevados coexistem com os antecedentes de DRC, *Diabetes Mellitus* (DM) ou a ausência de lesões nos órgãos alvo (LOA).²

Num indivíduo saudável, os dados de uma MAPA mostrariam a diminuição fisiológica da pressão arterial

em 10-20% durante o sono (*dip*-noturno), relativamente à PA quando este está acordado.³ Por outro lado, existem outros ritmos/flutuações pressóricas, como os padrões não-*dipper* (diminuição da PA em menos de 10% durante o sono) ou *reverse-dipper* (valores de PA mais elevados durante o sono do que no período de vigília), que estão associados a LOAs, morbimortalidade cardiovascular, DM tipo 1 e 2 e DRC.⁴

É de realçar a franca evidência, comprovada em vários estudos,⁵⁻⁷ de que pacientes hipertensos com DRC apresentam uma prevalência elevada (entre 60 e 80%) do padrão não-*dipper* ou *reverse-dipper*. Essa prevalência aumenta com a evolução da DRC, consequência da disfunção do reflexo barorreceptor e da relativa perturbação no mecanismo de reabsorção do sódio renal.⁸

A descoberta de que variações dos ritmos biológicos (ritmos circadianos) ocorrem em função de determinadas patologias e da presença de certos fármacos, tal como a existência de ritmos que alteram a cinética e a dinâmica de alguns fármacos, constituíram aspetos fundamentais na evolução da cronofarmacologia.⁹ A abordagem cronoterapêutica baseia-se na presença de ritmos de 24 horas nas funções fisiológicas e patológicas, tornando estes medicamentos mais eficazes, seguros e apresentando menos efeitos adversos.¹⁰

Assim, atendendo ao facto de que os fatores implicados

na regulação da pressão arterial são caracterizados por uma marcada variação circadiana, compreende-se que os fármacos anti-hipertensores apresentem uma dependência da hora de administração.⁹ Para diminuir os valores de tensão arterial noturna num indivíduo com DRC e normalizar o padrão circadiano da pressão arterial, reduzindo o risco cardiovascular nestes pacientes, tem sido testada a administração da terapêutica anti-hipertensora ao deitar – cronoterapia, como referenciado anteriormente.

Nas atividades em meio clínico, mais especificamente na realização da Consulta de Hipertensão Arterial, quer nos Cuidados de Saúde Primários, quer em ambiente hospitalar, observa-se a recomendação, por parte de alguns médicos, da toma de fármacos anti-hipertensores ao deitar no doente renal crónico com hipertensão arterial. Porém, a maioria das *guidelines* atuais de Hipertensão Arterial e de Doença Renal Crónica não fazem referência concreta ao horário da toma da medicação anti-hipertensora.

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

Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), e ensaios clínicos aleatorizados (ECA) usando os termos MeSH: “*Antihypertensive Agents*”; “*Drug Administration Schedule*”; “*Kidney Diseases*”, nas seguintes bases de dados eletrónicas: *Cochrane Library* e *MEDLINE/PubMed*. Também foram utilizadas bases de dados de literatura cinzenta como a *OpenGrey* e o Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal e verificou-se se existiriam ensaios clínicos a decorrer utilizando a plataforma *clinicaltrials.gov*.

Não se fez restrição da data de publicação dos artigos. Foram incluídos os artigos científicos redigidos em inglês, português ou espanhol, que cumprissem estes critérios de elegibilidade:

a) População: Indivíduos com Doença Renal Crónica com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de Hipertensão Arterial

b) Intervenção: Toma de medicação anti-hipertensora no período noturno

c) Comparação: Doente hipertenso com DRC sob terapêutica anti-hipertensora administrada ao deitar vs. sem medicação anti-hipertensora administrada ao deitar

d) *Outcome*: Controlo dos valores tensionais (*outcome* primário) e diminuição do risco cardiovascular, com consequente diminuição da morbimortalidade cardiovascular (*outcome* secundário)

Foram excluídos os artigos que incluíam doentes em terapêutica de substituição renal, grávidas e trabalhadores por turnos ou estudos cujo propósito não fosse a avaliação da eficácia da medicação a nível da pressão arterial, bem como os artigos escritos noutra língua que não o português, inglês ou espanhol, e aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão definidos (Figura 1).

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

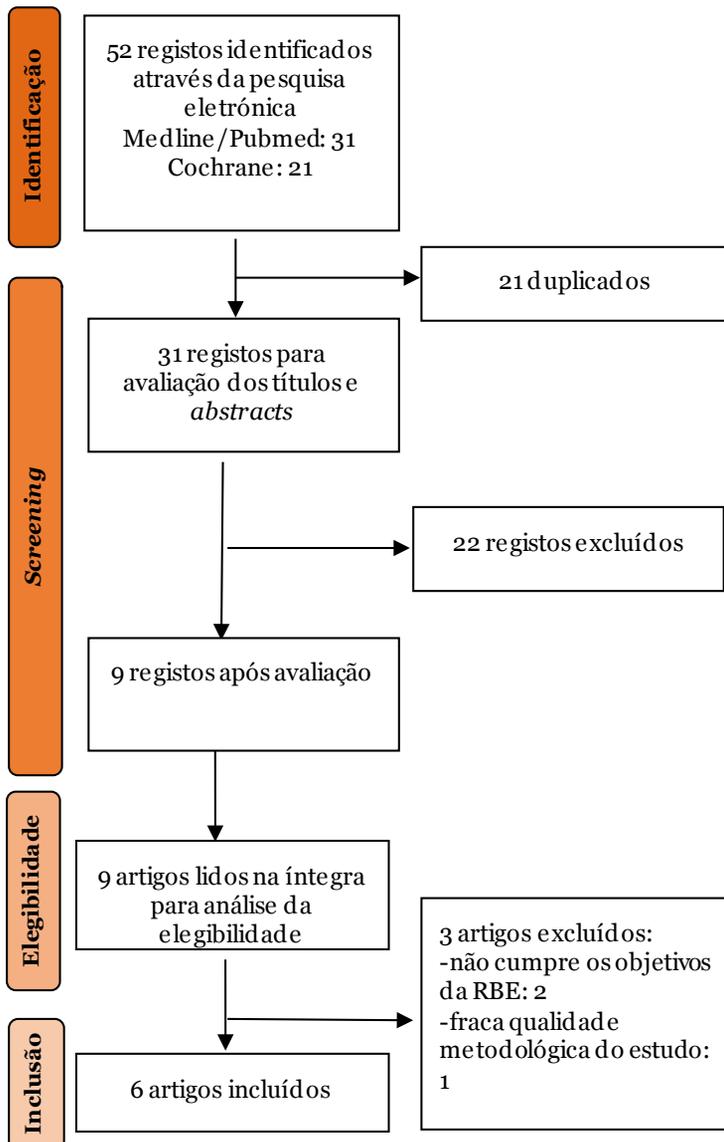
Foi aplicada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy*¹¹ da *American Family Physician* para avaliação dos níveis de evidência e da força de recomendação dos artigos científicos e *guidelines* analisados.

Resultados

Da pesquisa de artigos científicos realizada nas bases de dados e literatura cinzenta obteve-se 52 resultados, dos quais apenas seis foram incluídos na revisão: uma MA, uma RS e quatro ECA. Do processo de investigação de *guidelines* obteve-se seis documentos com orientações clínicas, que foram incluídos. A informação de cada artigo, as recomendações das *guidelines* e a avaliação dos



Figura 1. Diagramas das etapas seguidas durante o processo de seleção dos artigos



níveis de evidência, bem como a força de recomendação, encontram-se sintetizadas nos Quadros I a IV.

Meta-análise, revisão sistemática e ensaios clínicos

A MA de Wang e seus colaboradores¹² incluiu três ECA. O tempo de *follow-up* variou entre 52 e 281 semanas e a média das idades oscilou entre 36 e 64,6 anos. Foi observada uma diminuição considerável da pressão arterial sistólica e diastólica noturna no grupo tratado

com terapêutica anti-hipertensora ao deitar. No geral, constatou-se que existia maior controlo tensional durante os períodos de vigília e de sono nos pacientes medicados ao deitar, mas sem diferenças expressivas comparativamente ao grupo tratado no período matinal. Relataram ainda que a prescrição de valsartan em indivíduos com padrão não *dipper* no período noturno preveniu o processo de deterioração da massa do ventrículo esquerdo, algo que não sucedeu com a toma deste medicamento no período matinal.

A RS de Liu e seus colaboradores¹³ englobou três ECA e quatro ensaios clínicos não aleatorizados (ECNA). Estudou um total de 1277 participantes, sendo a grande maioria caucasianos e asiáticos. Da análise dos ECA estes investigadores observaram que a administração de anti-hipertensores ao deitar levou à diminuição significativa da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) noturnas, o que não foi verificado no período diurno. Além disso, este regime farmacológico reduziu a PAS e aumentou ligeiramente a PAD das 24 horas. Na análise dos ECNA não foram detetadas diferenças consideráveis comparativamente aos resultados obtidos nos ECA. Por fim, os indivíduos que realizaram a toma ao deitar de anti-hipertensores tiveram um risco relativo significativamente inferior de eventos cardiovasculares, como o enfarte agudo do miocárdio e a angina de peito, do que aqueles que tomaram a medicação de manhã.

No ensaio clínico de 2011, Hermida e seus colaboradores,¹⁴ analisaram o efeito da administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor ao deitar, e compararam o seu efeito com outro grupo que recebeu todos os fármacos anti-hipertensores no período da manhã. Verificaram que o grupo tratado à noite demonstrou um melhor controlo da tensão arterial nas 24 horas, um valor de PAS médio noturno significativamente inferior (116,7 mmHg vs 122,6 mmHg; $p < 0,001$) e menor número de indivíduos com perfil tensional não *dipper* no período do sono. A percentagem de pacientes com pressão arterial média controlada durante o período matinal foi semelhante nos dois grupos ($p < 0,411$). Os pacientes que tomaram pelo menos um anti-hipertensor à noite alcançaram um menor risco ajustado para eventos cardiovasculares, o qual foi de, aproximadamente, um terço dos que receberam a medicação de manhã (*adjusted Hazard Ratio* 0,31; 95%

Quadro I. Metanálise

Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Wang <i>et al.</i> (2016) ¹²	<p>Meta-análise de três ensaios clínicos aleatorizados</p> <p><i>Follow-up</i>: 52 a 281 semanas</p> <p>n=3380</p> <p>Variação da média das idades: 36 a 64,6 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas estudadas</u>: diuréticos, IECA, ARA II, beta-bloqueadores, alfa-agonistas e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período, ao deitar</p> <p>- Grupo controlo tratado com a dose equivalente dos fármacos num regime posológico matinal único</p> <p>Objetivos:</p> <p>Avaliar a eficácia da cronoterapia na redução da tensão arterial noturna, no controlo da pressão arterial das 24h, na mortalidade global e na morbimortalidade por doença cardiovascular</p>	<p>- Verificou-se uma diminuição significativa na tensão arterial sistólica noturna média no grupo em que foi administrado anti-hipertensor ao deitar. No que diz respeito ao período diurno, houve um ligeiro aumento da tensão arterial sistólica</p> <p>- Não foi presenciada diferença significativa entre grupos na tensão arterial sistólica 24h</p> <p>- Houve uma diferença significativa na média da pressão arterial diastólica no grupo tratado no período noturno</p> <p>- Não foram obtidas diferenças consideráveis na pressão arterial diastólica média das 24h ou durante período diurno</p> <p>- Na sua generalidade, verificou-se maior controlo tensional no grupo tratado no período noturno durante os períodos acordado e a dormir, mas sem diferenças significativas relativamente ao grupo tratado no período matinal</p> <p>- Um estudo provou que em pacientes não <i>dipper</i> o tratamento com valsartan ao deitar preveniu a deterioração do ventrículo esquerdo, algo que não aconteceu com a toma deste fármaco no período da manhã. Para além desta evidência, não houve grandes discrepâncias nos valores do índice de rigidez arterial em ambulatorio (<i>ambulatory arterial stiffness index</i>) entre os dois grupos estudados</p>	<p>A cronoterapia anti-hipertensora reduziu a tensão arterial de forma eficaz, melhorou o perfil circadiano dos pacientes com DRC, e por isso esta terapêutica deve ser recomendada.</p>	2

Legenda: ARA II- Antagonistas do recetor da angiotensina II; DRC- Doença Renal Crónica; IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

CI 0,21 para 0,46; $p < 0,001$).

No estudo transversal de Crespo e seus colaboradores,¹⁵ elaborado através dos dados do *Hygia Project*, os pacientes foram organizados em dois grupos consoante o regime terapêutico anti-hipertensor – um primeiro grupo em que a toma de pelo menos um fármaco anti-hipertensor foi feita ao deitar (inclui pacientes que tomaram toda a medicação apenas ao deitar e outros que a tomaram ao despertar e ao deitar) e um segundo grupo cujos participantes receberam todos os anti-hipertensores ao

despertar. Foi observada uma diminuição da pressão arterial noturna muito ligeira no grupo de pacientes que tomou toda a medicação ao despertar, contrastando com o outro grupo, que apresentou uma diminuição significativa da mesma. A prevalência do padrão não *dipper* foi significativamente superior quando a medicação foi administrada inteiramente ao acordar (68,3%) quando comparado ao grupo tratado com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar (54,2%; $p < 0,001$ entre estes grupos) ou nos pacientes que ingeriram



Quadro II. Revisão Sistemática

Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Liu <i>et al.</i> (2014) ¹³	<p>Revisão Sistemática de sete estudos experimentais: três ECA (dois dos quais presentes na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016)¹² e quatro ECNA</p> <p><i>Follow-up:</i> 4 a 282 semanas</p> <p><i>n</i>=1277</p> <p>Varição da média das idades: 36 a 59,2 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas estudadas:</u> diuréticos, IECA, ARA II, beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um anti-hipertensor ao deitar</p> <p>- Grupo controlo tratado com todos os fármacos no regime matinal</p> <p>Objetivos:</p> <p>Avaliar o efeito da administração ao deitar de fármacos anti-hipertensores no Doente Renal Crónico hipertenso</p>	<p><u>Análise dos ECA:</u></p> <p>- O esquema terapêutico noturno revelou variação da pressão arterial sistólica nas 24 horas em -0,81 mmHg (IC95%, 1,60-3,22; <i>p</i>=0,95) e a pressão arterial diastólica nas 24 horas em +0,05mmHg (IC95%, 1,56-1,67; <i>p</i>=0,95)</p> <p>- O estudo da diferença média da pressão arterial no período noturno mostrou que o esquema de toma de medicação ao deitar diminuiu a pressão arterial sistólica no período noturno em 5,88mmHg (IC95%, -8,59 a -3,16; <i>p</i><0,0001) e a pressão arterial diastólica noturna em 2,49 mmHg (IC95%, -4,14 a -0,84; <i>p</i>=0,003)</p> <p>- Não foram vistas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no parâmetro da redução da pressão arterial sistólica ou pressão arterial diastólica no período diurno</p> <p>- O tratamento ao deitar reduziu significativamente o risco relativo de eventos cardiovasculares. No entanto, um ECA mostrou que a posologia noturna não diminuiu a mortalidade global ou mortalidade cardiovascular. Porém, estes pacientes tinham um risco relativo significativamente menor de eventos do que aqueles que tomavam a medicação de manhã</p> <p><u>Análise dos ECNA:</u></p> <p>- O esquema terapêutico noturno reduziu a pressão arterial sistólica nas 24 horas em 1,33mmHg e a pressão arterial diastólica em 1,94mmHg</p> <p>- No grupo com o esquema terapêutico noturno houve redução da pressão arterial sistólica noturna em 8,01mmHg</p> <p>- Não se verificaram grandes diferenças na redução da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no período diurno nos grupos estudados</p> <p>- Um estudo demonstrou que a administração de pelo menos um fármaco ao deitar não reduziu a mortalidade global ou mortalidade cardiovascular, porém estes pacientes demonstraram um risco relativo consideravelmente menor do que os pacientes que tomaram os fármacos no período da manhã</p>	<p>O esquema terapêutico de administração de anti-hipertensores ao deitar deve ser ponderado em pacientes hipertensos com DRC, a fim de diminuir a pressão arterial noturna e ajudar na redução da morbimortalidade cardiovascular.</p>	2

Legenda: ARA II- Antagonistas do recetor da angiotensina II; DRC- Doença Renal Crónica; ECA- Ensaios clínicos aleatorizados; ECNA- Ensaios clínicos não aleatorizados; IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Quadro III. Ensaios Clínicos

Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Hermida <i>et al.</i> (2011) ¹⁴	<p>Estudo prospetivo, aleatorizado <i>open-label</i>, com grupo controlo paralelo (estudo presente na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016¹² e revisão sistemática de Liu <i>et al.</i> 2014)¹³</p> <p><i>Follow-up</i>: 281 semanas</p> <p>n=661</p> <p>Média de idades: 59,4 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: diuréticos, alfa-bloqueadores, IECA, ARA II, beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>- Administração de pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno, ao deitar</p> <p>- O grupo controlo recebeu todos os fármacos anti-hipertensores no período da manhã</p> <p>Objetivos:</p> <p>Avaliar se o tratamento com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar exerce um melhor controlo da tensão arterial e redução do risco cardiovascular do que a administração dos fármacos no período matinal.</p>	<p>- O grupo que recebeu os anti-hipertensores ao deitar apresentou um ligeiro melhor controlo da pressão arterial nas 24h, um valor de pressão arterial sistólica média substancialmente inferior e menor número de pacientes com perfil tensional noturno não <i>dipper</i></p> <p>- Foi verificado menor número de eventos cardiovasculares no grupo medicado com anti-hipertensor ao deitar</p>	<p>Em doentes hipertensos com DRC a administração de pelo menos um anti-hipertensor ao deitar melhorou, de forma significativa, não só os valores de pressão arterial, como também reduziu substancialmente o risco cardiovascular, comparativamente à terapêutica em que os pacientes tomaram todos os anti-hipertensores no período matinal</p>	2
Crespo <i>et al.</i> (2012) ¹⁵	<p>Estudo transversal elaborado através dos dados do <i>Hygia Project</i> (estudo presente na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016)¹²</p> <p><i>Follow-up</i>: 104 semanas</p> <p>n=2659</p> <p>Média de idades: 64,6 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: diuréticos, IECA, ARA II, beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio</p>	<p>Os participantes do <i>Hygia Trial</i> foram organizados em grupos consoante o regime terapêutico anti-hipertensor:</p> <p>-O grupo de participantes que tomou pelo menos um fármaco anti-hipertensor no período noturno, ao deitar. Entre estes, uns tomaram toda a medicação no período noturno enquanto que os outros tomaram medicação ao despertar e ao deitar</p> <p>-O grupo de participantes que tomou todos os anti-hipertensores ao despertar</p> <p>Objetivos:</p> <p>Avaliar se o tratamento com pelo menos um anti-hipertensor no período noturno melhora o controlo tensão arterial e reduz do risco cardiovascular comparativamente à administração dos fármacos no período matinal</p>	<p>-A diminuição da pressão arterial noturna foi muito ligeira no grupo de pacientes que tomou toda medicação ao despertar contrariamente ao outro grupo de pacientes presentes no estudo, que apresentou uma diminuição bastante significativa da pressão arterial</p> <p>-A prevalência do padrão não <i>dipper</i> foi significativamente superior quando a medicação foi administrada inteiramente ao acordar quando comparado ao grupo tratado com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar</p> <p>-Todos os participantes apresentaram valores médios de controlo da pressão arterial em 24h semelhantes</p> <p>-O grupo com administração de todos os fármacos ao despertar apresentou valores de colesterolemia mais elevados do que o grupo tratado com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar</p>	<p>A cronoterapia anti-hipertensiva (administração da medicação ao deitar), em conjunto com uma avaliação adequada da tensão arterial através da MAPA, (para corroborar o diagnóstico e evitar hipotensão noturna iatrogénica) deve ser o esquema de eleição para o tratamento do doente hipertenso com DRC.</p>	2

Legenda: ARA II- Antagonistas do recetor da angiotensina II; DRC- Doença Renal Crónica; IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; MAPA- Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial



Quadro III. Ensaios Clínicos(continuação)					
Referência	Caraterísticas do Estudo	Intervenção e Objetivos	Resultados	Conclusão	Nível de evidência
Wang <i>et al.</i> (2013) ¹⁶	<p>Estudo prospetivo, aleatorizado <i>open-label</i>, com grupo controlo paralelo (presente na meta-análise de Wang <i>et al.</i> 2016⁶ e revisão sistemática de Liu <i>et al.</i> 2014)⁹²</p> <p><i>Follow-up</i>: 52 semanas</p> <p>n=90</p> <p>Média de idades: 36 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: ARA II</p>	<p>-Distribuição inicial de pacientes em dois grupos, consoante o padrão de tensão arterial noturno: não <i>dipper</i> e <i>dipper</i></p> <p>-Os DRC não <i>dipper</i> foram aleatoriamente distribuídos conforme o horário de administração da dose única do fármaco anti-hipertensor (valsartan): um grupo tomou o fármaco no período da manhã, ao despertar e o outro no período noturno, ao deitar.</p> <p>-Os pacientes no grupo <i>dipper</i> receberam a dose de valsartan de manhã.</p> <p>Objetivos: Investigar se a administração de valsartan no período noturno tem melhor efeito protetor renal, cardíaco e controlo tensional que a dose matinal deste anti-hipertensor no doente renal crónico</p>	<p>-A administração de valsartan tanto no período da manhã como ao deitar contribuiu para a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica nos três grupos</p> <p>-O grupo de pacientes tratado com valsartan no período noturno demonstrou um controlo significativamente melhor da tensão arterial noturna e apresentou um menor número de indivíduos com perfil tensional não <i>dipper</i></p> <p>- No geral foi verificada uma redução significativa da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica no período noturno</p> <p>-Todos os participantes apresentaram valores médios de controlo da pressão arterial em 24h semelhantes</p> <p>- Quando comparado com a toma de valsartan durante a manhã, a administração deste fármaco ao deitar traduziu-se em melhor proteção renal nomeadamente redução da proteinúria, diminuição mais lenta e progressiva da taxa de filtração glomerular e melhor proteção de órgão-alvo</p>	<p>Em pacientes com DRC e padrão não-<i>dipping</i>, a administração de valsartan ao deitar mostrou ter maior proteção cardiovascular e renal. São necessários mais estudos para atestar esta conclusão.</p>	2
Rahman <i>et al.</i> (2013) ¹⁷	<p>Estudo <i>cross-over</i> prospetivo, aleatorizado, controlado</p> <p><i>Follow-up</i>: 18 semanas</p> <p>n=147</p> <p>Média de idades: 65,4 anos</p> <p><u>Classes farmacológicas utilizadas</u>: Vasodilatador direto, ARA II, IECA, Bloqueador do canal de cálcio e outras não especificadas</p>	<p>-Distribuição dos pacientes em três regimes farmacológicos anti-hipertensores: administração do fármaco no período da manhã, ao despertar (<i>AM dose</i>); no período noturno, ao deitar (<i>PM dose</i>); de manhã e uma dose adicional à noite (<i>add on dose</i>)</p> <p>Objetivos: Determinar os efeitos nos valores de tensão arterial com a introdução dos dois regimes farmacológicos (<i>'PM dose'</i> e <i>'Add on dose'</i>) em comparação com o outro regime terapêutico (<i>'AM dose'</i>) num grupo de doentes afro-americanos</p>	<p>-As estratégias de administração noturna de anti-hipertensores (<i>PM dose</i> e <i>add on dose</i>) demonstraram ter um efeito moderado/baixo na redução da pressão arterial noturna, com a exceção da hidralazina que se associou a uma redução tensional noturna significativa</p> <p>-A pressão arterial 24h não foi consideravelmente reduzida no grupo da toma da medicação no período noturno (<i>PM dose</i> e <i>add on dose</i>) comparativamente ao grupo do período da manhã</p>	<p>Na população estudada os regimes de administração noturna de anti-hipertensores (<i>PM dose</i> e <i>add on dose</i>) tiveram um efeito seguro, porém reduzido, na diminuição da pressão arterial noturna, tal como o regime matinal.</p>	3

Legenda: ARA II- Antagonistas do recetor da angiotensina II; DRC- Doença Renal Crónica; IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

Quadro IV. Normas de Orientação Clínica		
Referências	Recomendação	FR
KDIGO ¹⁸	<p>Pacientes com DRC que não apresentam uma redução fisiológica da pressão arterial durante o sono (não <i>dippers</i> e <i>reverse dippers</i>) têm piores <i>outcomes</i> cardiovasculares e renais quando comparados aos <i>dippers</i>.</p> <p>Permanece a dúvida sobre se a estratégia da redução da pressão arterial noturna através da cronoterapia se traduzirá, à semelhança do que foi descrito para os doentes com hipertensão essencial, na melhoria específica dos <i>outcomes</i> no doente renal crónico.</p>	SRNN/NA
NICE ¹⁹	<p>Deve ser recomendada a terapêutica com IECA/ARA a indivíduos com DRC e:</p> <ul style="list-style-type: none"> -diabetes e com o <i>ratio</i> de albumina/creatinina maior que 3 mg/mmol -hipertensão e com o <i>ratio</i> de albumina/creatinina maior que 30 mg/mmol -<i>ratio</i> de albumina/creatinina maior que 70 mg/mmol (independentemente da doença cardiovascular ou grau de hipertensão presentes) 	SRNN/NA
ESH/ESC ²⁰	<p>A combinação de IECA ou ARA com Bloqueadores de Canal de Cálcio ou Diuréticos deve ser recomendada como terapêutica inicial no doente renal crónico hipertenso.</p> <p>IECAs/ARAs são as classes farmacológicas de anti-hipertensores mais eficazes para a redução da albuminúria, e são recomendadas como parte da estratégia terapêutica em pacientes com microalbuminúria ou proteinúria.</p>	SRNN/NA
AJKD ²¹	<p>Existe alguma evidência que apoia a recomendação da alteração no esquema padrão da terapia anti-hipertensora no doente renal crónico do período matinal para o período noturno visto que pode promover a redução do risco cardiovascular, partindo do pressuposto que restabelece o padrão <i>dipper</i> noturno da pressão arterial e o ritmo circadiano.</p>	SRNN/NA
Hypertension Canada ²²	<p>Em pacientes com hipertensão e doença renal crónica proteinúrica (proteína urinária > 500 mg por 24 horas ou <i>ratio</i> de albumina/creatinina >30 mg/mmol) a terapêutica de primeira linha deve basear-se em IECAs ou ARAs.</p> <p>No caso de DRC com sobrecarga de volume os diuréticos de ansa como a furosemida devem ser tidos em consideração.</p>	SRNN/NA
DGS ²³	<p>Na insuficiência renal/proteinúria a opção terapêutica preferencial deve assentar em grupos farmacológicos como IECAs, ARAs ou diuréticos de ansa.</p>	SRNN/NA

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



todos os medicamentos ao deitar (47,9% ; $p < 0,001$). Os indivíduos que receberam todos os fármacos ao despertar apresentavam valores de colesterolémia total ($196,8 \pm 41,7$ vs $192,7 \pm 43,3$ $p = 0,011$ entre os grupos) e de colesterol LDL mais elevados ($122,0 \pm 37,4$ vs $116,2 \pm 38,4$ $p < 0,001$) do que aqueles tratados com pelo menos um anti-hipertensor ao deitar. Naqueles que tomaram toda a medicação à noite verificaram-se níveis inferiores de creatinina sérica, ácido úrico e glicémia em jejum.

Wang e seus colaboradores¹⁶ optaram por distribuir inicialmente os participantes no estudo em dois grupos, consoante o padrão de tensão arterial noturno (não *dippers* vs. *dippers*) – os não *dippers* foram aleatoriamente divididos conforme o horário de administração da dose única de valsartan (um grupo recebeu o fármaco no período da manhã e o outro ao deitar) e o grupo *dipper* recebeu a dose de valsartan de manhã. No final do estudo, a administração de valsartan, tanto no período da manhã, como ao deitar, contribuiu para a diminuição da PAS e PAD nestes três grupos. O grupo medicado com este fármaco no período noturno demonstrou um controlo significativamente melhor da tensão arterial noturna do que os indivíduos não *dipper* tratados durante o período da manhã ($p < 0,05$). No que diz respeito ao grupo não *dipper*, a razão (*ratio*) entre a PAS e PAD noturna e a PAS e PAD matinal dos indivíduos tratados com este fármaco ao deitar foi significativamente melhor (mais reduzida) em comparação com os pacientes tratados durante o período da manhã ($p < 0,05$). Observou-se ainda mudança de padrão tensional de não *dipper* para *dipper* no grupo tratado ao deitar. A administração de valsartan, tanto durante a manhã, como ao deitar, diminuiu a proteinúria. Para além disso, nos doentes com perfil tensional não *dipper* o tratamento com valsartan ao deitar preveniu a deterioração da massa do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$), o que não se verificou com a toma matinal do fármaco.

No ensaio *cross-over* de Rahman e seus colaboradores¹⁷ os doentes foram distribuídos em três regimes farmacológicos anti-hipertensores: administração de medicação no período da manhã (denominado *AM dose*), toma do fármaco no período noturno, ao deitar (*PM dose*) e toma de uma dose na parte da manhã e uma dose adicional à noite (*add on dose*), estando incluída apenas população afro-americana no seu espaço amostral. Os autores reportaram, no final de 18 semanas, um efeito

moderado/baixo na redução da pressão arterial noturna aquando da administração noturna de anti-hipertensor (*PM dose* e *add on dose*). Embora a pressão arterial noturna sistólica se apresente mais baixa no grupo *PM dose* comparativamente ao grupo *AM dose* (pressão arterial noturna média sistólica da *PM dose* $-1,7$ mmHg que da *AM dose* [95% CI, $-4,05$ para $0,65$]), a diferença não foi significativa ($p = 0,15$), com exceção dos pacientes que receberam hidralazina como *add on dose*. Por último, a pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas e a pressão arterial diurna não foram consideravelmente reduzidas no grupo da toma da medicação no período noturno (*PM dose* e *add on dose*) comparativamente ao grupo *AM dose*.

Normas de Orientação Clínica

Constata-se que, de uma forma transversal, as *guidelines* analisadas¹⁸⁻²³ não apresentam uma recomendação clara sobre qual o melhor horário para a toma do(s) fármaco(s) anti-hipertensor(es), evidenciando antes o tipo e combinação de anti-hipertensores que podem ser aconselhados de acordo com as características do paciente. O *American Journal of Kidney Diseases*²¹ admite que a alteração do esquema padrão da toma da medicação anti-hipertensora do período matinal para o período noturno no doente renal crónico hipertenso possa contribuir para a redução do risco cardiovascular, partindo do pressuposto que esta terapêutica restabelece o padrão *dipper* noturno da pressão arterial e o ritmo circadiano da variação da pressão arterial, embora o impacto da cronoterapia ao nível dos benefícios cardiovasculares a longo prazo permaneça controverso.

O *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*¹⁸ evidencia que os doentes com DRC que não apresentam uma redução fisiológica da pressão arterial durante o sono (não *dippers* e *reverse dippers*) têm piores *outcomes* cardiovasculares e renais quando comparados aos *dippers*, mas considera que falta estabelecer claramente se a estratégia da redução da PA noturna através da cronoterapia se traduzirá, à semelhança do que foi descrito para os doentes com HTA essencial, na melhoria específica dos *outcomes* no doente renal crónico.

Discussão

Existe uma elevada prevalência de hipertensão arterial nos pacientes com DRC (60-90% dependendo do

estadio da DRC e da sua etiologia).²⁴ Esta patologia contribui para a progressão da DRC até ao seu estadio final e para um aumento na incidência de eventos cardiovasculares³².

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

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

Três dos quatro ensaios clínicos incluídos na revisão descrevem o efeito da cronoterapia na reversão do padrão tensional noturno para perfis *dipper*, sendo que estes três corroboram esta teoria.¹⁴⁻¹⁶

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

Outro ponto explorado nos cinco dos seis artigos selecionados foi o risco cardiovascular (RCV), havendo uma redução deste risco com a passagem da administração de fármacos anti-hipertensores para o período noturno. Foram avaliados diferentes determinantes para o RCV, tendo o grupo da cronoterapia apresentado valores de colesterol total e LDL mais reduzidos,¹⁵ constatou-se menor deterioração da massa do ventrículo esquerdo num estudo de Wang¹⁶ e houve redução no aparecimento de placas ateromatosas nas artérias carótidas¹⁵. O risco ajustado para eventos cardiovasculares foi de, aproximadamente, um terço do risco dos pacientes com administração da medicação de manhã.¹⁶ Devido ao curto período de seguimento dos pacientes nestes ensaios clínicos, não foi possível observar diferenças na

mortalidade cardiovascular entre os grupos. No entanto, segundo artigos de Hermida, Smolenky, Collins²⁵⁻²⁷ uma mínima redução na PA noturna através de anti-hipertensores, observada em alguns grupos dos ensaios presentes nesta revisão baseada na evidência, poderá indicar um melhor desfecho clínico cardiovascular (redução da doença coronária aguda e acidente vascular cerebral).

A função renal manteve-se praticamente inalterada nos pacientes tratados durante a noite,²⁵ sendo que aqueles que ingeriram toda a medicação ao deitar apresentaram níveis ligeiramente inferiores de creatinina sérica.^{14,15} Para além disso, a administração de valsartan, tanto ao despertar como ao deitar, diminuiu a proteinúria dos pacientes no estudo de Wang *et al.* 2013.¹⁶

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

Deste modo, é essencial que o médico, para além de prescrever o anti-hipertensor atendendo à classe farmacológica e às características do paciente, tenha em consideração que doentes com DRC que apresentam valores tensionais noturnos elevados poderão beneficiar com a administração do(s) anti-hipertensor(es) ao deitar. Este facto apresenta especial relevância pelo princípio de que o *ratio* TA noturna/TA diurna é considerado o fator preditor que influencia os *outcomes* clínicos, nomeadamente a morbimortalidade cardiovascular.²⁸ A cronoterapia pode, desta maneira, contribuir para o controlo da PA na DRC e reduzir o RCV sem um custo adicional para o paciente ou para o Serviço Nacional de Saúde.

Assim como a *American Diabetes Association* modificou o paradigma recente recomendando a pacientes diabéticos hipertensos a toma de terapêutica anti-hipertensora ao deitar,²⁹ outras organizações de saúde poderão ter em conta os artigos que têm sido publicados para mudar as recomendações atuais e, conseqüentemente, o atual padrão da posologia destes fármacos.

A presente revisão tem várias limitações que devem



ser tidas em conta, entre as quais a heterogeneidade de critérios entre os estudos (diferenças nas idades, tamanho da amostra, etnias, existência ou não de comorbilidades para além da DRC, desenho dos estudos, tempo de *follow-up*, entre outros). Insta acrescentar que não foi possível analisar especificamente a posologia e algumas das características dos anti-hipertensores usados, particularmente a sua dosagem e os diferentes tempos de semivida. A medicação habitual de cada paciente também não foi objeto de análise.

Realça-se que, dos ensaios clínicos analisados, a média de idades dos participantes foi mais baixa no estudo chinês¹⁶ (36 anos) e mais elevada no estudo americano¹⁷ (65,4 anos). Percebe-se assim que, no seu conjunto, os estudos descritos nesta revisão baseada na evidência não incluíram indivíduos de todos os intervalos etários (referentes à população adulta) presentes na prática clínica habitual, nomeadamente grandes idosos. Por isso, para perceber e atestar o efeito da cronoterapia neste relevante grupo etário, é fundamental a realização de mais investigações.

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

Conclusão

Não obstante a escassez de publicações disponíveis e a reduzida dimensão amostral dos ensaios incluídos, a maioria dos mesmos apontam para uma superioridade na redução dos valores tensionais e na diminuição e prevenção de eventos cardiovasculares com a administração dos fármacos anti-hipertensores ao deitar. Uma das exceções prende-se com o estudo que analisa população afro-americana, que não mostrou existir maior risco ou benefício com a cronoterapia, mas cuja hipótese deverá ser atestada com a realização de ensaios com maior robustez.

Em jeito de conclusão, a administração de anti-hipertensores ao deitar poderá ser uma estratégia a adotar no doente renal crónico com hipertensão para a redução da tensão arterial noturna e, conseqüentemente, do risco cardiovascular (Força de recomendação B)¹¹. Esta alteração da prática clínica iria ter grande impacto no seguimento dos utentes nas consultas de Hipertensão

Arterial.

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

Referências Bibliográficas

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339–52.
2. Direção-Geral da Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 020/2011 28/09/2011 (atualizado a 19/03/2013). 2012;1–6. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
4. Okutucu S, Karakulak UN, Kabakçı G. Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11(2):168–73.
5. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Fernández JR, Moyá A, Crespo JJ, et al. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1160–7.
6. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013;30(1–2):145–58.
7. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension*. 2009;53(1):20–7.
8. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*.

2015;22(2):116–22.

9. P. Barata, C. Lopes, D. Santos, R. Oliveira, I. Múrias, F. Veigas. Cronoterapia: estratégia futura para a libertação de fármacos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2011;1.

10. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9–10):859–75.

11. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548–56.

12. Wang C, Qiu X, Lv L, Huang J, Li S, Lou T, et al. Chronotherapy for hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis in non-black patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):651–9.

13. Liu X, Liu X, Huang W, Leo S, Li Y, Liu M, et al. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(5):427–40.

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

15. Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, Castiñeira C, Ríos MT, Regueiro A, et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013;30(1–2):159–75.

16. Wang C, Zhang J, Liu X, Li C-C, Ye ZC, Peng H, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern: Valsartan at bedtime for chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):48–54.

17. Rahman M, Greene T, Phillips RA, Agodoa LY, Bakris GL, Charleston J, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;61(1):82–8.

18. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:337–414.

19. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management [Internet]. [London]: NICE; 2014 (updated 2015 Jan; cited 2020 Sep 22). (Clinical guideline [CG182]). Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>

20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.

21. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120–31.

22. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):506–25.

23. Direção-Geral da Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 026/2011 29/09/2011, atualizada a 19/03/2013. Lisboa: DGS; 2011. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013.aspx>

24. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120–31.

25. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit*. 2010;15(4):173–80.

26. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827–38.

27. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Portaluppi F. Chronotherapy in hypertensive patients: administration-time dependent effects of treatment on blood pressure regulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2007;5(3):463–75.

28. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645–53.

29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1(Supplement_1):S11–63.

Conflito de Interesse

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.