

**MURILO MENESES NUNES**

**Avaliação da cronoterapia em pacientes hipertensos com ascensão matinal da  
pressão arterial acentuada**

**São Paulo**

**2022**

**MURILO MENESES NUNES**

**Avaliação da cronoterapia em pacientes hipertensos com ascensão matinal da  
pressão arterial acentuada**

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado da Residência em Medicina Cardiovascular

Área de concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Flávio Antônio de Oliveira Borelli

Coorientador: Prof. Dr. Celso Amodeo

**São Paulo**

**2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes, Murilo Meneses

Avaliação da cronoterapia em pacientes hipertensos com ascensão matinal da pressão arterial acentuada / Murilo Meneses Nunes – São Paulo, 2022.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Antônio de Oliveira Borelli

Descritores: 1. Hipertensão. 2. Cronoterapia. 3. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. 4. Pressão Arterial/fisiologia

USP/IDPC/Biblioteca/42/22

Nome: NUNES, Murilo Meneses

Título: Avaliação da cronoterapia em pacientes hipertensos com ascensão matinal da pressão arterial acentuada.

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada à Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Banca Examinadora**

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **NORMATIZAÇÃO ADOTADA**

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*

## AGRADECIMENTO

À minha querida esposa Isabela, companheira em todos os momentos, cujo amor e cuidado foram essenciais nessa conquista.

Aos meus pais Paulo e Sueli, meu alicerce. Com muito amor e altruísmo, permitiram eu sonhar mais longe.

Às minhas irmãs Paula e Flávia que sempre torceram por mim.

Às minhas sobrinhas Eduarda, Lis e Clara que, mesmo de longe, tornaram esse processo mais feliz.

Ao meu orientador, professor Dr. Flávio Antonio de Oliveira Borelli, pela dedicação, paciência, rigor científico e amizade dedicados a esta pesquisa.

Aos Drs Salvador Rassi, Rui Fernando Ramos, Vivian Lerner Amato, Pedro Silvio Farsky e Louis Nakayama Ohe, por serem meus grandes exemplos de dedicação à cardiologia e à ciência.

Ao Dr Oswaldo Passarelli Júnior, pela amizade e ajuda na realização dos exames de MAPA.

Aos amigos Dr Douglas Francisco de Carvalho Rodrigues e Dra Marília Prudente Menezes, pela contribuição em diversos momentos da realização deste trabalho.

Aos funcionários da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por ajudarem sem restrições à todas as solicitações feitas.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela formação de excelência e por ter se tornado minha segunda casa.

Aos pacientes, pois sem eles nada seria possível.

## RESUMO

Nunes, MM. Avaliação da cronoterapia em pacientes hipertensos com ascensão matinal da pressão arterial acentuada [dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** A pressão arterial (PA) segue um padrão circadiano, geralmente caracterizado por uma queda durante o sono e um aumento acentuado ao acordar. A ascensão matinal da pressão arterial (AM) pode ser calculada pela diferença entre a média da pressão arterial sistólica (PAS) ao longo de 2 horas após o despertar e a média dos três valores de PAS centrados na PAS mais baixa do sono. É um fenômeno fisiológico, porém quando elevada é considerada um fator de risco independente para eventos cardiovasculares. Recentemente, a cronoterapia ganhou destaque como uma forma simples e de baixo custo para o controle adequado da pressão arterial durante as 24 horas. **Objetivo:** Avaliar o efeito da cronoterapia na monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com ascensão matinal da pressão arterial acentuada. **Métodos:** Estudo prospectivo, aberto, unicêntrico e randomizado, que recrutou pacientes adultos hipertensos tratados com, pelo menos, uma medicação no período diurno, que apresentaram  $AM \geq 33$  mmHg em exame de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas realizado entre dezembro de 2021 e maio de 2022. Pacientes elegíveis foram randomizados para manterem medicações conforme uso prévio (grupo controle) ou alterarem para o período noturno dose completa de, no mínimo, uma medicação anti-hipertensiva (grupo intervenção). Após três a cinco semanas foi repetido o exame de MAPA e avaliado o efeito da cronoterapia. Os pacientes foram, também, questionados quanto a ocorrência de efeitos adversos. **Resultados:** Foram avaliados 20 pacientes no grupo controle e 25 pacientes no grupo intervenção. Para todos os parâmetros da MAPA, o comportamento médio dos grupos, ao longo dos momentos de avaliação, foi estatisticamente semelhante ( $p$  Interação  $> 0,05$ ) e não houve diferença média estatisticamente significativa entre os grupos ( $p$  Grupo  $> 0,05$ ) para nenhum dos parâmetros, mas houve diferença entre os momentos, independentemente do grupo, para média 24hs PAS, PAS vigília, PAD sono, descenso PAD e AM ( $p$  Momento  $< 0,05$ ). A incidência de efeitos adversos foi baixa, sendo que apenas um paciente de cada grupo referiu hipotensão postural. **Conclusão:** A cronoterapia não foi capaz de



trazer um melhor controle pressórico em pacientes com ascensão matinal da pressão arterial acentuada, porém a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos e o uso das medicações ao dormir não parece ser deletério.

**Palavras-chave:** Hipertensão, Pressão Arterial, Monitorização ambulatorial da Pressão Arterial, Cronoterapia.

## ABSTRACT

Nunes, MM. Assessment of chronotherapy in hypertensive patients with marked morning blood pressure surge [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo; 2022.

**Introduction:** Blood pressure (BP) follows a circadian pattern, generally characterized by a fall during sleep and a sharp rise upon waking. The morning morning blood pressure surge (MBPS) can be calculated as the difference between the mean systolic blood pressure (SBP) over 2 hours after awakening and the mean of the three SBP values centered on the lowest SBP from sleep. It is a physiological phenomenon, but when elevated it is considered an independent risk factor for cardiovascular events. Recently, chronotherapy has gained prominence as a simple and low-cost way to adequately control blood pressure during all 24 hours. **Objective:** Evaluate the effect of chronotherapy on ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with marked MBPS. **Methods:** A prospective, open-label, single-center, randomized study that recruited adult hypertensive patients treated with at least one medication during the daytime, who had a MBPS  $\geq 33$  mmHg in a 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) exam performed between December 2021 and May 2022. Eligible patients were randomized to maintain medications as previously used (control group) or change a full dose of at least one antihypertensive medication to night (intervention group). After three to five weeks, the ABPM examination was repeated, and the effect of chronotherapy was evaluated. Patients were also asked about the occurrence of adverse effects. **Results:** 20 patients in the control group and 25 patients in the intervention group were evaluated. For all ABPM parameters, the mean behavior of the groups, over the evaluation moments, was statistically similar ( $p$  Interaction  $> 0.05$ ) and there was no statistically significant mean difference between the groups ( $p$  Group  $> 0.05$ ) for none of the parameters, but there was a difference between the moments, regardless of the group, for mean 24h SBP, wake SBP, sleep DBP, DBP dip and MBPS ( $p$  Moment  $< 0.05$ ). The incidence of adverse effects was low, with only one patient in each group reporting postural hypotension. **Conclusion:** Chronotherapy was not able to result in better blood pressure control in patients with a marked rise in blood pressure in the morning, but the incidence of adverse events

was similar between the groups and the use of medication at bedtime does not seem to be deleterious.

**Keywords:** Hypertension, Blood Pressure, Blood Pressure Monitoring, Chronotherapy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Padrão circadiano da pressão arterial durante as 24 horas .....	20
Figura 2 - Cálculo da AM <i>Sleep-Trough</i> .....	21
Figura 3 - Cálculo da AM <i>Prewaking</i> .....	22
Figura 4 - Fisiopatologia da Ascensão Matinal da Pressão Arterial.....	24
Figura 5 - Fluxograma do estudo.....	43
Figura 6 - Fluxograma da seleção de pacientes.....	45
Figura 7 - Reprodutibilidade da AM e sua associação com risco cardiovascular ....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais estudos que avaliaram associação entre AM e desfechos clínicos.....	28
Tabela 2 – Definições e pontos de corte de AM utilizados nos principais estudos.....	29
Tabela 3 – Potenciais vieses dos estudos de cronoterapia .....	33
Tabela 4 - Descrição das características pessoais e clínicas dos pacientes antes da intervenção e resultado dos testes estatísticos .....	46 e 47
Tabela 5 - Descrição dos parâmetros da MAPA segundo grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas .....	48
Tabela 6 - Estimativa das diferenças entre os momentos para os parâmetros da MAPA que diferiram entre os momentos .....	48
Tabela 7 - Descrição da AM segundo grupos e momentos de avaliação nos subgrupos de interesse e resultado dos testes comparativos .....	49
Tabela 8 - Estimativa das diferenças médias entre os momentos da AM nos subgrupos avaliados .....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM – Ascensão Matinal da Pressão Arterial

AVE – Acidente Vascular Encefálico

BRA – Bloqueador do Receptor de Angiotensina

CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CT – Colesterol Total

DLP – Dislipidemia

DM – Diabetes Melito

DP – Desvio Padrão

DRC – Doença Renal Crônica

EEG – Equações de Estimação Generalizadas

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HBA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Colesterol de alta densidade

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IC – Insuficiência Cardíaca

IDPC – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IMC – Índice de Massa Corpórea

LDL – Colesterol de baixa densidade

MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

MPBS – *Morning Blood Pressure Surge*

PA – Pressão Arterial

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TGL – Triglicérides

## LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Índice de Massa Corpórea (IMC) ..... 38

Índice de Massa Corpórea (IMC) = peso / (altura x altura)

Equação 2 - Descenso do sono ..... 41

Descenso do sono = (média da pressão da vigília – média da pressão do sono) /  
(média da pressão da vigília) x 100



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>cm</b>	centímetro
<b>g</b>	gramas
<b>Kg</b>	quilogramas
<b>&gt;</b>	maior
<b>&lt;</b>	menor
<b>≥</b>	maior ou igual
<b>dL</b>	decilitro
<b>m<sup>2</sup></b>	metro quadrado
<b>mg</b>	miligramas
<b>mmHg</b>	milímetro de mercúrio
<b>%</b>	porcentagem

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	19
1.1	Ascensão matinal da pressão arterial.....	21
1.1.1	Definição .....	21
1.1.2	Fisiopatologia .....	22
1.1.3	Valor prognóstico .....	25
1.1.4	Tratamento.....	29
1.2	Cronoterapia.....	31
2	HIPÓTESE.....	35
3	OBJETIVOS.....	36
3.1	Primário .....	36
3.2	Secundários.....	36
4	MÉTODOS.....	37
4.1	Delineamento do estudo.....	37
4.2	Critérios de inclusão .....	39
4.3	Critérios de exclusão .....	40
4.4	Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	41
4.5	Exames laboratoriais .....	42
4.6	Análise estatística.....	42
4.7	Fluxograma do estudo.....	43
5	RESULTADOS.....	44
6	DISCUSSÃO .....	51
7	LIMITAÇÕES .....	57
8	CONCLUSÃO .....	58
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	59

ANEXOS .....	69
Anexo A - TCLE .....	69

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é condição clínica multifatorial prevalente associada à elevada morbidade e mortalidade cardiovascular e cerebrovascular. Considerada a principal causa de morte precoce, é responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes em todo o mundo anualmente (1, 2).

A HAS é caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. É aconselhável, quando possível, a validação de tais medidas por meio de avaliação da PA fora do consultório (2).

A PA sofre interferência de acordo com o horário da medida. Por conseguinte, a PAS e a PAD apresentam uma variação considerável durante as 24 horas do dia, seguindo um padrão circadiano determinado por alterações biológicas intrínsecas e por fatores ambientais e comportamentais (3).

Neste contexto, a MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) é uma ferramenta diagnóstica com vantagem adicional, qual seja a de permitir descrição e quantificação completas de todos os aspectos da variação da PA nas 24 horas. Diversos ensaios clínicos e metanálises publicados comprovam que a correlação com lesões em órgãos-alvo e eventos cardiovasculares é muito mais forte para parâmetros derivados da MAPA de 24 horas do que para valores derivados da medida isolada de consultório (4-6).

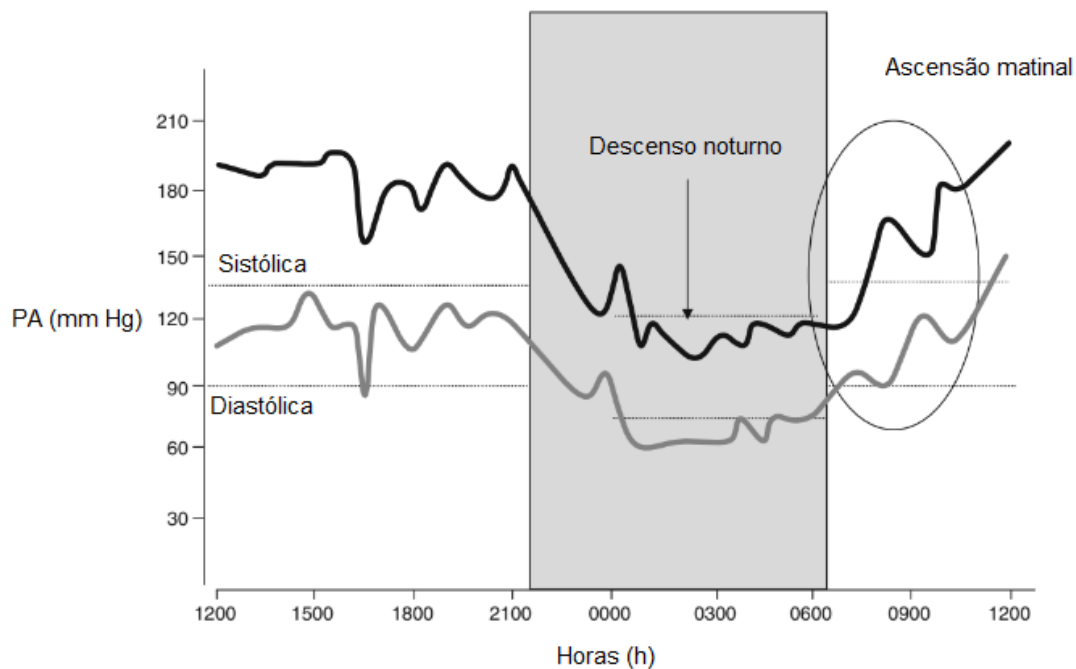
Conforme pode ser visto na Figura 1, as pressões arteriais apresentam uma redução no período noturno e uma elevação abrupta no início da manhã, quando a PA atinge seus valores máximos (7). Essa rápida elevação da PA é conhecida como ascensão matinal da pressão arterial, termo derivado do inglês *Morning blood pressure surge (MBPS)*.

Na prática clínica atual, a maioria das medicações anti-hipertensivas são administradas no período da manhã, sendo este o horário em que as suas

concentrações plasmáticas estão em menor nível. Contudo, é justamente neste momento em que a concentração sérica da medicação deveria ser maior, pois no período da manhã, ao despertar, ocorre aumento dos níveis pressóricos (8).

Assim, a cronoterapia surge como um dos principais métodos para controle adequado da pressão arterial durante as 24 horas. Cronoterapia é definida como o uso de uma medicação para que suas concentrações séricas e tissulares estejam agindo de acordo com o ritmo circadiano fisiológico, das patologias e dos sintomas, aumentando, desta forma, seu potencial de ação com menores reações adversas (9-11).

**Figura 1** - Padrão circadiano da pressão arterial durante as 24 horas



**Legenda:** Representação esquemática do padrão circadiano de 24 horas da pressão arterial em um paciente com hipertensão não tratada. As linhas pontilhadas representam o limite normal para pressão arterial sistólica e diastólica ambulatorial. A zona cinza indica o período noturno.

**Fonte:** Adaptado de Hassler, 2005 (7).

## 1.1 Ascensão matinal da pressão arterial

### 1.1.1 Definição

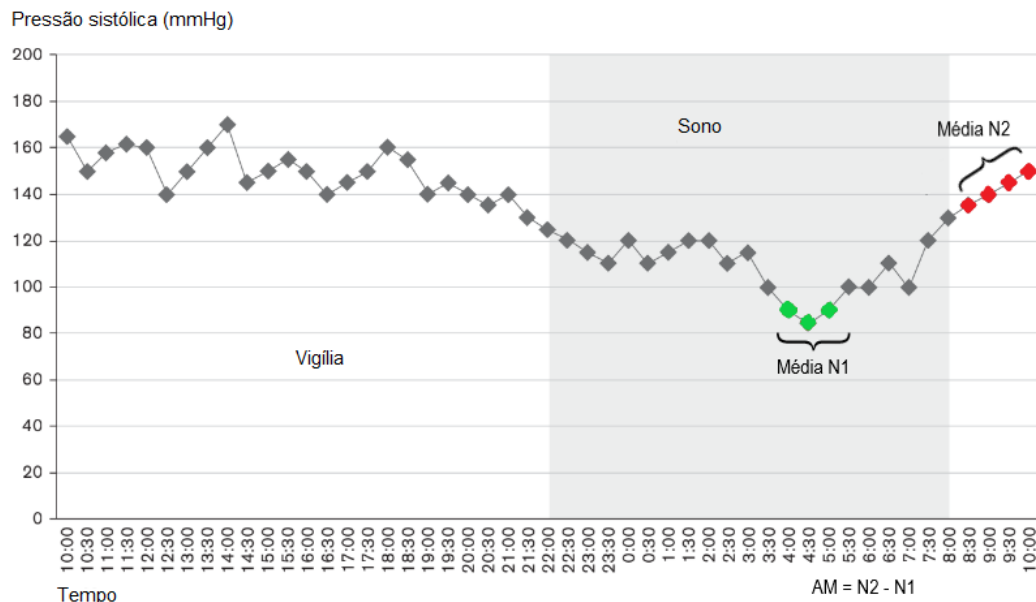
A pressão arterial segue um padrão circadiano, geralmente caracterizado por uma queda durante o sono e um aumento acentuado ao acordar. Essa ascensão matinal da pressão arterial (AM) é chamada, em inglês, de *Morning Blood Pressure Surge*, ou simplesmente *MBPS*.

Embora várias definições diferentes de AM tenham sido propostas por diversos grupos, atualmente a maioria dos pesquisadores refere-se à definição proposta por Kario et al. (12), de acordo com a qual a AM pode ser calculada da seguinte forma:

1) *AM Sleep-trough*: a diferença entre a média da PAS ao longo de duas horas após o despertar e a média dos três valores de PAS centrados na PAS mais baixa do sono (Figura 2).

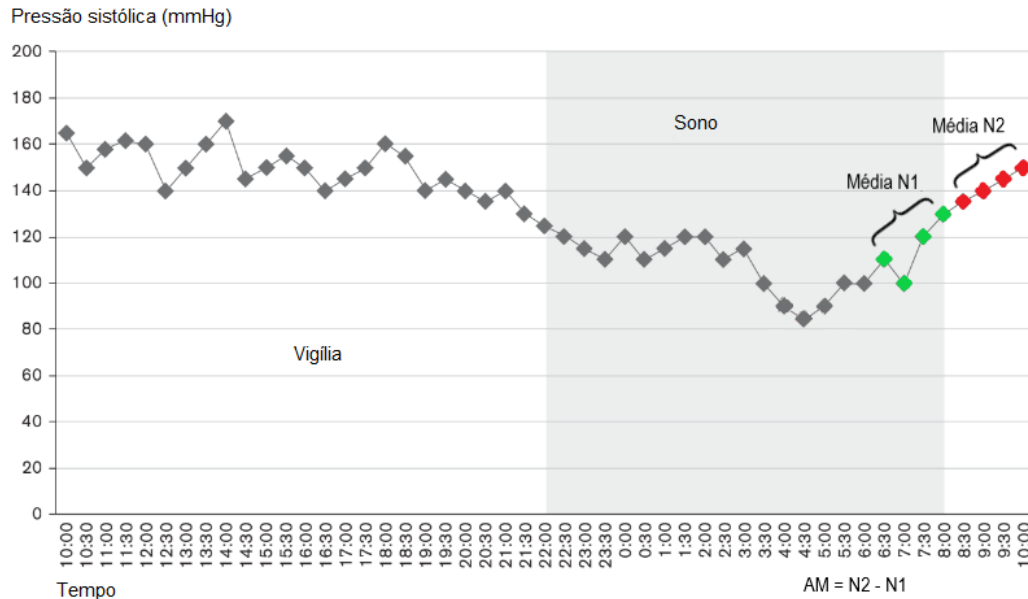
2) *AM Prewaking*: a diferença entre a média da PAS ao longo de duas horas após o despertar e a PAS média das duas horas anteriores ao despertar (Figura 3).

**Figura 2** - Cálculo da *AM Sleep-trough*



**Legenda:** AM - ascensão matinal. N1 - o valor médio das três medidas de pressão arterial sistólica centradas na menor pressão da noite. N2 - a pressão arterial sistólica média nas primeiras 2 horas após o despertar.

**Fonte:** Adaptado de Amodeo et al. (13).

**Figura 3 - Cálculo da AM *Prewaking***

**Legenda:** AM - ascensão matinal. N1 - o valor médio da pressão arterial sistólica das 2 horas antes de despertar. N2 - a pressão arterial sistólica média nas primeiras 2 horas após o despertar.

**Fonte:** Adaptado de Amodeo et al. (13).

Outra definição menos utilizada é o *Rising Blood Pressure Surge*, calculado pela medida da PA ao se levantar menos a PA em posição supina até 30 minutos antes de se levantar (14).

### 1.1.2 Fisiopatologia

A pressão arterial apresenta variação durante as 24 horas do dia, atingindo o nível mais alto durante a manhã e depois declinando para atingir um valor mínimo por volta da meia-noite. Durante a manhã, principalmente próximo ao despertar, estão presentes importantes alterações hormonais, em particular, a ativação do sistema nervoso simpático. Há incremento na secreção de epinefrina e norepinefrina em decorrência do aumento da atividade simpatoadrenal e ativação dos ramos noradrenérgicos (15).

Embora o sistema nervoso autônomo pareça ser o principal mecanismo envolvido na AM, outros fatores neuro-humorais que apresentam variações circadianas, como o sistema renina-angiotensina e o eixo hipotálamo-pituitária-

adrenal, parecem desempenhar um importante papel. Em indivíduos saudáveis, o efeito desses mecanismos pode ser contrabalançado pela capacidade vasodilatadora das pequenas artérias. Porém, em indivíduos hipertensos, o remodelamento das pequenas artérias pode reduzir a capacidade de limitar o aumento da PA pela manhã (16, 17).

Enquanto uma AM moderada é um fenômeno fisiológico essencial para manter o suprimento de sangue adequado em uma condição de atividade aumentada, em alguns indivíduos esta condição parece ser excessiva. No entanto, os mecanismos vasculares efetores que levam à AM excessiva e suas implicações fisiopatológicas não estão totalmente elucidados.

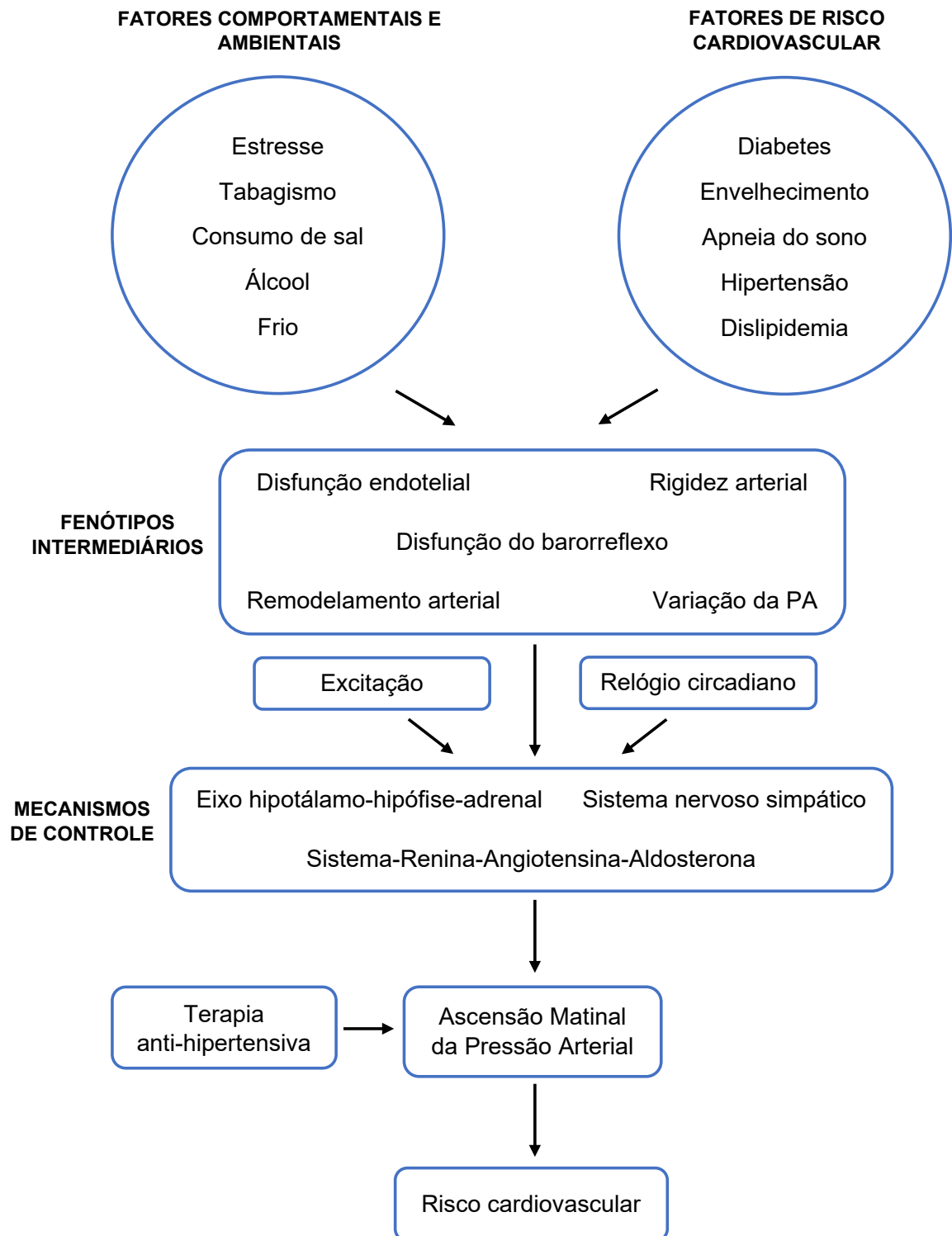
Demonstrou-se que o aumento da AM está associado a fatores ambientais e comportamentais como ingestão de álcool, tabagismo, estresse psicológico e físico, frio e consumo de sal, além de fatores de risco cardiovasculares como envelhecimento, hipertensão, dislipidemia e anormalidades do metabolismo da glicose (Figura 1) (18).

Esses fatores levam a fenótipos intermediários, entre os quais disfunção endotelial, rigidez e remodelamento arterial e disfunção do barorreflexo, que culminam com AM elevada e aumento do risco cardiovascular (19 - 21).

Nesse contexto, as doenças vasculares das pequenas e grandes artérias são consideradas não apenas consequências, como também a principal causa do exagero do aumento da PA matinal, circunstância que dá origem a um ciclo vicioso no continuum cardiovascular (22, 23).



**Figura 4 - Fisiopatologia da Ascensão Matinal da Pressão Arterial**



**Abreviatura:** PA: Pressão Arterial.

**Fonte:** adaptado de Bilo et al (3).

### 1.1.3 Valor prognóstico

Diversos estudos têm demonstrado um pico de eventos cardiovasculares durante o período diurno, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), morte súbita e acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e hemorrágico (24-26), sendo que a ascensão matinal acentuada da pressão arterial apresenta-se como provável gatilho para tais eventos, podendo ser caracterizada como potencial fator de risco cardiovascular independente.

A primeira evidência sólida sobre a relação da AM com eventos cardiovasculares tornou-se disponível em 2003, quando Kario et al. relataram uma associação independente entre AM e infartos cerebrais silenciosos, bem como com AVE (12). Alguns anos depois, o estudo *Ohasama* explicitou a associação da AM com AVE hemorrágico (27).

Posteriormente, a relação entre AM e desfechos cardiovasculares foi confirmada pela maioria dos estudos subsequentes (Tabela 1). Li et al. ao avaliarem o Banco de Dados Internacional de Pressão Arterial Ambulatorial em Relação a Resultados Cardiovasculares, com 5.645 participantes de oito populações, demonstraram que a AM é preditiva de eventos cardiovasculares e mortalidade, particularmente AVE em asiáticos e eventos coronários em europeus (28).

Em 2014, Amodeo et al. realizaram estudo com 632 pacientes hipertensos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e demonstraram associação entre  $AM \geq 41\text{mmHg}$  e mortalidade por todas as causas (13). No mesmo ano, o estudo de Pierdomenico et al. demonstrou que AM acentuada é preditora de AVE em idosos em uso de anti-hipertensivos com descenso do sono presente (29).

Entretanto, no estudo de Verdecchia et al. com 3.012 pacientes hipertensos inicialmente não tratados, os pacientes no quartil superior de AM tiveram o menor risco de todos os eventos cardiovasculares (30). Associação inversa semelhante foi observada por Israel et al., porém apenas nos pacientes com descenso do sono atenuado, utilizando uma definição distinta de AM, baseada em apenas uma hora. Quando avaliada a AM *Sleep-trough*, houve tendência para aumento de mortalidade nos indivíduos do decil superior, porém sem significância estatística (31).

O motivo de todos os estudos não demonstrarem os mesmos resultados deve-se, provavelmente, à heterogeneidade das populações, à presença de fatores confundidores e à falta de um corte específico para definir AM elevada. Idade média, prevalência de HAS e terapia anti-hipertensiva, duração do seguimento, avaliação do impacto descenso do sono e etnia tenderam a diferir entre os estudos.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 2015 reuniu os dados de AM de 14.133 indivíduos de sete estudos longitudinais com duração média de acompanhamento de 7,1 anos. Na oportunidade, demonstrou-se que a AM *Sleep-trough* excessiva está associada a um maior risco de mortalidade por todas as causas. Em pacientes com AM *Prewaking* elevada, observou-se uma tendência de aumento do risco de mortalidade por todas as causas, AVE e eventos cardiovasculares totais, porém sem significância estatística (32).

Metanálise de Sheppard et al. demonstrou que, ao considerarmos a AM como uma variável contínua - o que tem maior poder para detectar associação - um aumento de 10mmHg na AM *Prewaking* está associado ao maior risco de AVE (33). Resultados semelhantes foram apresentados por Kario et al. ao avaliarem a AM como variável contínua. Da mesma forma, um aumento de 10mmHg, tanto na AM *Sleep-trough* quanto na AM *Prewaking*, demonstrou associação significativa com maior risco de AVE (12).

No entanto, um corte universal para definir AM anormal ainda não foi estabelecido. Embora Kario et al. tenham proposto o corte de 55 mmHg, este valor, representando o decil superior da população em estudo, não pode ser facilmente generalizado, considerando que, em europeus, a AM é em média inferior. Curiosamente, o valor de corte de Amodeo et al. está entre os descritos por Kario et al. e Li et al., o que, provavelmente, reflete diferenças regionais nas características da população (12, 13, 28).

De fato, dados do estudo *ARTEMIS* demonstram que a AM *Sleep-trough* é maior em japoneses do que em pacientes hipertensos europeus, mesmo após o ajuste para idade e níveis médios de PA de 24 horas. Essa diferença permanece significativa após a contabilização das diferenças de descenso do sono (34).

Em Li et al., os pacientes no decil superior ( $\geq 37$ mmHg para AM *Sleep-trough* e  $\geq 28$  mmHg para AM *Prewaking*) foram os que apresentaram maior risco (28); Verdecchia et al. dividiram a população em quartis e o quartil superior apresentou AM *Sleep-trough*  $\geq 36$  mmHg e AM *Prewaking*  $\geq 27,5$  mmHg (30); Pierdomenico et al. dividiram a população em tercis e os pacientes do tercil superior tinham AM *Prewaking*  $\geq 23$ mmHg (29) e Israel et al. utilizaram cinco definições diferentes de AM, algumas pouco usuais, porém, quando avaliada a AM *Sleep-trough*, os pacientes do decil superior apresentaram valores  $\geq 40$  mmHg (31). (Tabela 2).

Além dos desfechos duros, um aumento exagerado da PA matinal está associado a medidas ecocardiográficas de cardiopatia hipertensiva, entre elas aumento da massa do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica (14, 35). Trabalho recente demonstrou que a intensidade da AM se associa positivamente com hipertrofia ventricular esquerda nos hipertensos obesos (36). Ademais, há estudos demonstrando relação com aumento da duração e dispersão do intervalo QT durante a manhã e infra de ST no holter (37, 38).

Há, ainda, aumento da velocidade de onda de pulso devido à rigidez arterial (39) e aumento da camada íntima da carótida, além de maior prevalência de placas ateroscleróticas vulneráveis (40, 41).

Um estudo transversal em normotensos diabéticos demonstrou que os níveis matinais de PA e a AM são significativamente maiores em pacientes com microalbuminúria do que em pacientes sem microalbuminúria. Isso indica que um aumento matinal na PA ocorre também a nível dos néfrons, atrapalhando a autorregulação (42).

**Tabela 1** – Principais estudos que avaliaram associação entre AM e desfechos clínicos.

Estudo, ano	População	Tamanho da amostra	Idade média (anos)	Seguimento (anos)	Resultado encontrado
Kario et al., 2003 (12)	Hipertensos	519	72	3,4 (média)	AM elevada está associada a maior risco de AVE
Metoki et al., 2006 (27)	População geral	1430	61	10,4 (média)	AM elevada está associada a maior risco de AVE hemorrágico
Li et al., 2010 (28)	População geral (40,8% hipertensos)	5645	53	11,4 (mediana)	AM elevada está associada a maior risco de eventos cardiovasculares totais e mortalidade por todas as causas
Israel et al., 2011 (31)	População geral	2627	56,5	6,5 (mediana)	AM* elevada está associada a menor risco de eventos cardiovasculares em pacientes com descenso do sono atenuado
Verdecchia et al., 2012 (30)	Hipertensos	3012	50,8	8,4 (média)	AM elevada está associada a menor risco de eventos cardiovasculares
Pierdomenico et al., 2014 (29)	Hipertensos	1191	69	9,1 (média)	AM elevada está associada a maior risco de AVE em pacientes com descenso do sono presente
Amodeo et al., 2014 (13)	Hipertensos	632	58	4,2 (mediana)	AM elevada está associada a maior risco de mortalidade por todas as causas

**Legenda:** AM: Ascensão matinal da pressão arterial. \* Israel et al. (31) encontraram este resultado utilizando uma definição pouco habitual de AM, baseada em apenas uma hora.

**Fonte:** Adaptado de Xie et al, 2015 (32).

**Tabela 2** - Definições e pontos de corte de AM utilizados nos principais estudos

Estudo, ano	Origem da população	Tipo de AM	Corte estabelecido	Valores para AM acentuada
Kario et al., 2003 (12)	Japão	<i>Sleep-trough</i>	decil superior vs todos os outros	<i>Sleep-trough</i> ≥ 55mmHg
Metoki et al., 2006 (27)	Japão	<i>Sleep-trough e Prewaking</i>	quintil superior vs segundo quintil	<i>Sleep-trough</i> ≥ 40 mmHg e <i>Prewaking</i> ≥ 25mmHg
Li et al., 2010 (28)	Oito populações*	<i>Sleep-trough e Prewaking</i>	decil superior vs total	<i>Sleep-trough</i> ≥ 37 mmHg e <i>Prewaking</i> ≥ 28mmHg
Israel et al., 2011 (31)	Israel	<i>Sleep-trough e Prewaking</i> **	decil superior vs total para <i>Sleep-trough</i>	<i>Sleep-trough</i> ≥ 40 mmHg e <i>Prewaking</i> ≥ 25 mmHg
Verdecchia et al., 2012 (30)	Itália	<i>Sleep-trough e Prewaking</i>	quartil superior vs todos os outros	<i>Sleep-trough</i> ≥ 36 mmHg e <i>Prewaking</i> ≥ 27,5 mmHg
Pierdomenico et al., 2014 (29)	Itália	<i>Prewaking</i>	tercil superior vs inferior	<i>Prewaking</i> > 23 mmHg
Amodeo et al., 2014 (13)	Brasil	<i>Sleep-trough</i>	decil superior vs todos os outros	<i>Sleep-trough</i> ≥ 41 mmHg

**Legenda:** AM: Ascensão matinal da pressão arterial. \*Dinamarca, Bélgica, Rússia, Itália, Polônia, Japão, China e Uruguai. \*\*Israel et al. (31) utilizaram cinco definições distintas de AM, algumas pouco usais, e para o corte de *Prewaking* optaram por utilizar o mesmo definido por Metoki et al. (27).

**Fonte:** Adaptado de Xie et al, 2015 (32).

#### 1.1.4 Tratamento

Considerando a provável relação entre AM e eventos cardiovasculares, o controle da PA matinal tornou-se objeto de diversos estudos. Os efeitos do tratamento para redução da PA no período da manhã têm dois aspectos distintos, embora não desvinculados: a necessidade de controle adequado dos níveis de PA pela manhã e o impacto do tratamento na mudança dinâmica da PA, ou seja, a AM (3).

Em indivíduos portadores de hipertensão arterial tratados, um aumento acentuado na PA ao despertar pode ser causado por um regime anti-hipertensivo inadequado. Para essa ocorrência, as diretrizes atuais de hipertensão recomendam diversas estratégias de tratamento para melhor controle da PA, como uso de medicamentos de ação prolongada, dose total ou dose máxima de medicamentos e terapia combinada (1, 2, 43).

Contudo, a utilidade clínica de drogas anti-hipertensivas de mecanismos específicos ou a dosagem dividida ou cronometrada de drogas de ação prolongada no controle da PA matinal permanece sob investigação (44). Embora as evidências sobre os efeitos dos medicamentos na PA matinal sejam abundantes, poucos estudos abordam diretamente o impacto de medicamentos específicos na AM.

Em um estudo cruzado realizado em pacientes hipertensos não diabéticos, o nebivolol, um betabloqueador de longa ação, reduziu significativamente a AM *Sleep-trough*, sem diferença significativa entre a administração matinal e a noturna (45). Rosito et al. encontraram redução significativa na AM com um antagonista de cálcio não dihidropiridínico, verapamil, em comparação ao placebo (46).

No entanto, a falta de controle ativo com uma classe diferente de anti-hipertensivos nesses estudos não permitiu concluir se os efeitos observados são específicos de classe. Tal comparação foi realizada no subestudo *INVEST* e não revelou diferenças significativas no valor da AM entre o verapamil e o betabloqueador atenolol em pacientes com doença arterial coronariana (47).

Outro estudo cruzado comparou os efeitos de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), lisinopril, com um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), candesartana, em uma única administração matinal. Entre os indivíduos que apresentavam elevada AM no início do estudo, os autores encontraram uma maior redução na AM com a candesartana em comparação ao lisinopril, principalmente impulsionada pela menor PA matinal. Uma explicação plausível para essa diferença entre medicações que possuem mecanismos de ação semelhantes é a duração mais curta do efeito anti-hipertensivo do lisinopril em relação à candesartana (48).

Da mesma forma, em um estudo comparando o antagonista de cálcio de longa ação, anlodipino, com BRA de ação intermediária, valsartana, em monoterapia, apenas o primeiro reduziu significativamente a PAS matinal, enquanto ambos os agentes reduziram a PAS noturna de forma semelhante. Conseqüentemente, a redução na AM foi significativamente maior em pacientes tratados com anlodipino (49).

Em conjunto, as evidências disponíveis sugerem que o elemento-chave no controle da AM é o uso de medicamentos de ação prolongada, que oferecem cobertura efetiva no período da manhã, enquanto não há dados claros que sustentem o uso de qualquer classe anti-hipertensiva específica para esse objetivo (3).

Demonstrada a importância dos níveis séricos dos anti-hipertensivos pela manhã para o controle efetivo da AM, a cronoterapia aparece como intervenção promissora.

## 1.2 Cronoterapia

A cronoterapia é a adaptação da medicação ao ritmo biológico, para atingir a máxima eficácia, alterando o tempo de administração do medicamento, o que poderia influenciar as propriedades farmacocinéticas dos anti-hipertensivos (50).

Alguns estudos prospectivos já demonstraram o efeito sobre o risco cardiovascular do uso de medicações anti-hipertensivas no período noturno. Exemplificando, o estudo *HOPE* estabeleceu que a terapia adicional com ramipril na hora de dormir, em relação ao placebo, reduz significativamente morte por doença cardiovascular, IAM e AVE em uma coorte de 9.297 indivíduos de alto risco (51).

O estudo *Syst-Eur*, envolvendo 4.695 idosos com hipertensão sistólica isolada, demonstrou que a terapia noturna com nitrendipina em comparação com placebo reduz o desfecho primário de AVE, mortalidade por doença cardiovascular e desfechos cardiovasculares totais (52). No estudo *Syst-China*, de protocolo quase idêntico ao anterior, o tratamento noturno reduziu, além dos desfechos anteriores, mortalidade por todas as causas (53).



No entanto, o estudo *CONVINCE*, prematuramente encerrado, não mostrou diferença nos resultados primários de IAM, AVE ou morte por doenças cardiovasculares entre o verapamil administrado na hora de dormir e o tratamento matinal com atenolol ou hidroclorotiazida (54).

No contexto, os achados de Sobiczewski et al. também são relevantes, uma vez que avaliaram a influência da cronoterapia na mortalidade de 1.345 pacientes com doença coronariana estabelecida. Após o acompanhamento médio de 6,6 anos, a análise de sobrevida revelou que a média elevada de PAS e PAD do sono e a ausência de tratamento na hora de dormir foram os principais marcadores de mortalidade por todas as causas (55).

É importante ressaltar ainda que, nos estudos citados, não havia um braço de tratamento matinal correspondente para comparação (Tabela 3). O estudo prospectivo *MAPEC*, de Hermida et al., foi projetado especificamente para testar a hipótese de que o uso de um ou mais anti-hipertensivos na hora de dormir exerce melhor controle da PA e reduz o risco de desfechos cardiovasculares em comparação à terapia convencional. Após o acompanhamento médio de 5,6 anos de 2156 indivíduos, a cronoterapia resultou em diminuição da PA durante o sono, redução da prevalência de descenso do sono atenuado e menor incidência de eventos cardiovasculares (56).

Para a mesma situação, o estudo *HYGIA*, publicação posterior também de Hermida et al. com uma amostra substancialmente maior de 19.084 pacientes hipertensos, concluiu que o uso de pelo menos um anti-hipertensivo no período noturno melhorou o controle pressórico na MAPA e, mais importante, reduziu significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (57).

É digno de nota que, no estudo *HYGIA*, um declínio implausivelmente grande de 50% em eventos cardiovasculares e mortalidade total foi observado com a dosagem na hora de dormir, enquanto a diferença entre os dois braços do estudo na mudança da PAS e da PAD foi de apenas 1,6 e 1,2 mmHg, respectivamente. Da mesma forma, no estudo *MAPEC*, uma redução mais implausível de 60% em eventos cardiovasculares e mortalidade total foi observado entre os braços do estudo, com

apenas 1,1 e 0,2 mmHg de diferença na mudança da PAS e PAD entre os dois braços do estudo (56 - 58).

Por conseguinte, há uma discussão em andamento sobre a validade dos estudos *MAPEC* e *HYGIA*. Sobressaem as críticas sobre a metodologia, já que as informações sobre o processo de randomização, processo de recrutamento, avaliação do desfecho e monitoramento ao longo dos ensaios não foram adequadamente relatados (56 - 61).

**Tabela 3** – Potenciais vieses dos estudos de cronoterapia.

Estudo, ano	Desenho	Problemas da metodologia
<i>HYGIA</i> , 2019 (57)	2 grupos: tratamento noturno versus diurno	Não definido uso de medicações iguais nos dois grupos*
<i>MAPEC</i> , 2010 (56)	2 grupos: tratamento noturno versus diurno	Não definido uso de medicações iguais nos dois grupos*
Sobiczewski et al., 2014 (55)	4 grupos com diferentes horários de tratamento: diurno, noturno, 2x/dia ou ≥3x/dia	Não randomizado, drogas diferentes em cada grupo, avaliou tratamento diurno versus todos os outros grupos
<i>CONVINCE</i> , 2003 (54)	2 grupos: verapamil noturno versus atenolol ou hidroclorotiazida diurnos	Tratamento noturno versus diurno, porém com drogas diferentes
<i>Syst-China</i> , 1998 (53)	2 grupos: nitrendipine versus placebo, ambos noturnos	Ambos os grupos com tratamento noturno
<i>Syst-Eur</i> , 1997 (52)	2 grupos: nitrendipine versus placebo, ambos noturnos	Ambos os grupos com tratamento noturno
<i>HOPE</i> , 2000 (51)	2 grupos: ramipril versus placebo, ambos noturnos	Ambos os grupos com tratamento noturno

**Legenda:** \*O estudo *HYGIA* e *MAPEC*, de Hermida et al., têm tido seus resultados questionados também por falta de transparência e outros problemas metodológicos (56-61).

**Fonte:** Adaptado de Stergiou et al, 2022 (58).

Em relação ao efeito da cronoterapia diretamente na AM, uma revisão sistemática e metanálise incluindo dez estudos, sendo seis deles realizados na China com um total de 1724 indivíduos, observou redução significativa da AM com a

dosagem noturna em comparação com a tradicional utilização dos anti-hipertensivos pela manhã (62).

Entretanto, deve-se levar em consideração que nem todos os pacientes hipertensos apresentam o mesmo padrão de curva pressórica, uma vez que alguns apresentam um descenso do sono proeminente, enquanto outros não. Nessa situação, os idosos devem receber atenção especial pelo fato de poderem apresentar uma redução noturna da PA muito acentuada, acarretando efeitos adversos pela hipotensão (63). Por este motivo, dados sobre a eficácia e segurança da cronoterapia em pacientes com AM acentuada são de extrema importância.

## **2 HIPÓTESE**

Esse estudo tem o interesse em avaliar se em pacientes hipertensos com ascensão matinal da pressão arterial acentuada, a cronoterapia será capaz de melhorar os parâmetros da MAPA de 24 horas, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Primário**

- Avaliar o efeito da cronoterapia na monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes hipertensos com ascensão matinal da pressão arterial acentuada.

#### **3.2 Secundários**

- Avaliar o perfil epidemiológico e metabólico dos pacientes com melhor resposta à cronoterapia;
- avaliar possíveis efeitos colaterais da cronoterapia nessa população.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, aberto, unicêntrico e randomizado. A unidade de estudo foi o ambulatório da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), no qual foi desenvolvida a pesquisa de fevereiro de 2020 a outubro de 2022.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, com o parecer número 3.857.364, de 27 de fevereiro de 2020, estando de acordo com as atribuições definidas na resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466 de dezembro de 2012, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

No caso, a população do estudo foi constituída de pacientes adultos hipertensos que usavam pelo menos uma medicação anti-hipertensiva no período diurno, que realizaram exame de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA de 24 horas) entre dezembro de 2021 e maio de 2022, quando apresentaram *AM Sleep-trough*  $\geq 33$  mmHg. Este valor de corte representa o quintil superior de *AM Sleep-trough* encontrado por Amodeo et al. (13).

Ainda com base no estudo de Amodeo et al. (13), que avaliou pacientes semelhantes aos avaliados nesse estudo, excluindo pacientes com valores extremos de *AM* ( $> 70$  mmHg), foi observada variabilidade da *AM Sleep-trough* de 8,7 mmHg, Desvio Padrão (DP) = 8,7 mmHg. Supondo encontrar diferença entre os grupos de pelo menos 10 mmHg após a intervenção para considerar efetividade da troca de horário da medicação, com poder de 95% e confiança de também 95%, a amostra necessária para a realização do estudo foi de 20 pacientes em cada grupo.

Após a análise dos exames de MAPA realizados pela Seção de Hipertensão Arterial do IDPC entre dezembro de 2021 e maio de 2022, os pacientes que apresentaram valor de *AM Sleep-Trough*  $\geq 33$  mmHg foram sequencialmente numerados e alocados no grupo controle ou no grupo intervenção, conforme randomização simples gerada por algoritmo de computador e inserida em arquivo virtual.

Considerando os circunspectos critérios de exclusão, alguns com alta prevalência no IDPC, e, principalmente, a dificuldade de contactar os pacientes devido a dados cadastrais desatualizados, esperava-se proceder com a intervenção em pelo menos 50% daqueles que apresentassem uma elevada AM.

Em até seis meses da realização da MAPA, foi realizada consulta médica para orientação dos pacientes quanto à natureza do trabalho. Aqueles que respeitavam os critérios de inclusão e de exclusão do estudo foram convidados a participar da pesquisa e a assinarem o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Após assinatura do TCLE, o arquivo virtual com o grupo do paciente era aberto.

Na mesma ocasião, aproveitou-se para avaliar a presença de comorbidades como diabetes (DM), dislipidemia (DLP), tabagismo, doença renal crônica (DRC) e história de AVE ou IAM prévio. Adicionalmente, caso o paciente não possuísse exames laboratoriais realizados nos seis meses prévios à consulta, eram solicitados a ele os seguintes exames: creatinina, hemoglobina glicada (HBA1c) e perfil lipídico.

Na ocasião, o diagnóstico de DM era definido por documentação no prontuário, uso de antidiabéticos orais ou insulina ou HBA1c  $\geq 6,5\%$ , enquanto o de DLP era definido por documentação no prontuário, uso de hipolipemiantes, colesterol de baixa densidade (LDL)  $\geq 160$  mg/dL ou triglicérides (TGL)  $\geq 150$  mg/dL. Na situação, pacientes eram considerados portadores de DRC, se o clearance de creatinina estimado pela fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* fosse  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Na sequência, eram considerados tabagistas, pacientes fumantes ativos ou que suspenderam uso há menos de 6 meses; o Índice de Massa Corpórea (IMC) era calculado pelo peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado. Devido à grande miscigenação da população brasileira, optou-se por não classificar os pacientes por raça ou etnia.

Ademais, foram classificados como hipertensos resistentes os pacientes aderentes ao tratamento, com PA não controlada, em uso de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas, em doses máximas preconizadas ou toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico (2).

O grupo controle foi orientado a manter o tratamento em uso, com ênfase na aderência terapêutica. Instruções de mudança do estilo de vida, como perda de peso, realização de atividade física, restrição de sódio, cessação do tabagismo e do etilismo foram dadas a todos participantes.

Por sua vez, o grupo intervenção foi orientado a alterar o esquema terapêutico, trocando dose completa de, no mínimo, uma medicação anti-hipertensiva previamente ingerida pela manhã para o período noturno, ao se deitar.

Quanto ao horário de administração de outros medicamentos, como estatinas, aspirina ou antidiabéticos, que não fazem parte do protocolo, deveriam se manter conforme recomendação prévia.

Após 3 a 5 semanas, os pacientes foram convocados para repetição da MAPA e questionados ativamente sobre possíveis efeitos adversos ocorridos no período, especialmente quedas, fraturas, tontura, hipotensão postural ou eventos adversos graves com necessidade de internação. Foi avaliada a resposta da cronoterapia em relação ao ascenso matinal da pressão arterial, controle da pressão arterial da vigília, controle da pressão arterial do sono, controle da pressão arterial das 24 horas e descenso do sono sistólico e diastólico.

#### **4.2 Critérios de inclusão**

- Adultos (Idade  $\geq$  18 anos);
- pacientes portadores de HAS em uso de pelo menos um anti-hipertensivo no período diurno;
- pacientes que realizaram MAPA entre dezembro de 2021 e maio de 2022 e apresentaram AM  $\geq$  33 mmHg;
- concordância em participar do estudo;
- assinar o TCLE (Anexo A).



### 4.3 Critérios de exclusão

- Idade < 18 anos;
- exames de MAPA com menos de 16 medidas válidas durante a vigília e/ou menos de 8 medidas válidas durante o sono;
- pacientes com relato de sono extremamente prejudicado pelo exame de MAPA;
- paciente com inversão do período do sono em decorrência do turno laboral;
- pacientes com diagnóstico de síndrome da apneia do sono confirmado por polissonografia;
- pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial secundária;
- pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) de fração de ejeção reduzida ou levemente reduzida (ecocardiograma ou ressonância cardíaca demonstrando fração de ejeção inferior a 50%);
- pacientes que alteraram o tratamento anti-hipertensivo entre a realização da MAPA e a randomização;
- pacientes que iniciaram outras medicações que pudessem interferir na PA entre a realização da MAPA e a randomização, como indutores de sono, ansiolíticos e remédios para hiperplasia prostática;
- pacientes com alteração maior que 5% do peso corporal entre a realização da MAPA e a randomização;
- pacientes com eventos adversos cardiovasculares graves, como IAM, AVC, hospitalização por IC ou revascularização miocárdica, entre a realização da MAPA e a randomização;
- pacientes com diagnóstico de doenças não cardíacas graves, como neoplasia, entre a realização da MAPA e a randomização;
- pacientes já incluídos em outras pesquisas clínicas.

#### 4.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

Os exames avaliados para seleção da amostra foram realizados com equipamento oscilométrico Dyna-MAPA NG, registro ANVISA: 10361059012, sendo a medida da PA realizada a cada 30 minutos. Os dados registrados foram lidos no aplicativo Dyna-MAPA (software Shareware desenvolvido pela Cardio Sistemas Coml e Indl Ltda.).

Após a randomização, os exames foram realizados com equipamento oscilométrico SpaceLabs 90207 Inc., Richmond, Washington, USA, sendo a medida da PA realizada a cada 30 minutos. Os dados registrados foram lidos no sistema WinMAPA versão 2.0 (Micromed Biotecnologia Ltda., Brasília, Brasil). A acurácia destes dispositivos foi validada previamente.

No processo, foram excluídos exames que obtiverem menos que 16 medidas válidas no período da vigília e/ou menos que 8 medidas válidas durante o sono. Também foram excluídos exames que, por algum motivo, não permitiam o cálculo fidedigno da AM e aqueles em que o paciente relatou sono extremamente prejudicado pelo exame.

Na ocasião, a medida da ascensão matinal da pressão arterial para seleção da amostra foi realizada pela *Sleep-Trough* AM, ou seja, a diferença entre a média da PAS nas primeiras duas horas após acordar e a média dos três valores de PAS centrados na PAS mais baixa do sono.

Também foram coletados os dados de PAS e PAD do sono, da vigília e de 24 horas, além descenso do sono sistólico e diastólico, em porcentagem, sendo este aferido pela diferença entre as pressões durante os períodos de vigília e sono - média da pressão de vigília menos a média da pressão do sono dividida pela média da pressão de vigília multiplicada por 100.

Importante ressaltar que são considerados valores normais de descenso do sono quando  $\geq 10\%$  e  $< 20\%$ . Os indivíduos com descenso atenuado/ausente são aqueles com diferenças entre a vigília e o sono  $< 10\%$ , enquanto possuem descenso do sono acentuado aqueles com diferença  $\geq 20\%$ , sendo essa avaliação válida tanto para o componente sistólico quanto o diastólico.

#### **4.5 Exames laboratoriais**

Os pacientes que aceitaram participar do estudo e não possuíam exames laboratoriais recentes, ou seja, nos últimos seis meses prévios à randomização, tiveram obtidas amostras de sangue periférico para dosagens laboratoriais de colesterol total (CT), colesterol de alta densidade (HDL), LDL, TGL, creatinina e HBA1c, sendo as determinações bioquímicas processadas conforme métodos de rotina do laboratório clínico do IDPC.

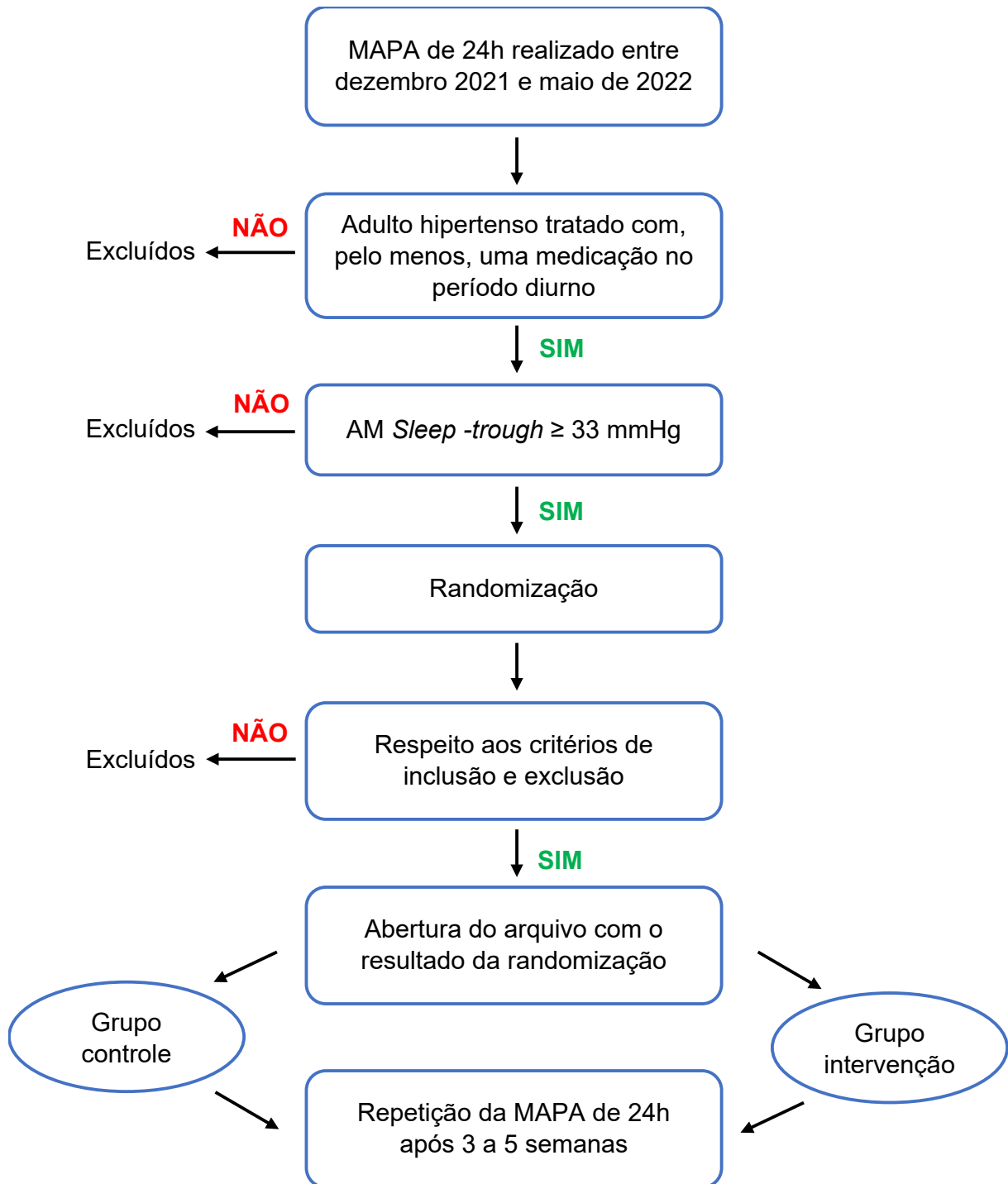
#### **4.6 Análise estatística**

As características quantitativas dos pacientes foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas com uso de testes t-Student, exceção apenas para o total de medicações comparado entre os grupos com uso de teste Mann-Whitney. As características qualitativas foram descritas segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas, além de verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos - teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças (64).

Foram descritos os parâmetros da MAPA antes e após a intervenção segundo grupos, comparados entre os grupos, e momentos de avaliação com uso de equações de estimação generalizadas (EEG) com matriz de correlações auto-regressiva AR-1 entre os momentos, com distribuição normal e função de ligação identidade (65), seguida de comparações múltiplas de Bonferroni (66), para identificar entre quais momentos ocorreram as diferenças. As mesmas análises foram empregadas para a comparação dos grupos e momentos em subgrupos específicos dos pacientes.

Para realização das análises, foi utilizado o software IBM-SPSS para Windows versão 22.0 e, para tabulação dos dados e dos resultados, foi utilizado o software Microsoft Excel 2013. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

#### 4.7 Fluxograma do estudo



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

## 5 RESULTADOS

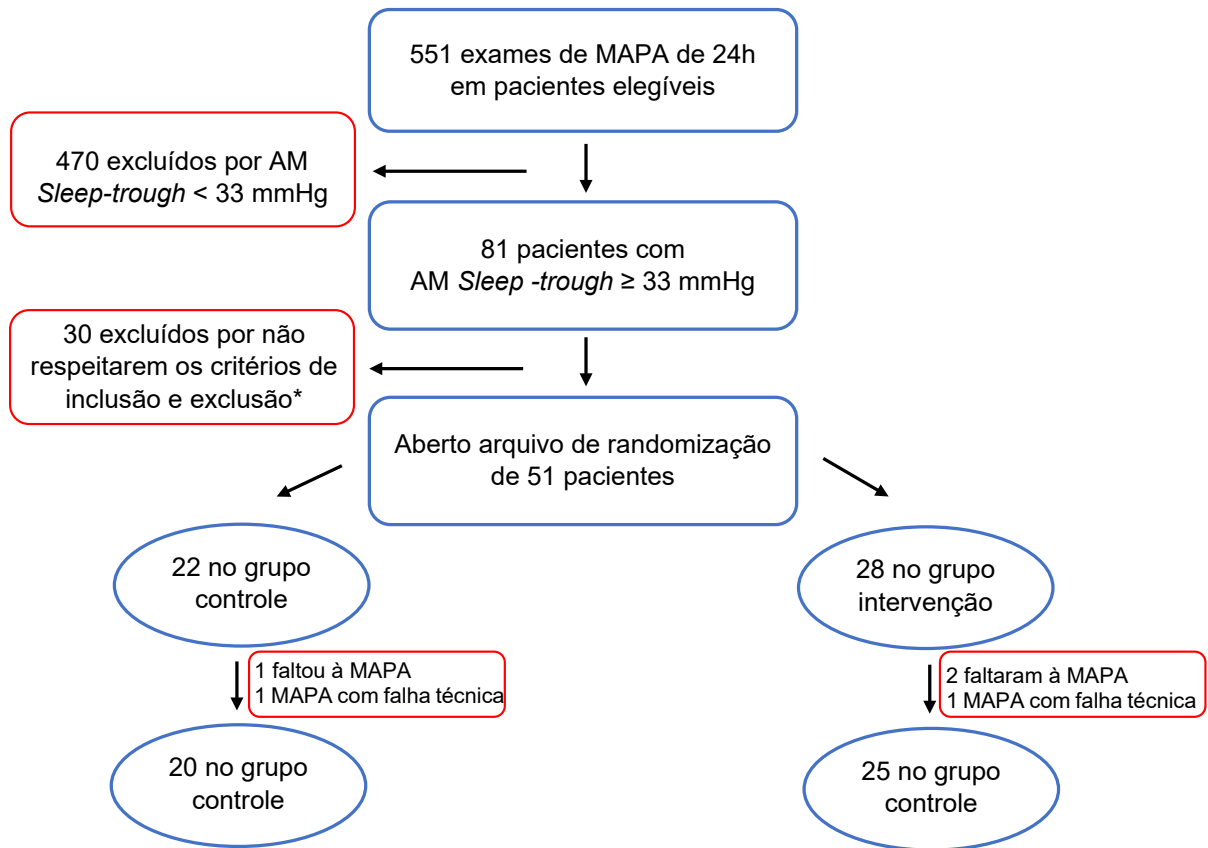
Entre dezembro de 2021 e maio de 2022, foram realizados 551 exames de MAPA pela Seção de Hipertensão Arterial do IDPC em pacientes hipertensos tratados em uso de, pelo menos, uma medicação anti-hipertensiva no período diurno. Destes, 81 pacientes (14,7%) apresentavam AM *Sleep-trough*  $\geq 33$  mmHg e foram sequencialmente numerados e alocados no grupo controle ou no grupo intervenção, conforme randomização simples gerada por algoritmo de computador.

Desses 81 indivíduos, 30 (37%) precisaram ser excluídos por não respeitarem os critérios de inclusão e exclusão. De forma mais detalhada, registrou-se que nove (11,1%) foram excluídos pela impossibilidade de entrar em contato, uma vez que não responderam a ligações e mensagens enviadas; sete pacientes (8,6%) foram excluídos por terem alterado o tratamento anti-hipertensivo entre o exame de MAPA e a randomização; cinco (6,1%) foram excluídos devido ao diagnóstico de IC de fração de ejeção reduzida; três (3,7%) já participavam de outra pesquisa clínica e outros três não concordaram em participar. Além destes, um paciente foi excluído por perda de peso  $> 5\%$ , outro pelo diagnóstico recente de neoplasia e outro mais pelo exame de MAPA não apresentar o mínimo de 16 medidas válidas durante a vigília (Figura 6).

Dos 51 pacientes restantes, após abertura dos envelopes selados, 28 eram do grupo intervenção e 22 do grupo controle. Posteriormente, três pacientes do grupo intervenção foram excluídos, sendo dois por faltarem no dia da realização do segundo exame de MAPA e um em decorrência de problemas técnicos detectados no aparelho utilizado; dois pacientes do grupo controle também foram excluídos, um por motivo de falta e outro por problema técnico do aparelho. Os cinco pacientes foram contactados e nenhum deles referiu efeito colateral, porém não havia disponibilidade de aparelho para remarcação do exame em tempo hábil.

Ao final, restaram 20 pacientes no grupo controle e 25 pacientes no grupo intervenção. A descrição das características pessoais e clínicas dos pacientes pode ser vista na Tabela 4. Todas as características prévias avaliadas nos pacientes foram estatisticamente semelhantes entre os grupos ( $p > 0,05$ ), exceção apenas da frequência de diabetes, que foi estatisticamente maior no grupo intervenção ( $p = 0,013$ ).

**Figura 6 - Fluxograma da seleção de pacientes**



**Legenda:** \* Dos 30 pacientes excluídos, nove não responderam tentativa de contato, sete haviam alterado as medicações anti-hipertensivas, cinco possuíam insuficiência cardíaca, três participavam de outra pesquisa clínica, outros três não aceitaram participar, um havia perdido mais de 5% do peso, outro havia tido diagnóstico recente de neoplasia e um último tinha exame de MAPA com qualidade insatisfatória.

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor.

**Tabela 4** - Descrição das características pessoais e clínicas dos pacientes antes da intervenção e resultado dos testes estatísticos.

continua

Variável	Grupo		Total (N = 45)	p
	Intervenção (N = 25)	Controle (N = 20)		
<b>Idade (anos)</b>				0,268
média ± DP	63,5 ± 11,7	67,9 ± 14,2	65,4 ± 12,9	
mediana (mín.; máx.)	65 (34; 80)	70,5 (23; 87)	68 (23; 87)	
<b>Sexo, n (%)</b>				0,944*
Feminino	16 (64)	13 (65)	29 (64,4)	
Masculino	9 (36)	7 (35)	16 (35,6)	
<b>Medicações totais</b>				0,601£
média ± DP	3,6 ± 1,5	3,4 ± 1,8	3,5 ± 1,6	
mediana (mín.; máx.)	3 (1; 6)	3 (1; 6)	3 (1; 6)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>				0,220
média ± DP	28,8 ± 5,1	27,1 ± 3,9	28,1 ± 4,7	
mediana (mín.; máx.)	28,9 (17,7; 37,8)	26 (21,7; 34,1)	28,4 (17,7; 37,8)	
<b>HB1AC</b>				0,184
média ± DP	6,4 ± 1,1	6 ± 1	6,2 ± 1,1	
mediana (mín.; máx.)	6,1 (5,2; 10,4)	5,8 (4,9; 9,5)	6 (4,9; 10,4)	
<b>CT</b>				0,417
média ± DP	171,5 ± 57,5	159,7 ± 32,3	166,1 ± 47,6	
mediana (mín.; máx.)	157,5 (99; 367)	155 (106; 211)	156,5 (99; 367)	
<b>HDL</b>				0,809
média ± DP	48,5 ± 11,2	47,6 ± 15,7	48,1 ± 13,3	
mediana (mín.; máx.)	49 (31; 69)	42 (25; 80)	44,5 (25; 80)	
<b>LDL</b>				0,355
média ± DP	94,1 ± 45,6	83,2 ± 27,8	89,1 ± 38,5	
mediana (mín.; máx.)	87,5 (18; 244)	74 (50; 135)	83 (18; 244)	
<b>Não-HDL</b>				0,390
média ± DP	123 ± 54,8	112,1 ± 24,6	118 ± 43,7	
mediana (mín.; máx.)	106 (66; 305)	111,5 (69; 150)	111 (66; 305)	
<b>TGL</b>				0,995
média ± DP	144,7 ± 89,1	144,6 ± 75,8	144,6 ± 82,4	
mediana (mín.; máx.)	122,5 (47; 371)	108,5 (60; 290)	115,5 (47; 371)	
<b>Creatinina</b>				0,747
média ± DP	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	
mediana (mín.; máx.)	1 (0,6; 2,3)	1 (0,6; 1,9)	1 (0,6; 2,3)	
<b>DM, n (%)</b>				<b>0,013*</b>
Não	7 (28)	13 (65)	20 (44,4)	
Sim	18 (72)	7 (35)	25 (55,6)	

Variável	Grupo		Total (N = 45)	conclusão p
	Intervenção (N = 25)	Controle (N = 20)		
<b>Tabagismo, n (%)</b>				0,607*
Nunca	17 (68)	15 (75)	32 (71,1)	
Ex-tabagista	8 (32)	5 (25)	13 (28,9)	
<b>Dislipidemia, n (%)</b>				0,682**
Não	3 (12)	4 (20)	7 (15,6)	
Sim	22 (88)	16 (80)	38 (84,4)	
<b>DRC, n (%)</b>				0,885*
Não	17 (68)	14 (70)	31 (68,9)	
Sim	8 (32)	6 (30)	14 (31,1)	
<b>AVC, n (%)</b>				>0,999**
Não	23 (92)	19 (95)	42 (93,3)	
Sim	2 (8)	1 (5)	3 (6,7)	
<b>IAM, n (%)</b>				0,617**
Não	22 (88)	19 (95)	41 (91,1)	
Sim	3 (12)	1 (5)	4 (8,9)	
<b>AM ≥ 41, n (%)</b>				0,396*
Não	18 (72)	12 (60)	30 (66,7)	
Sim	7 (28)	8 (40)	15 (33,3)	
<b>HAS resistente, n (%)</b>				0,502*
Não	10 (40)	10 (50)	20 (44,4)	
Sim	15 (60)	10 (50)	25 (55,6)	
<b>Descenso PAS, n (%)</b>				0,864#
Atenuado	12 (48)	11 (55)	23 (51,1)	
Normal	12 (48)	8 (40)	20 (44,4)	
Acentuado	1 (4)	1 (5)	2 (4,4)	

Teste t-Student; £ Teste Mann-Whitney; \* Teste qui-quadrado; \*\* Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças;

A Tabela 5 mostra que, para todos os parâmetros da MAPA, o comportamento médio dos grupos, ao longo dos momentos de avaliação, foi estatisticamente semelhante ( $p$  Interação > 0,05) e não houve diferença média estatisticamente significativa entre os grupos ( $p$  Grupo > 0,05) para nenhum dos parâmetros, mas houve diferença entre os momentos, independentemente do grupo, para média 24hs PAS, PAS vigília, PAD sono, descenso PAD e AM ( $p$  Momento < 0,05).



**Tabela 5** - Descrição dos parâmetros da MAPA segundo grupos e momentos de avaliação e resultado das análises comparativas.

Variável	Intervenção		Controle		P Grupo	P Momento	P Interação
	Pré	Pós	Pré	Pós			
<b>Média 24hs PAS</b>					0,595	<b>0,042</b>	0,614
média ± DP	126,6 ± 14,1	129,5 ± 15,7	127,9 ± 14,6	132,8 ± 17,8			
mediana (mín.; máx.)	121 (104; 156)	128 (105; 171)	124 (111; 168)	132 (104; 172)			
<b>Média 24hs PAD</b>					0,991	0,101	0,687
média ± DP	77,4 ± 10	74,7 ± 10,8	76,8 ± 16	75,2 ± 13,4			
mediana (mín.; máx.)	77 (62; 103)	72 (61; 109)	71 (61; 123)	74 (60; 117)			
<b>PAS vigília</b>					0,563	<b>0,014</b>	0,534
média ± DP	130,2 ± 15,5	133,8 ± 16,7	131,6 ± 14,9	137,7 ± 19			
mediana (mín.; máx.)	127 (105; 170)	133 (106; 184)	130 (113; 175)	136 (105; 176)			
<b>PAD vigília</b>					0,849	0,231	0,384
média ± DP	80,7 ± 10,5	78,2 ± 12	80,4 ± 16,7	80 ± 15,5			
mediana (mín.; máx.)	80 (64; 113)	76 (64; 121)	75 (64; 128)	77,5 (60; 121)			
<b>PAS sono</b>					0,641	0,310	0,664
média ± DP	117,8 ± 15,1	118,8 ± 18,2	119,3 ± 15	121,8 ± 17,1			
mediana (mín.; máx.)	116 (95; 150)	116 (92; 172)	118 (94; 154)	120 (96; 157)			
<b>PAD sono</b>					0,766	<b>0,003</b>	0,906
média ± DP	69,5 ± 11,3	65,8 ± 11,6	68,3 ± 13,7	64,9 ± 13			
mediana (mín.; máx.)	67 (52; 90)	63 (47; 91)	67 (51; 108)	59 (49; 103)			
<b>Descenso PAS</b>					0,939	0,088	0,846
média ± DP	9,3 ± 7,7	11,2 ± 7,4	9,2 ± 7,4	11,5 ± 7,5			
mediana (mín.; máx.)	10 (-10; 29)	11,4 (-10,9; 24,5)	8 (-5; 22)	11,1 (-4,3; 24,9)			
<b>Descenso PAD</b>					0,439	<b>0,039</b>	0,458
média ± DP	14 ± 9,2	15,9 ± 9	14,8 ± 8,2	18,6 ± 8,3			
mediana (mín.; máx.)	14 (-8; 33)	17,6 (-12,9; 29,9)	13,5 (2; 28)	19,7 (1,7; 31,8)			
<b>AM</b>					0,458	<b>&lt;0,001</b>	0,721
média ± DP	39,2 ± 5,1	27,2 ± 13,4	41,5 ± 5,7	28 ± 12,9			
mediana (mín.; máx.)	39 (33; 54,8)	25,3 (6; 64,2)	40 (33,9; 53,3)	26,4 (6; 54,2)			

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlações AR(1) entre os momentos

Pela Tabela 6, tem-se que a média 24hs PAS, PAS vigília e descenso PAD aumentaram em média estatisticamente do pré para o pós, já PAD sono e AM diminuíram em média estatisticamente independentemente do grupo, sendo a redução média da AM de 12,76 mmHg.

**Tabela 6** - Estimativa das diferenças entre os momentos para os parâmetros da MAPA que diferiram entre os momentos.

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Média 24hs PAS	Pré - Pós	-3,88	1,91	0,042	-7,63	-0,14
PAS vigília	Pré - Pós	-4,87	1,98	0,014	-8,74	-1,00
PAD sono	Pré - Pós	3,54	1,18	0,003	1,23	5,85
Descenso PAD	Pré - Pós	-2,84	1,38	0,039	-5,53	-0,14
AM	Pré - Pós	12,76	2,17	<0,001	8,50	17,01

Comparações múltiplas de Bonferroni

A Tabela 7 mostra que a AM média nos subgrupos avaliados apresentou o mesmo comportamento apresentado no total dos pacientes avaliados, não houve diferença média do comportamento da AM entre os grupos ao longo dos momentos de avaliação ( $p_{\text{Interação}} > 0,05$ ), não houve diferença média entre os grupos independente do momento de avaliação ( $p_{\text{Grupo}} > 0,05$ ), mas houve redução média da AM independente do grupo ( $p < 0,05$ ) para todos os subgrupos avaliados.

**Tabela 7** - Descrição da AM segundo grupos e momentos de avaliação nos subgrupos de interesse e resultado dos testes comparativos.

Subgrupo	AM				P Grupo	P Momento	P Interação
	Intervenção		Controle				
	Pré	Pós	Pré	Pós			
<b>DM</b>					0,980	<b>&lt;0,001</b>	0,979
média ± DP	39,8 ± 5,6	28 ± 14,2	39,6 ± 2,8	28 ± 10,1			
mediana (mín.; máx.)	39,1 (33; 54,8)	28,1 (6; 64,2)	39,8 (36,2; 44,8)	27,2 (14,2; 41,3)			
<b>Idade &gt; 65 anos</b>					0,786	<b>&lt;0,001</b>	0,397
média ± DP	38,1 ± 4	27,6 ± 10,2	40,5 ± 5,2	26,4 ± 10,2			
mediana (mín.; máx.)	38 (33,2; 46,8)	27,6 (10,9; 48,3)	39,8 (33,9; 53,3)	25,4 (8; 42,1)			
<b>DRC</b>					0,101	<b>0,001</b>	0,998
média ± DP	39,1 ± 7,8	24,7 ± 9,6	43,1 ± 7	28,8 ± 12,7			
mediana (mín.; máx.)	35,8 (33,2; 54,8)	24,5 (8,5; 38,1)	42,5 (35,8; 53)	31,2 (6; 42,1)			
<b>HAS resistente</b>					0,612	<b>&lt;0,001</b>	0,239
média ± DP	38,3 ± 5,6	27 ± 10,8	42,8 ± 5,8	24,8 ± 12,3			
mediana (mín.; máx.)	37,3 (33; 54,8)	26,3 (8,5; 48,3)	42,6 (33,9; 53)	24,6 (6; 45,4)			
<b>Descenso PAS atenuado</b>					0,072	<b>&lt;0,001</b>	0,172
média ± DP	39,1 ± 6,2	22,9 ± 9	39,6 ± 3,5	30,7 ± 12,7			
mediana (mín.; máx.)	38,4 (33,3; 54,8)	23,9 (8,5; 42,8)	39,8 (34,3; 46)	34,7 (14,2; 54,2)			
<b>Descenso PAS normal</b>					0,988	<b>&lt;0,001</b>	0,215
média ± DP	39,6 ± 4,4	29,8 ± 15,5	43,9 ± 7,6	25,6 ± 13,6			
mediana (mín.; máx.)	39,1 (33; 46,8)	31,4 (6; 64,2)	44,6 (33,9; 53,3)	26,4 (6; 42,1)			

EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlações AR-1 entre os momentos

A Tabela 8 mostra que, em todos os subgrupos, a redução média da AM foi entre 11 e 15 mmHg, estando dentro do intervalo de confiança da redução média apresentada no total dos pacientes (8,5 a 17,01; Tabela 6), ou seja, para nenhum subgrupo específico houve alteração expressiva na redução da AM.

**Tabela 8** - Estimativa das diferenças médias entre os momentos da AM nos subgrupos avaliados.

Subgrupo	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
DM	Pré - Pós	11,75	3,12	<0,001	5,63	17,87
Idade > 65 anos	Pré - Pós	12,32	2,08	<0,001	8,25	16,40
DRC	Pré - Pós	14,36	4,45	0,001	5,63	23,08
HAS resistente	Pré - Pós	14,63	2,82	<0,001	9,10	20,16
Descenso PAS atenuado	Pré - Pós	12,55	2,67	<0,001	7,31	17,78
Descenso PAS normal	Pré - Pós	14,04	3,45	<0,001	7,28	20,79

Comparações múltiplas de Bonferroni

Em relação aos efeitos colaterais, um paciente no grupo controle e um paciente no grupo intervenção relataram hipotensão postural e astenia, entretanto não houve relato de quedas, fraturas ou eventos adversos graves.

## 6 DISCUSSÃO

Evidências acumuladas sugerem que o aumento da incidência de eventos cardiovasculares durante as primeiras horas da manhã pode estar associado ao prognóstico adverso relacionado à hipertensão noturna, à ausência do descenso do sono e à AM elevada. Essas observações justificam o controle completo da PA durante as 24 horas como objetivo primário do tratamento anti-hipertensivo.

Com essa finalidade, a administração de anti-hipertensivos à noite ou na hora de dormir tem sido proposta como uma estratégia potencialmente mais eficaz para controlar a hipertensão noturna, normalizar o descenso do sono e diminuir a AM (58). Em vista disso, o atual estudo foi realizado com o interesse de avaliar se a cronoterapia, baseada na simples mudança no horário da tomada das medicações para o período noturno, é capaz de melhorar, de forma segura, o controle pressórico na MAPA de pacientes com AM elevada.

O valor mínimo estipulado para AM *Sleep-trough* elevada foi de 33 mmHg. Apesar do limiar ser inferior ao estabelecido em alguns estudos prévios, Li et al. demonstraram que a AM (tanto *Sleep-trough* quanto *Prewaking*) começa a ser deletéria acima de 20 mmHg (28). Por conseguinte, a AM da amostra apresenta boa relação com valor prognóstico.

Foram analisados 551 exames de MAPA e, destes, 81 pacientes hipertensos tratados (14,7%) apresentavam AM *Sleep-trough*  $\geq$  33 mmHg. Considerando os valores de Amodeo et al., esperava-se que 20% dos exames tivessem AM superiores ao corte estabelecido. Isto posto, a população do estudo apresentou valores inferiores de AM. Uma explicação plausível é que a população avaliada englobava apenas hipertensos tratados, enquanto em Amodeo et al., quase 15% não estavam em uso de anti-hipertensivos (13).

Conforme esperado em pacientes com AM elevada, a média de idade foi alta, 65,4 anos, e semelhante à apresentada por Amodeo et al. (64 anos) (13). Sobressai, ademais, o número elevado de medicações anti-hipertensivas em uso, média de 3,5 por paciente, e de hipertensos resistentes, 55,6%. Tais achados ocorrem em razão da pesquisa ser realizada em um ambulatório especializado de instituição terciária, o que

seleciona casos mais graves.

Diferente do previsto, a prevalência de descenso sistólico do sono acentuado foi baixa, 4,4%, enquanto descenso normal estava presente em 44,4% da amostra e descenso atenuado/ausente em 51,1%. A AM exagerada está, geralmente, acompanhada de descenso do sono acentuado e é menos provável que esteja associada ao descenso atenuado ou ausente. Porém, em pacientes com hipertensão resistente, o descenso noturno da PA é frequentemente menor e até 65% deles parecem ter descenso atenuado/ausente, o que pode justificar esse achado inabitual (9,67).

No estudo de Kario et al., no grupo com AM elevada, as prevalências de descenso acentuado, descenso normal e descenso atenuado/ausente foram 51%, 36% e 13%, respectivamente (12). Nesse aspecto, a discrepância dos resultados apresentados pelo estudo atual também pode justificar a menor prevalência de AM elevada.

Além disso, ainda que estudo atual não tenha avaliado a relação da AM com desfechos cardiovasculares, ressalta-se que a PA noturna pode ser um fator de confusão. A falta de descenso do sono é considerada um fator de risco independente significativo para doença cardiovascular, apesar de tais pacientes terem um menor valor de AM. Essa aparente contradição pode explicar algumas das inconsistências na associação entre AM e doença cardiovascular (33).

Alguns estudos mostraram que o aumento da AM confere riscos cardiovasculares em pacientes com descenso do sono presente, mas não naqueles com descenso atenuado/ausente (29, 68). No estudo *Ohasama*, um descenso atenuado está associado a AVE isquêmico, enquanto a AM elevada e o descenso acentuado, que são análogos a um grande aumento diurno da PA, estão ambos associados à hemorragia cerebral (27).

Retornando o foco à análise dos resultados, nota-se que características clínicas e pessoais dos pacientes foram estatisticamente semelhantes entre os grupos, exceção apenas da frequência de diabetes, que foi estatisticamente maior no grupo intervenção ( $p = 0,013$ ). Apesar dessa diferença, destaca-se que a hemoglobina

glicada média foi semelhante entre os grupos. Ainda, a Tabela 7 mostra que o subgrupo de diabéticos apresentou o mesmo comportamento exibido no total dos pacientes avaliados em relação a AM.

Mais ainda, estudo de Hermida et al., que avaliou o efeito da cronoterapia em diabéticos, demonstrou que, também nessa população, o tratamento com pelo um anti-hipertensivo ao se deitar, em comparação com todas as medicações ao acordar, resultou em melhor controle da MAPA e redução significativa de morbidade e mortalidade cardiovascular (69).

Em relação ao objetivo principal do estudo, foi observado que a cronoterapia baseada na mudança de pelo menos uma medicação para o período noturno não foi capaz de trazer um melhor controle pressórico na população estudada. Conforme demonstrado na Tabela 5, não houve diferença entre os grupos para nenhum dos parâmetros da MAPA.

Entretanto, algumas hipóteses podem ser levantadas para justificar a ausência de benefício. Deve-se ressaltar que, diferentemente da maioria dos estudos prévios, o grupo controle não utilizava todas as medicações em tomada única ao acordar. Como muitas das medicações fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) possuem meia-vida curta, com necessidade de tomadas divididas durante o dia, alguns pacientes já utilizavam, previamente à randomização, doses de medicamentos anti-hipertensivos no período noturno, o que pode ter mitigado as diferenças entre os grupos.

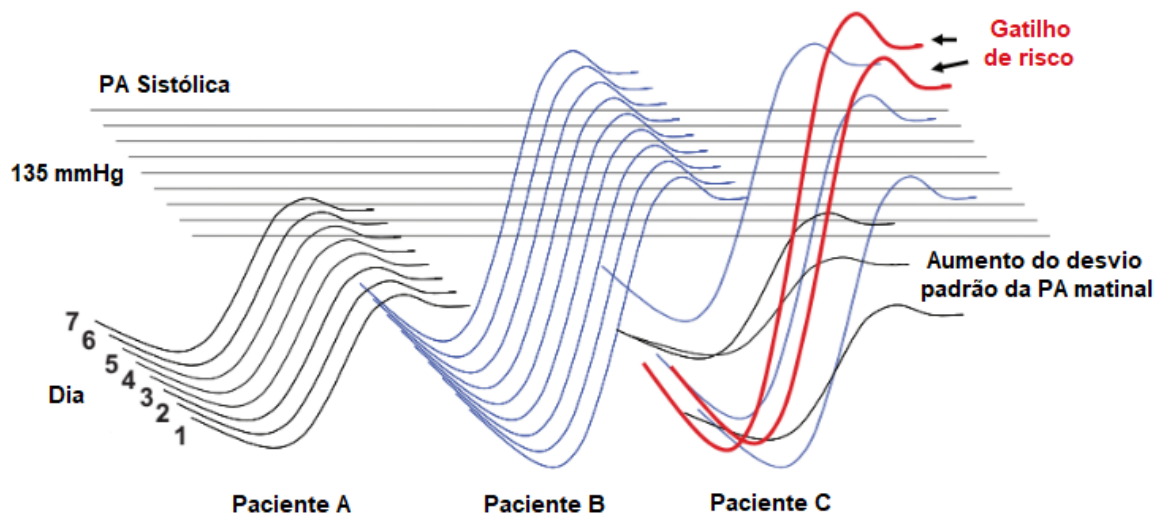
Outro possível motivo para a ausência de diferença entre os grupos é a baixa reprodutibilidade da AM. Semelhante a outros índices da MAPA, como o descenso do sono, a reprodutibilidade do pico matinal da PA é geralmente baixa em estudos metodológicos. De fato, em um estudo em pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada, o aumento matinal da pressão arterial, independentemente de sua definição, era pouco reprodutível. Quase 30% dos indivíduos mudaram seu status de AM a curto prazo - mediana: 33 dias - ou a longo prazo - mediana: 10 meses (70, 71).

Alguns dos aspectos críticos para a reprodutibilidade da AM são os seguintes: identificação adequada do momento de despertar; o impacto de diferentes graus de

atividade após o despertar na AM; artefatos de movimento, comuns após o despertar quando o sujeito realiza suas atividades matinais; e, no caso de da AM *Sleep-trough*, a estabilidade limitada da estimativa da PAS do sono, impulsionado por uma única medição da PA mais baixa (3).

Contudo, a baixa reprodutibilidade não significa que AM não é um risco para eventos cardiovasculares. Kikuya et al. demonstraram que um aumento no DP da auto-medida da PA pela manhã é um risco independente para eventos cardiovasculares. Assim, além da AM elevada reproduzível, a AM com baixa reprodutibilidade também pode aumentar o risco cardiovascular (18, 72). (Figura 7)

**Figura 7** - Reprodutibilidade da AM e sua associação com risco cardiovascular



**Legenda:** O paciente A apresenta AM apropriada; o paciente B apresenta AM exagerada reproduzível; o paciente C apresenta uma variabilidade exagerada da AM (irreproduzível). O pico máximo da AM, que ocorre no paciente C, pode ser o risco mais potente para desencadear um evento cardiovascular.

**Fonte:** Adaptado de Kario et al. (18).

Reforçando a baixa reprodutibilidade dos parâmetros da MAPA, percebe-se que apesar da ausência de diferença entre os grupos, houve diferença entre os momentos, independentemente do grupo, para média de 24hs da PAS, PAS da vigília, PAD do sono, descenso da PAD e AM ( $p$  Momento  $< 0,05$ ). Essa diferença entre os

momentos foi mais contundente na AM, com diferença média de 12,76 mmHg ( $p < 0,001$ ) e foi consistente em todos os subgrupos avaliados (Tabela 6 a 8).

Quanto ao objetivo de avaliar o perfil epidemiológico e metabólico dos pacientes com melhor resposta à cronoterapia, percebe-se que a AM média nos subgrupos avaliados apresentou o mesmo comportamento do total dos pacientes, portanto não houve diferença média do comportamento da AM entre os grupos ao longo dos momentos de avaliação e não houve diferença média entre os grupos independentemente do momento de avaliação (Tabela 7). Particularmente, há uma tendência de redução da AM com a intervenção, quando avaliado o subgrupo de pacientes com descenso sistólico do sono atenuado, porém sem significância estatística ( $p = 0,072$ ).

Outra hipótese para a ausência de benefício com a intervenção é a própria ineficácia da cronoterapia. Os dois principais estudos que ganharam atenção da mídia e impulsionaram o uso de medicamentos no período noturno, o *MAPEC* e o *HYGIA*, foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores e tiveram suas metodologias, resultados e conclusões questionados pela sociedade científica. Mais especificamente, conforme mencionado por Kreutz et al., o estudo *HYGIA* provavelmente incorporou o estudo *MAPEC* e outros estudos menores e nenhuma informação sobre o número de casos de perda de seguimento foi relatada, exceto que 84 pacientes, sendo 36 no grupo de tratamento matutino e 48 no grupo de tratamento noturno, foram excluídos devido a menos de 1 ano de seguimento (56, 57, 59).

Além disso, Carlberg e Brunstrom levantaram uma questão ética sobre esses estudos, se não deveriam ter sido interrompidos precocemente, devido ao grande benefício observado de redução de 50% na mortalidade por todas as causas. Ainda, o dispositivo Spacelab, utilizado para MAPA de 48 h no estudo *HYGIA*, tem dificuldade em funcionar corretamente por tantas horas, mesmo com baterias recarregáveis, e não é adequado para lidar com um conjunto de dados tão grande. No entanto, o estudo relata uma taxa de falha inferior a 15% em mais de 19.000 participantes, um número que seria difícil de obter na prática clínica (59, 73).

Aprofundando as ressalvas quanto ao benefício da cronoterapia, recentemente foi publicado o estudo *TIME*. O estudo randomizou 21.104 pacientes com hipertensão



tratada para tomar sua medicação anti-hipertensiva pela manhã ou à noite. A mediana da duração do acompanhamento foi de 5,2 anos, mas alguns pacientes foram acompanhados por mais de nove anos. O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IAM ou AVE não fatais e não houve diferença entre a dose noturna e a dose matinal (74).

Isto é, o estudo *TIME* teve poder suficiente para mostrar um benefício cardiovascular clinicamente importante com a dosagem da noite em comparação com a dosagem da manhã; no entanto, não encontrou tal benefício em eventos cardiovasculares maiores ou mortalidade. As medições da pressão arterial domiciliar realizadas pelos próprios pacientes mostraram diferenças significativas, mas pequenas, entre os grupos. Nesse contexto, os participantes designados para a dosagem da noite apresentaram menor pressão arterial domiciliar matinal e maior pressão arterial domiciliar noturna do que aqueles designados para a dosagem matinal, essa diferença foi, respectivamente, de -1,8mmHg e +1,1 mmHg para PAS e -0,4 mmHg e +0,9 mmHg para PAD.

No que diz respeito aos efeitos colaterais, o estudo *TIME* demonstrou não haver diferença entre a dose noturna e a diurna, o que ratifica os resultados do atual estudo. O receio de haver um aumento de quedas no grupo com dosagem noturna não se confirmou e a incidência de fraturas foi idêntica nos dois grupos.

Dessa forma, apesar da provável falta de benefício da cronoterapia, o uso de medicações no período noturno permanece como uma opção, se assim for mais conveniente para o paciente. Todavia, deve-se ressaltar que a grande maioria dos estudos de desfechos bem conduzidos que orientam o tratamento da hipertensão foram realizados administrando todos os medicamentos pela manhã e, também, atentar ao risco de menor aderência do tratamento com doses noturnas (75).

## 7 LIMITAÇÕES

Como ocorre em todos os estudos científicos, é importante ressaltar que existem limitações no atual trabalho, sendo uma das principais o viés da amostra estudada, visto se tratar de um estudo unicêntrico realizado em hospital terciário de alta complexidade. Não devemos, então, extrapolar os achados para outras populações.

Em relação ao tamanho da amostra, ela foi calculada supondo encontrar uma diferença entre os grupos de 10 mmHg na AM *Sleep-trough* após a intervenção. Assim sendo, as comparações em subgrupos e de outros aspectos da MAPA podem ter poder insuficiente para detectar diferenças clinicamente significativas.

No que diz respeito à ausência de um grupo controle exclusivamente com doses diurnas, fato esse que pode ter mitigado a eficácia da cronoterapia, deve-se destacar que o uso de medicações com meia-vida curta é comum no país e a necessidade de mais de uma tomada por dia da mesma medicação representa a realidade do SUS.

Para finalizar, não se pode extrapolar os achados para a visão de benefício clínico, uma vez que o desfecho analisado foi a alteração no exame de MAPA e não desfechos duros como mortalidade ou eventos cardiovasculares.

## 8 CONCLUSÃO

A cronoterapia baseada na mudança de, pelo menos, uma medicação para o período noturno não foi capaz de trazer um melhor controle pressórico em pacientes com ascensão matinal da pressão arterial acentuada e a ausência de benefício foi constante em todos os subgrupos. Por outro lado, a incidência de eventos adversos foi idêntica entre os grupos e o uso das medicações ao dormir não parece ser deletério.

Portanto, em consonância com a literatura disponível até o momento, o uso preferencial de medicamentos anti-hipertensivos na hora de dormir não deve ser recomendado rotineiramente na prática clínica, mas permanece como uma opção, se assim for mais conveniente para o paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475.
2. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
3. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:47–56.
4. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. (2003). Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 348:2407–15.
5. Dolan E, Stanton A., Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. (2005). Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension.* 46:156–61.
6. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. (2014). Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts on 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 32:2332–40.
7. Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure : implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(1):7-15. doi: 10.2165/00129784-200505010-00002. PMID: 15631533.

8. Coragem TC, Jardim TSV. Qual o melhor horário da tomada da medicação anti-hipertensiva? *Rev Bras Hipertens* 2020;Vol.27(4):138-40.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleeptime blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165–1173.
10. Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(5):501-5.
11. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):280-314.
12. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensive: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401–1406.
13. Amodeo C, Guimarães GG, Picotti JC, dos Santos CC, Fonseca KDMB, Matins RF, et al. Morning blood pressure surge is associated with death in hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2014 Aug;19(4):199-202.
14. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens*. 2004;22:1113–1118.
15. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*. 1997;30: 71–76.
16. Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Iwasaki T. Augmented diurnal variations of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertension*. 2002;40:827–833.

17. Rizzoni D, Porteri E, Platto C, Rizzardi N, De Ciuceis C, Boari GEM, et al. Morning rise of blood pressure and subcutaneous small resistance artery structure. *J Hypertens*. 2007;25:1698–1703.
18. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010;56:765–773.
19. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, Bivens TB, Vongpatanasin W, et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *AJP Hear Circ Physiol*. 2013;305:H793–H802.
20. Johnson AW, Hissen SL, Macefield VG, Brown R, Taylor CE. Magnitude of morning surge in blood pressure is associated with sympathetic but not cardiac baroreflex sensitivity. *Front Neurosci*. 2016;10:412.
21. Grillo A, Lonati LM, Guida V, Parati G. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24-h blood pressure profiles. *Eur Hear J Suppl*. 2017;19:B17–B23.
22. Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension*. 2007;49:771–772.
23. Kario K. Preceding linkage between a morning surge in blood pressure and small artery remodeling: an indicator of prehypertension? *J Hypertens*. 2007;25:1573–1575.
24. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofles GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987;60:801–806.
25. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313: 1315–1322.7.

26. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75:131–138.
27. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47:149–154.
28. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010; 55:1040–1048.
29. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of ischemic stroke in elderly patients treated for hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:564–570.
30. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34–42.
31. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyrn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2011; 24:796–801.
32. Xie J-C, Yan H, Zhao Y-X, Liu X-Y. Prognostic value of morning blood pressure surge in clinical events: a meta-analysis of longitudinal Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:362–369.
33. Sheppard JP, Hodgkinson J, Riley R, Martin U, Bayliss S, McManus RJ. Prognostic significance of the morning blood pressure surge in clinical practice: a systematic review. *Am J Hypertens*. 2015;28:30–41.
34. Hoshida S, Kario K, de la Sierra A, Bilo G, Schillaci G, Banegas JR, et al. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure surge and in its

- determinants between Japanese and European hypertensive subjects: data from the ARTEMIS study. *Hypertension* 2015; 66:750– 756.
35. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens*. 1995;8: 29–33.
  36. Palmeira, N.G.F. Relação da ascensão matinal da pressão arterial com a hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos obesos. São Paulo, 2021, 80 f. Tese (Doutorado em Cardiologia) - Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2021.
  37. Marfella R, Galdiero P, Siniscalchi M, Carusone C, Verza M, Marzano S, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension*. 2003;41: 237–243.
  38. Uen S, Asghari S, Nickenig G, Mengden T. Early morning surge and dipping status of blood pressure: are these of predictive value for silent myocardial ischemia? *J Clin Hypertens*. 2009;11:351–357.
  39. Polonia J, Amado P, Barbosa L, Nazare J, Silva JA, Bertoquini S, et al. Morning rise, morning surge and daytime variability of blood pressure and cardiovascular target organ damage: a cross-sectional study in 743 subjects. *Rev Port Cardiol*. 2005;24:65–78.
  40. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Galdiero P, Esposito K, Sasso FC, et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2005;18:308 –318.
  41. Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M, Di Filippo C, Ferraraccio F, Schiattarella C, et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension*. 2007;49: 784–791.



42. Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:261–262.
43. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* (Dallas, Tex.:1979),75(6),1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
44. Wang J-G, Kario K, Park J-B, Chen C-H. Morning blood pressure monitoring in the management of hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1554–1563.
45. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Oparil S, Calhoun DA, Glasser SP. Both morning and evening dosing of nebivolol reduces trough mean blood pressure surge in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:66–72.
46. Rosito GA, Gebara OC, McKenna CA, Solomon HS, Muller JE, Tofler GH. Effect of sustained-release Verapamil on the morning systemic arterial pressure surge during daily activity in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1997;79:1252–1255.
47. Denardo SJ, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Farsang C, Keltai M, Szirmai L, et al. Effects of verapamil sr and atenolol on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertension patients with coronary artery disease: an international verapamil sr-trandolapril ambulatory monitoring substudy. *PLoS One*. 2015;10:e0122726.
48. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2003;92:621–624.
49. Eguchi K, Kario K, Hoshide Y, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17:112–117.
50. Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine. *Am J Hypertens*. 1996;9(4 Pt 3):11S–21S.

51. 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. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
52. 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. *Lancet* 1997;350:757–764.
53. 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: 1823–1829.
54. 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;289:2073–2082.
55. Sobiczewski W, Wirtwein M, Gruchała M, Kocic I. Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. *Pharmacol Rep* 2014;66:448–452.
56. Hermida RC, Ayala DE, Mojo´n A, Ferna´ndez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629–1651.
57. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2019 ;ehz754.
58. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, Kyriakoulis KG, Bursztyn M, Khan N, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of

- Hypertension. *J Hypertens.* 2022 Oct 1;40(10):1847-1858. doi: 10.1097/HJH.0000000000003240. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35983870.
59. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, Narkiewicz K, Oparil S, Mancia G. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press.* 2020;29:135–36.
60. Lemmer B, Middeke M. A commentary on the Spanish hypertension studies MAPEC and HYGIA. *Chronobiol Int.* 2020;37:728–30.
61. Ho CLB, Chowdhury EK., Doust J, Nelson MR, Reid CM. The effect of taking blood pressure lowering medication at night on cardiovascular disease risk. A systematic review. *J Hum Hypertens* 35, 308–314 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00469-1>
62. Xie Z, Zhang J, Wang C, Yan X. Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Jun 4;21(1):274. doi: 10.1186/s12872-021-02081-8. PMID: 34088274; PMCID: PMC8176711.
63. Baraldo M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(2):175-92.
64. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics.* 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA, 2006, p.502.
65. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models.* 2nd ed. Chapman and Hall: New York, USA, 1989, p.511.
66. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models.* 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing, 1996, 1408p.
67. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on

- the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:898–902.
68. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Di Tommaso R, Coccina F, Di Carlo S, Porreca E, et al. Morning blood pressure surge, dipping, and risk of coronary events in elderly treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2016; 29:39–45.
69. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1270-1276. doi:10.2337/dc11-0297
70. Stergiou GS, Mastorantonakis SE, Roussias LG. Intraindividual reproducibility of blood pressure surge upon rising after nighttime sleep and siesta. *Hypertens Res* 2008; 31:1859–1864.
71. Wizner B, Dechering DG, Thijs L, Atkins N, Fagard R, O'Brien E, et al. Short-term and long-term repeatability of the morning blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:1328–1335.
72. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2008;52:1045–1050.
73. Carlberg B, Brunstrom M. Is Bedtime the best time of the day? ISH Hypertension News Web site. <https://ish-world.com/data/uploads/2003-9.pdf>. Published 2020. Accessed 2020.
74. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al., on behalf of the TIME Study Group. Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension With Evening Versus Morning Dosing of Usual Antihypertensives in the UK (TIME Study): A Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded-Endpoint Clinical Trial. *Lancet* 2022;Oct 11.

75. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336:1114– 1117.

## ANEXOS

### Anexo A - TCLE

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### TÍTULO DO ESTUDO - **AVALIAÇÃO DA CRONOTERAPIA EM PACIENTES HIPERTENSOS COM ASCENSÃO MATINAL DA PRESSÃO ARTERIAL ACENTUADA**

NÚMERO DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

INICIAIS DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

#### 1) INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo é importante que você leia e entenda as explicações a seguir. O Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital revisou os objetivos e a condução proposta para o estudo, tendo sido aprovado e recebeu parecer favorável a sua realização.

#### 2) CONVITE

Convido(amos) o (a) Sr (a) \_\_\_\_\_ para participar da pesquisa "AVALIAÇÃO DA CRONOTERAPIA EM PACIENTES HIPERTENSOS COM ASCENSÃO MATINAL DA PRESSÃO ARTERIAL ACENTUADA" desenvolvida pelo (a) Sr. Murilo Meneses Nunes.

O(A) Sr.(a) portador de hipertensão arterial está sendo convidado a participar de um estudo clínico que será realizado na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia pois o tratamento de sua pressão arterial poderá ser otimizado com benefícios futuros, como melhora do controle pressórico e menor risco de eventos cardiovasculares. Para tanto, devido ao aumento importante de sua pressão arterial ao acordar, o senhor (a) deverá ser

aderente ao tratamento proposto e poderá ser orientado a utilizar medicamentos anti-hipertensivos ao deitar-se. Assim, acreditamos que teremos a possibilidade de reduzir complicações relacionadas a hipertensão arterial tais como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca, retinopatia hipertensiva e insuficiência renal crônica devido ao melhor controle da pressão arterial.

### 3) FINALIDADE (OBJETIVO DO ESTUDO)

Avaliar o efeito da utilização de medicamentos anti-hipertensivos no período noturno na monitorização ambulatorial da pressão arterial (exame de MAPA) em pacientes hipertensos com aumento importante da pressão arterial ao acordar.

### 4) DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo terá início no momento da assinatura deste termo e terá duração aproximada de 4 semanas. O Sr.(a) participará conforme descrito no item a seguir.

### 5) PROCEDIMENTOS

#### Desenvolvimento do estudo

Sua participação neste estudo é voluntária. Se o sr. (a) concordar em participar será orientado sobre todos os procedimentos a que será submetido.

Todos os pacientes serão convocados a comparecer na seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em datas previamente agendadas.

O Sr.(a) poderá ser submetido a exames laboratoriais, que serão realizados conforme a rotina da instituição, não havendo riscos adicionais em sua realização. Esses exames têm por finalidade avaliar a presença ou o controle de diabetes, dislipidemia (colesterol) e a função renal do paciente.

Além disso, o senhor poderá ser orientado a utilizar pelo menos duas medicações anti-hipertensivas ao deitar-se, por um período de três a cinco semanas.

Após esse período, novo exame de MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) será realizado para avaliarmos a resposta ao tratamento instituído.

Para finalizar, nova consulta será agendada para questionarmos ativamente possíveis efeitos adversos apresentados e para orientarmos a continuidade do seu tratamento.

Em caso de emergência, dúvidas ou possíveis efeitos adversos, O Sr.(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa conforme orientado no item 8 deste documento.

Sua participação neste estudo é voluntária, sigilosa, não remunerada e o senhor (a) pode abandoná-lo a qualquer momento sem prejuízo em seu tratamento. Após o término do estudo, seu tratamento continuará sendo realizado pela seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

#### 6) RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO:

**Riscos:** Os participantes desta pesquisa poderão apresentar hipotensão no período noturno como possível efeito adverso da tomada dos medicamentos anti-hipertensivos à noite. Poderão sentir-se sonolentos, com fraqueza e tonturas, além de apresentar risco de quedas. Para reduzir a possibilidade de tais efeitos adversos, reforçamos a orientação de tomada das medicações ao deitar-se.

A MAPA é uma técnica extremamente consagrada e segura. Além da inconveniência de vestir o manguito e carregar o monitor por 24 horas, a maior parte das complicações são locais e não-frequentes. Alguns pacientes têm dificuldade de dormir com o aparelho. Relatos de edema (inchaço), inflamação, alergia, dor e equimoses do braço são raros. Não será permitido tomar banho durante realização do exame.

**Benefícios:** Os participantes desta pesquisa poderão receber benefício futuro direto ou indireto com a sua participação na pesquisa por apresentar menor aumento da pressão arterial ao acordar, melhor controle pressórico, maior aderência ao tratamento e possivelmente menor risco de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.



## 7) SUAS RESPONSABILIDADES

Em caso de apresentar qualquer efeito adverso descrito anteriormente, você deverá contatar o médico do estudo imediatamente. O médico perguntará o que você está sentindo e agendará uma visita. Se você decidir interromper a medicação, será pedido que você retorne para uma Visita de Final de Tratamento, para sua própria segurança.

## 8) CONTATO EM CASO DE EMERGÊNCIA/CONTATO COM O CEP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A equipe médica e o pesquisador Murilo Meneses Nunes poderão ser encontrados no seguinte endereço: Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ambulatório da Hipertensão – CEP 04012-180 – São Paulo – SP – Telefones 11 5085-6089.

Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – CEP 04012-909 – Telefone 11 5085-6040. O CEP é um grupo formado por profissionais capacitados que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa para manter sua segurança e proteger seus direitos.

## 9) PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/DESCONTINUAÇÃO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento, sem dar explicações. Isto não mudará a qualidade do atendimento que você estará recebendo ou trará qualquer tipo de penalidade. Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa após a análise das razões pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição, sendo o motivo explicado a você. Caso isto venha a ocorrer seu tratamento continuará a ser feito pelo seu médico.

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa.

Assinando o termo de consentimento e conhecimento o Sr.(a) está dando permissão para que isto seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados. Você está autorizando que seus dados sejam publicados em revistas, artigos e sejam debatidos em aulas. As informações coletadas no estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não.

#### 10) DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui informado (a) de todos os detalhes relacionados com este estudo e fui esclarecido (a) sobre meu direito a tratamento e à manutenção das terapias.

Ao assinar este termo de consentimento de forma voluntária não estarei abrindo mão de meus direitos legais. Recebi uma via rubricada e assinada em todas as páginas deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Li e entendi as informações apresentadas nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecidas. Pude fazer perguntas e todas minhas dúvidas foram esclarecidas.

---

Nome do Paciente

---

Assinatura do paciente	Data	Hora
------------------------	------	------

---

Testemunha (se necessário).	Data	Hora
-----------------------------	------	------

---

Assinatura do investigador	Data	Hora
----------------------------	------	------

