

Nádia Daniela Lopes Varela

Cronoterapia no Tratamento da Hipertensão Arterial

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Nádia Daniela Lopes Varela

Cronoterapia no Tratamento da Hipertensão Arterial

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Nádía Daniela Lopes Varela, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012110303, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de julho de 2016.

(Nádía Daniela Lopes Varela)

A Tutora da Monografia:

(Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro da Silva Santos)

A Aluna:

(Nádia Daniela Lopes Varela)

*“Não creio que seja necessário saber exatamente quem sou.
O principal na vida e no trabalho consiste em chegar a ser alguém diferente do
inicial.
Se, ao começar um livro, você souber o que vai dizer no final, acredita que teria valor
escrevê-lo?”*

Foucault, 1990

AGRADECIMENTOS

O espaço limitado desta secção, seguramente, não permite agradecer, como devia, a todas as pessoas que me acompanharam ao longo da minha vida académica e que contribuíram direta ou indiretamente, para que alcançasse os meus objetivos. Deixo apenas algumas palavras de sincero agradecimento:

À minha família, em especial aos meus pais, irmãs e avó, um enorme obrigada por todos os ensinamentos de vida e por me incentivarem a lutar pelos meus sonhos. Espero que com esta etapa, que agora termino, possa de alguma forma retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação, que constantemente me oferecem. À minha irmã e melhor amiga, Soraia, obrigada por tudo! Por todos os dias em que o longe se torna perto, por estar sempre do meu lado e me apoiar em todas as decisões.

À Professora Doutora Sónia Santos por toda a ajuda, disponibilidade e orientação na elaboração da presente monografia.

Aos meus amigos de sempre e aos que me acompanharam neste percurso, pela partilha de momentos inesquecíveis que levarei comigo para a vida.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, todo o seu corpo docente e não docente, por terem feito destes últimos anos uma vida de pleno conhecimento.

À cidade dos estudantes, Coimbra, que me acolheu e viu crescer, por me ter proporcionado até então, os melhores anos da minha vida.

Por último, na impossibilidade de o fazer pessoalmente, dedico este trabalho que simboliza a conclusão desta etapa, à minha tia e madrinha Anabela. Com muita saudade e carinho, sei que onde quer que esteja, também ela está feliz pela concretização deste meu sonho!

RESUMO

A hipertensão arterial é uma patologia crónica bastante comum na atualidade, podendo ser considerada um problema de Saúde Pública.

Na maioria dos casos, desconhece-se a causa da hipertensão arterial, contudo vários fatores podem estar associados à elevação da pressão arterial, como por exemplo o consumo de alimentos ricos em sal, o sedentarismo, o tabagismo, a obesidade e a história familiar.

O diagnóstico da hipertensão arterial passa pela medição da pressão arterial, um método bastante simples, rápido e indolor, que deve ser repetido em diferentes circunstâncias e durante um determinado período de tempo para se realizar o diagnóstico correto e tomar as decisões terapêuticas mais pertinentes.

A pressão arterial exhibe variações ao longo de 24 horas, como resultado da combinação de fatores endógenos e exógenos. Tendo em conta o ritmo circadiano da pressão arterial os indivíduos podem ser classificados em *dippers* ou *não-dippers*, estando estes últimos associados a um maior risco cardiovascular.

A cronoterapia constitui uma estratégia terapêutica que consiste em ajustar a administração de fármacos em função do ritmo circadiano. De acordo com vários estudos, a administração de um ou mais anti-hipertensores antes de dormir está frequentemente associado a uma redução do perfil *não-dipper* nos portadores de hipertensão e a um melhor controlo da doença.

Palavras-chave: Hipertensão arterial, Cronoterapia, Ritmo Circadiano, *Dipper*, *Não-dipper*.

ABSTRACT

Nowadays arterial hypertension is a quite common chronic medical condition and it may be considered a public health problem.

In most of the cases the cause of hypertension is unknown; nevertheless, several factors may be associated with the increase of blood pressure, such as eating foods high in salt, physical inactivity, smoking, obesity and family history.

Hypertension diagnosis is made on the basis of blood pressure measurement, a quite simple, quick and painless method, that should be repeated in different circumstances and during a certain period of time in order to make the right diagnosis and take the necessary therapeutic measures.

Blood pressure varies over the 24-hour cycle, due to a combination of endogenous and exogenous factors. Individuals may be categorised as dippers and non-dippers according to the circadian rhythm of blood pressure, being non-dipping patients associated to a higher cardiovascular risk.

Chronotherapy is a therapeutic strategy that consists of adjusting the administration of medication according to the circadian rhythm. Taking into account several studies dosing one or more antihypertensive medications at bedtime is often associated with a reduction of the non-dipper blood pressure profile and with a better control of the disease.

Keywords: Arterial Hypertension, Chronotherapy, Circadian Rhythm, Dipper, Non-dipper.

ABREVIATURAS

ADH - Hormona Antidiurética

ARA II - Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

ECA - Enzima de Conversão da Angiotensina

ESC - do inglês, *European Society of Cardiology* (Sociedade Europeia de Cardiologia)

ESH - do inglês, *European Society of Hypertension* (Sociedade Europeia de Hipertensão)

IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

JNC7 - do inglês, *Seven Report of the United States Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MRPA - Monitorização Residencial da Pressão Arterial

SNC - Sistema Nervoso Central

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

ÍNDICE

I- Introdução	9
II- Classificação e características etiológicas da hipertensão arterial	10
III- Epidemiologia da hipertensão arterial	11
IV- Mecanismos de regulação da pressão arterial	12
V- Fisiopatologia da hipertensão arterial crónica	15
VI- Diagnóstico da hipertensão arterial	16
VII- Tratamento da hipertensão arterial	18
7.1 Tratamento não farmacológico	18
7.2 Tratamento farmacológico	18
VIII- Cronoterapia no tratamento da hipertensão arterial	22
8.1 Ritmo circadiano da pressão arterial.....	22
8.2 <i>Dippers</i> e <i>não-dippers</i>	24
8.3 Aplicações práticas da cronoterapia no tratamento da hipertensão arterial.....	25
IX- Conclusão	30
X- Referências bibliográficas	31

I- INTRODUÇÃO

A pressão sanguínea arterial é definida, como a força exercida pelo sangue por unidade de área de superfície nas paredes das artérias por onde circula, para que este possa chegar aos capilares e alcançar todos os tecidos periféricos.

A cada sístole cardíaca, é bombeado para a artéria aorta um volume de sangue, gerando uma pressão máxima, designada por pressão sistólica. Após a drenagem para a circulação sistêmica de um terço desse volume, resta dentro do vaso uma quantidade considerável de sangue, que exerce uma pressão. Este volume residual de sangue, impedido de retroceder por encerramento da válvula semilunar aórtica, acaba por ser drenado por relaxamento da aorta elástica, originando um decaimento da pressão atingindo o valor mínimo imediatamente antes de nova sístole: é a pressão diastólica.

A hipertensão arterial é definida como uma elevação crônica da pressão arterial sistólica superior a 140 mm Hg e/ou pressão diastólica superior a 90 mm Hg.

A hipertensão arterial é uma patologia bastante comum na atualidade e constitui um dos mais importantes fatores de risco para a ocorrência de diversas situações clínicas, tais como enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras patologias renais e vasculares.

A maior parte das complicações da hipertensão arterial são experienciadas por indivíduos que não foram diagnosticados e tratados adequadamente. Assim, torna-se imperativo apostar no diagnóstico e tratamento mais eficazes.

A cronoterapia, o uso dos ritmos hormonais diários (ritmo circadiano) ou mensal do organismo para tratar doenças, potencializar efeitos de medicações e minimizar efeitos colaterais, é uma área não muito divulgada, contudo já tem dado provas das suas vantagens, nomeadamente no tratamento da hipertensão arterial.

A eficácia e toxicidade de muitos medicamentos variam de acordo com o momento de administração, como resultado dos ritmos biológicos.

Tendo em consideração o ritmo circadiano da pressão arterial, é possível escolher o momento mais indicado para a administração de anti-hipertensores de forma a maximizar os seus efeitos terapêuticos e reduzir os efeitos adversos. A cronoterapia recorre a tecnologias farmacêuticas ou à administração de anti-hipertensores convencionais.

A presente monografia tem como objetivo abordar alguns tópicos essenciais para a compreensão da cronoterapia na hipertensão arterial, demonstrando a importância da aplicação da mesma e o seu interesse na prática clínica.

II- CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS ETIOLÓGICAS DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é definida como uma elevação crónica da pressão arterial sistólica superior a 140 mm Hg e/ou pressão diastólica superior a 90 mm Hg em duas ou mais avaliações de consultório ou uma pressão arterial ambulatória igual ou superior a 135/85 mm Hg durante o dia, 120/70 mm Hg durante a noite ou 130/80 mm Hg nas 24h.¹

No que diz respeito à classificação da hipertensão arterial, sob o ponto de vista fisiopatológico, a hipertensão arterial pode ser classificada em hipertensão arterial essencial (primária) e hipertensão arterial secundária. A hipertensão arterial essencial não tem uma causa orgânica identificável e é o tipo mais comum, contribuindo para 95% dos hipertensos. Embora a hipertensão essencial seja uma doença heterogénea, são conhecidos alguns fatores de risco para o desenvolvimento da mesma, tais como a obesidade, sedentarismo, o elevado consumo de álcool e de cloreto de sódio.²

A hipertensão arterial secundária é uma forma de hipertensão arterial na qual se identifica uma causa potencialmente curável, sendo a sua prevalência na população adulta de aproximadamente 5%. Doença renal crónica, hiperaldosteronismo primário e tumores são algumas condições médicas que estão na origem do desenvolvimento de hipertensão arterial secundária. A hipertensão arterial secundária é o tipo de hipertensão mais comum em crianças e jovens adultos.³

A hipertensão arterial pode ainda ser classificada tendo em conta a sua gravidade. Esta classificação é amplamente utilizada, tendo em conta o “*Seven Report of the United States Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*” (JNC7).

Segundo a classificação JNC7, a hipertensão arterial pode ser classificada de grau I (pressão arterial sistólica entre 140-159 mm Hg e/ou pressão diastólica 90-99 mm Hg) ou de grau 2 (pressão arterial sistólica superior a 160 mm Hg e/ou pressão diastólica superior a 100 mm Hg). Nesta classificação foi criado um estadio inferior à hipertensão propriamente dita, a pré-hipertensão, que não é uma categoria de doença, mas sim uma designação escolhida para identificar indivíduos com alto risco de desenvolver hipertensão, de modo a prevenir ou retardar o desenvolvimento da doença.⁴

De acordo com as *guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão (*European Society of Hypertension, ESH*) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology, ESC*), a hipertensão arterial pode ser classificada em três graus. O grau I corresponde a hipertensão arterial ligeira, o grau II a hipertensão arterial moderada e o grau III a

hipertensão arterial grave. A hipertensão sistólica isolada ocorre quando a pressão sistólica está acima dos valores de referência, ainda que a pressão diastólica se encontre dentro dos valores normais, observando-se frequentemente em idosos. Além disso, as *guidelines* ESH/ESC subdividem os valores de pressão arterial inferiores a 140/90 mm Hg nas categorias de ótima, normal e normal alta. (Tabela 1)¹

Classificação da pressão arterial	Pressão arterial Sistólica (mm Hg)	Pressão arterial Diastólica (mm Hg)
Ótima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensão Grau I	140-159	90-99
Hipertensão Grau II	160-179	100-109
Hipertensão Grau III	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Tabela 1: Classificação da pressão arterial segundo as *guidelines* ESH/ESC¹

III- EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é um fator de risco da doença coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral, representando uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde tem alertado para esta situação e para o seu agravamento significativo até 2025.⁵

De acordo com o estudo PAP (*“Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial”*) a prevalência da hipertensão arterial em Portugal é de cerca de 42%. Verifica-se um aumento progressivo dos valores de pressão arterial à medida que a idade avança, observando-se uma prevalência mínima de 11.1% no grupo etário dos 18 aos 24 anos e uma prevalência máxima de 84.1% nos indivíduos com idade superior a 74 anos. Além disso existe uma diferença significativa entre sexos, apresentando o sexo masculino valores mais elevados de pressão arterial.⁵

Este estudo revelou ainda, que entre os hipertensos portugueses, apenas 46.1% sabiam ser hipertensos, 39% tomavam medicação anti-hipertensora e apenas 11.2% estavam controlados.⁵

A estimativa da prevalência da hipertensão arterial em todo mundo é cerca de um bilhão de pessoas, e mais de 3 milhões de portugueses adultos sofrem de hipertensão arterial.^{4,5}

Pensa-se, que a incidência da hipertensão arterial vai aumentar em mais de 50% durante os próximos 30 anos, resultando num elevado número de doenças para a sociedade.³

Apesar do desenvolvimento da hipertensão arterial resultar de uma interação complexa e dinâmica entre fatores genéticos e ambientais, alguns hábitos de vida determinam uma variação significativa nos valores de pressão arterial. É de notar que o índice de massa corporal médio aumentou cerca de 0.5 Kg/m² por década na Europa Ocidental, e entre 1980 e 2008, dados específicos de Portugal sugerem seguir a mesma tendência. Além disso, de acordo com um relatório sobre o consumo de alimentos em Portugal, a população adulta consome aproximadamente 9.2 g de sal por dia, cerca do dobro da quantidade recomendada pela Organização Mundial de Saúde.⁶

Posto isto, fica demonstrado ser a hipertensão arterial um problema importante de Saúde Pública, alertando para a necessidade do desenvolvimento de estratégias para melhorar a sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

IV- MECANISMOS DE REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A regulação da pressão arterial é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neuronal e endócrino.² Assim, a manutenção da pressão arterial dentro de um intervalo de valores normais, depende de mecanismos complexos que determinam variações na frequência e na contractilidade cardíaca, na resistência vascular periférica e distribuição de líquidos corporais.

Torna-se essencial conhecer os mecanismos de controlo da pressão arterial, de forma a procurar evidências de anormalidades que sejam responsáveis pela elevação da pressão arterial para valores considerados patológicos.

Os mecanismos que asseguram a regulação da pressão arterial podem ser divididos em três grupos: mecanismos de regulação a curto, médio e longo prazo (Figura 1).

Estes mecanismos interligam-se e conseguem responder a estímulos químicos e físicos que provocam uma alteração da pressão sanguínea ou das necessidades de perfusão dos tecidos.

Os mecanismos de regulação a curto prazo começam a funcionar em poucos segundos. O sistema nervoso autónómico, juntamente com um conjunto de terminações nervosas

sensoriais atuam através de reflexos neuronais. Um dos mecanismos mais importantes de controlo a curto prazo é o reflexo barorreceptor. Anatomicamente, o reflexo barorreceptor é constituído por:

- recetores, denominados de barorreceptores, sensíveis ao estiramento da parede arterial, localizados nos seios carotídeos e no arco da aorta;
- um centro integrador, nomeadamente o centro regulador cardiovascular (centro vasomotor) localizado entre a ponte e o bulbo raquidiano;
- sistemas efetores, o Sistema Nervoso Autónomo.⁷

O principal mecanismo de ativação dos barorreceptores é a deformação mecânica das terminações neuronais, decorrente da distensão da parede vascular determinada pela onda de pressão ou pulso de pressão. Quando há um aumento da pressão arterial, rapidamente os barorreceptores detetam esta alteração e enviam sinais de aumento de pressão para o centro vasomotor e cardio-regulador no bulbo, desencadeando-se uma ativação do sistema nervoso parassimpático e desativação do simpático. A ativação do sistema nervoso parassimpático irá reduzir a frequência cardíaca e a força de contração do coração, bem como o débito cardíaco. Por sua vez, a desativação do sistema nervoso simpático promove a vasodilatação e consequentemente a redução da resistência vascular periférica.⁷

Os quimiorreceptores arteriais e a resposta isquémica do Sistema Nervoso Central (SNC) são também mecanismos de regulação da pressão arterial a curto prazo, capazes de responder numa questão de segundos a variações da hemodinâmica circulatória.

Os quimiorreceptores são constituídos por células altamente especializadas capazes de detetar alterações na pressão parcial de oxigénio (pO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) e concentração hidrogeniónica (pH) do sangue. Os quimiorreceptores encontram-se distribuídos em corpúsculos carotídeos e aórticos, localizados bilateralmente na bifurcação da carótida comum (quimiorreceptores carotídeos) ou entre o arco da aorta e a artéria pulmonar (quimiorreceptores aórticos). Os quimiorreceptores regulam primeiramente o aparelho respiratório e a sua ativação resulta em ajustes ventilatórios. Contudo, os quimiorreceptores, em situações de emergência, também promovem modificações no sistema cardiovascular, proporcionando a manutenção da perfusão sanguínea dos tecidos, bem como a composição química do sangue. A diminuição da pressão arterial promove a redução da pO_2 e o aumento da pCO_2 e/ou pH. Estas alterações estimulam os quimiorreceptores, e consequentemente, através da ativação do centro vasomotor e aumento da atividade simpática, conduzem ao aumento da pressão arterial.²

Relativamente à resposta isquémica do SNC, quando há uma diminuição do fluxo sanguíneo e consequente diminuição da pO_2 , ocorre uma ativação direta dos neurónios do

centro vasomotor. Por sua vez, a estimulação simpática aumenta a constrição periférica dos vasos, acompanhada de vasodilatação cerebral e cardíaca. Como resultado há o aumento do débito cardíaco, pressão arterial e fluxo cerebral.²

A médio prazo, isto é, minutos ou horas, em situações de elevação da pressão arterial, a transferência de fluido do capilar para o espaço intersticial e a capacidade das paredes vasculares de se acomodarem ao seu diâmetro em situações de estiramento prolongado, adquirem maior destaque.²

O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), a vasopressina ou Hormona Antidiurética (ADH) e os péptidos natriuréticos fazem parte dos mecanismos de regulação da pressão arterial a longo prazo.

O SRAA é o principal sistema envolvido no controlo do volume sanguíneo e consequentemente da regulação da pressão arterial. Apesar de este sistema ser ativado mais lentamente quando comparado com os mecanismos de regulação a curto e médio prazo, este é mais eficiente quando as variações da pressão arterial tendem a durar mais do que horas ou dias.²

Este sistema consiste numa cascata hormonal, que envolve péptidos, enzimas e recetores, cuja ação se manifesta no controlo da pressão arterial, do equilíbrio hidroelectrolítico e da volémia. Este sistema biológico é ativado quando há uma diminuição da pressão arterial e é suprimido quando a pressão arterial se encontra acima do normal.²

Perante uma descida da pressão arterial, o angiotensinogénio, produzido pelo fígado e que está presente no sangue, vai ser catalisado pela renina (enzima sintetizada pelas células justaglomerulares nos rins) e é convertido em angiotensina I. A Enzima de Conversão da angiotensina (ECA), vai converter a angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II apresenta diversas ações biológicas, entre elas, promove a vasoconstrição por ativação direta de recetores AT_1 em células musculares lisas e estimula a libertação de aldosterona, hormona que por sua vez, promove a secreção de potássio (K^+) e a reabsorção de sódio (Na^+) e de água. Assim, a vasoconstrição e a reabsorção de Na^+ e de água resultam no aumento da pressão arterial.^{2,8}

A ADH é uma neurohormona sintetizada no hipotálamo e armazenada na glândula pituitária posterior. Perante uma descida da pressão arterial, a ADH exerce os seus efeitos antidiuréticos, através do aumento da reabsorção de água nos tubos coletores renais para a medula renal hiperosmótica. Consequentemente, o volume de urina é reduzido e a sua osmolaridade aumenta, daí a designação de Hormona Antidiurética. Por outro lado, a ADH também estimula a vasoconstrição arteriolar, aumenta a resistência vascular periférica e por

consequência a pressão arterial, sendo por este motivo designada igualmente por Vasopressina.

O mecanismo fisiológico de controlo da pressão arterial realizado pelo coração consiste na libertação de péptidos natriuréticos. Perante um aumento da pressão arterial ou volémia sanguínea, há um excessivo estiramento dos recetores de volume na musculatura cardíaca conduzindo à libertação de péptidos natriuréticos, mais precisamente o Péptido Natriurético Atrial (ANP) que provoca vasodilatação, redução da libertação de aldosterona e inibição do SRAA, reduzindo assim a pressão arterial.

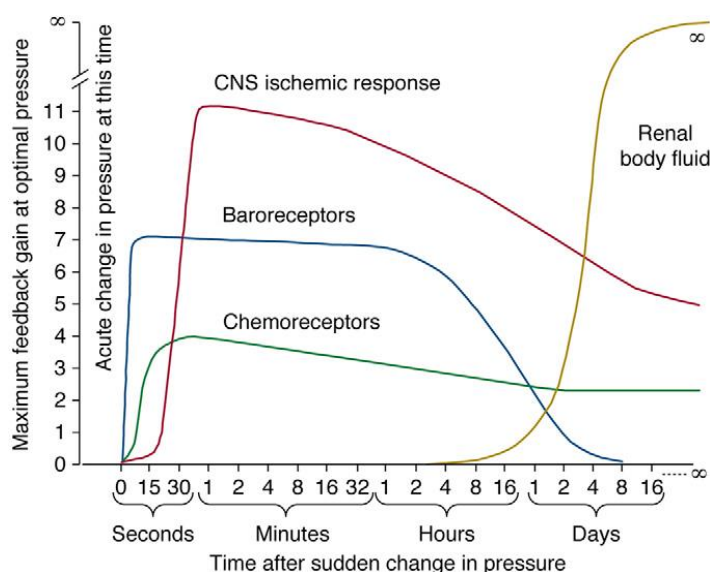


Figura 1: Mecanismos de regulação da pressão arterial em função do tempo. [Adaptado de Hall e Joey, 2013]².

V- FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÓNICA

Os valores de pressão arterial tendem a aumentar com a idade, contudo a hipertensão nos não idosos representa uma interação complexa de vários fatores, incluindo a desregulação neuro-hormonal, a modulação vascular, a ingestão de sódio, o stress psicossocial e a obesidade. Alterações na função cardíaca e renal são também importantes, contribuindo igualmente para a elevação da pressão arterial.⁹

O sistema cardiovascular, o sistema nervoso central e o renal são os principais sistemas envolvidos na regulação da pressão arterial, sendo igualmente os mais afetados pela hipertensão.⁸

Um aumento do tónus simpático e da atividade simpática conduz a um aumento da pressão arterial. Esses efeitos são acentuados quando combinados com a diminuição da

atividade parassimpática. A atividade aumentada da noradrenalina, um neurotransmissor simpático, provoca um aumento na resistência vascular periférica, por ativação de recetores α_1 e α_2 adrenérgicos presentes nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos. Além disso, o aumento crónico da atividade simpática estimula fatores de crescimento que contribuem para a proliferação do músculo liso e a reabsorção de cloreto de sódio e água. Da mesma forma a diminuição da sensibilidade dos barorecetores contribui para um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resultando num aumento da pressão arterial sistólica, com diminuição do relaxamento da artéria aorta. Estes fenómenos combinados, que são ainda mais acentuados em doentes idosos, resultam num aumento da pressão arterial.⁸

No que diz respeito ao sistema renal, quando ocorre uma estimulação persistente do SRAA, o aumento da atividade da angiotensina II e conseqüentemente a estimulação dos recetores do tipo I (AT_1), provocam vasoconstrição e estimulam a hipertrofia vascular.⁸

De um modo geral, a hipertensão arterial pode ter uma causa multifatorial para a sua génese e manutenção. O aumento da atividade do SNS, o aumento da produção de hormonas que estimulam a retenção de sódio, o aumento dos vasoconstritores, o aumento inadequado da produção de renina e conseqüentemente o aumento da angiotensina II, deficiência na produção de vasodilatadores, anomalias na resistência dos vasos, resistência à insulina, são alguns dos muitos fatores fisiopatológicos que podem estar implicados na génese da hipertensão.

VI- DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial raramente se manifesta através de sinais ou sintomas, e silenciosamente danifica alguns órgãos, como coração, cérebro e rins. Assim, muitas vezes o seu diagnóstico é feito num rastreio ou durante uma consulta médica, ainda que dores de cabeça, epistaxe, dispneia, dor no peito e desmaios sejam alguns dos sintomas comuns em doentes com valores elevados de pressão arterial.¹⁰

Na prática clínica, o diagnóstico da hipertensão arterial é baseado na elevação persistente, de duas ou mais leituras da pressão arterial em diferentes ocasiões.¹

A pressão arterial medida pela técnica clássica, recorrendo a um esfigmomanómetro devidamente calibrado, é um dos procedimentos médicos mais difundidos e, possivelmente, realizados. Ainda que seja questionado quanto à sua precisão, continua a ser uma das ações médicas mais importantes e fundamentais na prática clínica, em situações de urgência ou em condições de consultório.

A pressão arterial medida casualmente no consultório médico é um método muito utilizado no diagnóstico de hipertensão. No entanto, estas medições apresentam algumas desvantagens, uma vez que são indicativas apenas de uma fração do estado da pressão arterial e podem ser afetadas por circunstâncias, como é o caso do “efeito bata branca”, resultando em valores de pressão arterial mais elevados do que os correspondentes à realidade.¹¹

De modo a evitar o “efeito bata branca”, o doente deverá fazer durante 3 a 7 dias medições da pressão arterial em diferentes horas do dia para posteriormente serem avaliadas pelo profissional de saúde, designando-se este método por Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRAP). Contudo, este é um método que interfere com as atividades diárias e não é viável durante o período de sono.¹¹

Como alternativa, a Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) é um método não invasivo, que efetua automaticamente múltiplas medições sob várias condições, permitindo assim um diagnóstico e tratamento mais precisos. A MAPA é realizada durante um período de pelo menos 24 horas, enquanto os doentes fazem as suas atividades habituais, incluindo dormir. Esta técnica é mais precisa do que a medição padrão, na previsão de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. O valor recomendado da média das medições da pressão arterial deve ser igual ou inferior a 135/85 mm Hg durante o dia, 120/70 mm Hg para a pressão arterial noturna e abaixo de 130/80 mm Hg para a pressão arterial média de 24 horas. Para além do seu custo relativamente alto, a tolerabilidade da MAPA tem sido discutida como uma possível limitação, principalmente porque pode induzir distúrbios do sono.^{11,12}

As *guidelines* do “The British National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) recomendam a MAPA e a MRPA como os métodos preferenciais para o diagnóstico inicial da hipertensão.¹⁰ Contudo, a medida da pressão arterial realizada pelo médico ou por outro profissional de saúde, continua a ser a forma de diagnóstico da hipertensão arterial mais utilizada.¹¹

Embora a medição da pressão arterial seja um procedimento relativamente simples, está sujeito a vários fatores de erro. Desta forma, na medição da pressão arterial, e consequentemente para o correto diagnóstico de hipertensão é necessário adotar alguns critérios e cuidados, no que diz respeito ao operador, doente, ambiente, equipamento e técnica utilizada.

A preparação do doente é o primeiro passo da técnica. A pressão arterial deve ser medida, após o doente repousar pelo menos 5 minutos, mantendo as costas apoiadas e o

braço nu ao nível do coração. O tabaco e a cafeína devem ser evitados pelo menos 30 minutos antes da medição.¹²

O equipamento a ser utilizado deve estar devidamente calibrado. Os aparelhos eletrónicos, em geral, oferecem boa precisão na leitura dos resultados. Independentemente do modelo de esfigmomanómetro, este é um sistema de compressão da artéria braquial, constituído por uma braçadeira envolvida por um tecido, conectada por um tubo de borracha a um manómetro. A braçadeira deve ter um tamanho adequado ao braço do doente, e deve corresponder a pelo menos 75% a 80% da circunferência do braço e cobrir pelo menos 80% da sua extensão.¹²

A anamnese, o exame físico e outros exames complementares auxiliam na realização do diagnóstico da doença propriamente dita, da sua etiologia, do grau de comprometimento de órgãos-alvo e na identificação dos fatores de risco cardiovascular associados.

Na ausência de sinais ou sintomas preocupantes durante a avaliação inicial, o médico deve obter resultados de algumas análises, tais como da função renal, dos níveis de eletrólitos, glicose, hemoglobina, perfil lipídico, exame à urina e electrocardiograma.¹⁰

VII- TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

7.1 Tratamento não farmacológico

Uma vez realizado o diagnóstico de hipertensão arterial, todos os doentes devem ser submetidos a medidas não farmacológicas, antes de se iniciar a terapêutica medicamentosa.

As modificações no estilo de vida, têm demonstrado reduzir a pressão arterial bem como o risco de doença cardiovascular. A perda de peso, a adoção de uma dieta com baixo teor em cloreto de sódio, a prática regular de exercício físico, e limitar o consumo de álcool são algumas modificações do estilo de vida que além de melhorarem a saúde em geral, têm efeito na redução da pressão arterial. Dependendo do indivíduo, estas alterações podem reduzir a pressão arterial de 2 a 20 mm Hg.¹³

7.2 Tratamento farmacológico

Os doentes que não conseguem atingir os valores de pressão arterial recomendados apenas com a adoção de estilos de vida saudáveis, e se já há evidência de lesões em algum

órgão alvo ou se apresentam outra patologia de base, como diabetes, insuficiência renal ou doenças cardíacas, deve ser, desde logo instituído o tratamento com anti-hipertensores.

A terapêutica da hipertensão arterial, após pesquisa de possíveis causas e fatores de comorbidade, deve começar apenas com um único fármaco, em dose inicial baixa, aumentando progressivamente até obter o efeito desejado.

Os anti-hipertensores, tendo em conta o seu mecanismo de ação podem ser classificados como:

1. Diuréticos;
2. Modificadores do eixo renina angiotensina;
3. Bloqueadores da entrada de cálcio;
4. Depressores da atividade adrenérgica;
5. Vasodilatadores diretos.

7.2.1 Diuréticos

De um modo geral, os diuréticos são fármacos que promovem a excreção renal de água e eletrólitos.

Os diuréticos são fármacos utilizados há décadas no tratamento da hipertensão arterial e são até hoje considerados uma das melhores opções para o controlo da mesma. Podem ser utilizados em monoterapia, mas quando associados com outros anti-hipertensores exibem efeitos aditivos ou sinérgicos, pelo que existem numerosas associações em dose fixa.¹³

Os diuréticos tiazídicos e seus análogos, os diuréticos da ansa e os poupadores de potássio são os mais utilizados no tratamento da hipertensão.¹³

Os diuréticos tiazídicos são considerados a primeira linha de tratamento em doentes com hipertensão não complicada, quer isoladamente, quer em combinação com fármacos pertencentes a outros grupos descritos posteriormente.¹³ Neste grupo estão incluídos fármacos de estrutura tiazídica, como é o caso da clorotiazida, hidroclorotiazida e altizida, e outros fármacos, tais como a indapamida, clorotalidona e metolazona.

Os diuréticos tiazídicos e análogos inibem a reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornando distal, não sendo por isso muito eficazes em doentes com insuficiência renal, sendo os diuréticos da ansa os mais indicados nestes casos. Os primeiros podem causar alterações metabólicas, tais como hiperglicémia, hipercalecémia, alterações no perfil lipídico, devendo por isso ser usados com cautela.¹³

Relativamente aos diuréticos da ansa, como é o caso da furosemida, o seu mecanismo de ação consiste em inibir a proteína co-transportadora de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ localizada no

segmento espesso do ramo ascendente da ansa de Henle com inibição adicional da reabsorção de Ca^{2+} e de Mg^{2+} , exercendo também efeitos vasculares, como venodilatação e redução da resistência vascular renal. Estes fármacos são anti-hipertensores menos potentes, mas de maior eficácia do que os diuréticos tiazídicos e têm menos efeitos secundários no que diz respeito a alterações metabólicas.¹³

Os diuréticos poupadores de potássio são diuréticos fracos, não sendo indicados para o tratamento da maioria dos casos de hipertensão. Contudo, podem ser usados conjuntamente com outros fármacos nos casos de hipertensão arterial resistente. Neste grupo estão incluídos o amilorido e o triamtereno que inibem a reabsorção de Na^+ e a excreção de K^+ a nível terminal do túbulo contornado distal e no tubo coletor.¹³

Neste grupo estão também incluídos os antagonistas da aldosterona, como é o caso da espironolactona, que tem demonstrado reduzir a mortalidade em casos de insuficiência cardíaca congestiva.¹³

7.2.2 Modificadores do eixo renina angiotensina

Deste grupo de fármacos, fazem parte os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II).

Os IECA são considerados agentes de primeira linha no tratamento da hipertensão em doentes com condições de co-morbilidade, sendo capazes de modificar certos parâmetros tais como resistência à insulina e hipertrofia ventricular esquerda. Deste modo, são fármacos preferenciais para o tratamento da hipertensão em doentes diabéticos, com hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e insuficiência renal cónica.¹³

Como o próprio nome indica, estes fármacos atuam bloqueando a enzima que converte a angiotensina I em angiotensina II. O captopril, ramipril, lisinopril, enalapril são alguns exemplos que fazem parte deste grupo terapêutico.

Uma vez que interferem com a degradação de cininas, podem levar à ocorrência de tosse como efeito adverso, que só desaparece com a suspensão do fármaco.¹³

No que diz respeito aos ARA II, tais como o losartan e valsartan, são fármacos que bloqueiam especificamente os recetores AT_1 da angiotensina II. Da mesma forma que os IECA, os ARA II são indicados no tratamento da hipertensão em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular esquerda e proteinúria. A sua utilização é justificada em casos de intolerância aos IECA, principalmente quando estes provocam tosse.¹³

7.2.3 Bloqueadores da entrada de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio são dos fármacos mais utilizados para controlar a hipertensão, continuando a ser considerados anti-hipertensores de primeira linha. Estes fármacos atuam por interação com os canais de cálcio dependentes de voltagem tipo-L. Os bloqueadores dos canais de cálcio, podem ainda ser divididos em dois grupos, as dihidropiridinas (amlodipina e nifedipina) que são potentes vasodilatadores, e as não dihidropiridinas (diltiazem, verapamilo) que são depressores cardíacos.¹³

As principais reações adversas, são cefaleias, tonturas, náuseas, edema dos membros inferiores, especialmente com as dihidropiridinas. O uso do verapamilo pode causar bradicardia.¹³

7.2.4 Depressores da atividade adrenérgica

Os bloqueadores beta adrenérgicos são anti-hipertensores eficazes, mesmo quando usados em monoterapia. Estes fármacos exercem a sua ação através do bloqueio dos recetores β -adrenérgicos. Uma vez que exibem algumas diferenças entre si, nomeadamente na sua selectividade podem ser divididos em bloqueadores- β não cardiosseletivos, como é o caso do propranolol e os bloqueadores- β cardiosseletivos, como por exemplo o metoprolol e o atenolol.¹³

Os bloqueadores- β são indicados no tratamento da hipertensão em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, angina de peito, história de enfarte agudo do miocárdio.¹³

Bloqueadores alfa, tais como a doxazosina e a terazosina, são atualmente menos utilizados. Estudos demonstram que estes fármacos provocam um aumento da insuficiência cardíaca. Estes agentes são benéficos no tratamento da hipertensão em homens que sofram de hipertrofia benigna da próstata, devido às suas propriedades de relaxamento muscular, aliviando os sintomas obstrutivos do trato urinário.¹³

Neste grupo terapêutico fazem ainda parte os agonistas alfa 2 centrais, tais como a clonidina e a metildopa, que reduzem a pressão arterial através da inibição da atividade simpática.¹³

7.2.5 Vasodilatadores diretos

Vasodilatadores diretos, como é o caso da di-hidralazina, são de uso exclusivo hospitalar no tratamento de alguns tipos de crises hipertensivas.

VIII- CRONOTERAPIA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

8.1 Ritmo circadiano da pressão arterial

A biologia dos seres humanos não é constante, e quando uma atividade se repete em intervalos de tempo regulares designa-se por ritmo. Há variáveis que se manifestam em oscilações integradas ao longo de 24 horas, semanas, meses ou anos.¹⁴

Os processos biológicos são gerados e regulados pelo “relógio” cerebral, o núcleo supraquiasmático localizado no hipotálamo, nos mamíferos.¹⁴

Os ritmos circadianos designam o período de aproximadamente 24 horas e são particularmente relevantes para a medicina. Contudo, este conceito é frequentemente ignorado na prática clínica, resultando em oportunidades perdidas para melhor se compreender os mecanismos da doença, bem como proporcionar formas de diagnóstico e tratamento mais precisos.¹⁵

Em particular, a pressão arterial apresenta variações ao longo de 24 horas, como consequência de alterações de comportamento (dieta, horários das refeições, stress mental, postura), fenómenos ambientais (temperatura, níveis de ruído), ritmos circadianos endógenos (neural, endócrino, endotelial) e variáveis hemodinâmicas.¹⁵

Em muitos, mas não todos, nos indivíduos com normotensão ou hipertensão arterial essencial sem complicações, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica diminui para os seus valores mais baixos durante o sono noturno, aumentam abruptamente ao acordar de manhã e atingem os seus valores máximos durante as horas iniciais de atividade durante o dia.¹⁵ A figura 2 pretende ilustrar o padrão circadiano da pressão arterial num doente hipertenso não tratado.

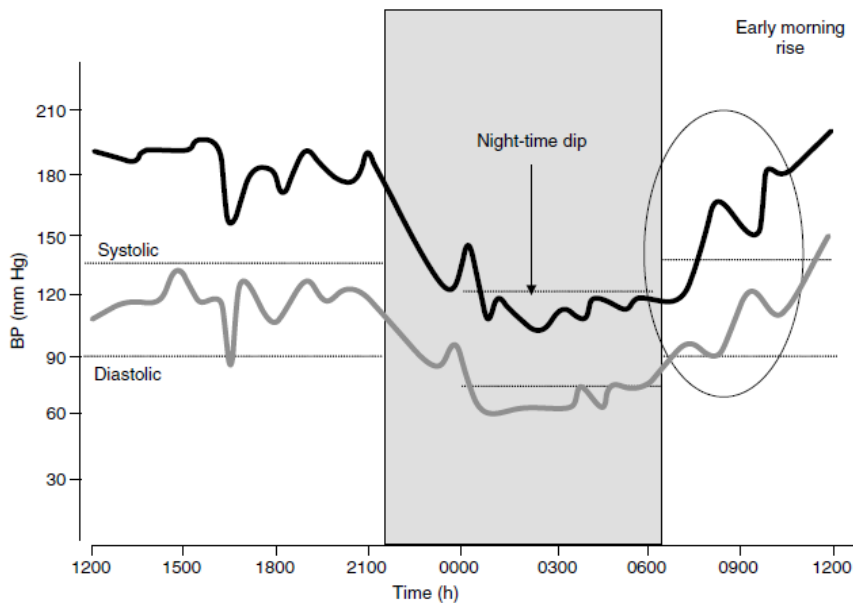


Figura 2: Ritmo circadiano da pressão arterial num indivíduo hipertenso não tratado. As linhas tracejadas representam o limite normal da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. A área cinzenta indica o período noturno. [Adaptado de Hassler e Burnier, 2005] ¹⁶.

As variações da pressão arterial resultam da combinação de fatores exógenos e endógenos, sendo impossível separar a sua influência relativa sobre o ritmo circadiano da pressão arterial (Figura 3).¹⁵

Durante o período de sono, há uma diminuição do tónus simpático e uma predominância do tónus vagal. O SRAA encontra-se menos ativado e o aumento da concentração de vasodiladores, como é o caso do péptido natriurético atrial e óxido nítrico atingem os seus picos máximos. Ocorre uma redução da resistência vascular periférica em combinação com o pico de sódio e diurese que se verificam ao final da tarde e início da noite. Fatores comportamentais e/ou ambientais, tais como a postura supina, a escassez ou ausência de ruído, a diminuição de *stress* físico e emocional, também contribuem para a redução da pressão arterial durante o período de sono.¹⁵

Durante o dia e sob vigília, o tónus simpático, a atividade da renina plasmática, os níveis de angiotensina I e II, e da aldosterona encontram-se aumentados, assim como o débito cardíaco. Em pessoas ativas, o nível plasmático de noradrenalina e adrenalina é maior durante as horas iniciais da atividade diurna. De manhã há um aumento da agregação plaquetária, da viscosidade do sangue, juntamente com uma diminuição da atividade fibrinolítica. Além disso, a postura ereta, o meio ambiente barulhento, o *stress* físico e mental e a ingestão de estimulantes, como a cafeína e o cloreto de sódio, em combinação com os outros fatores anteriormente descritos, contribuem para uma elevação dos valores da pressão sistólica e diastólica durante o dia.^{11,15}

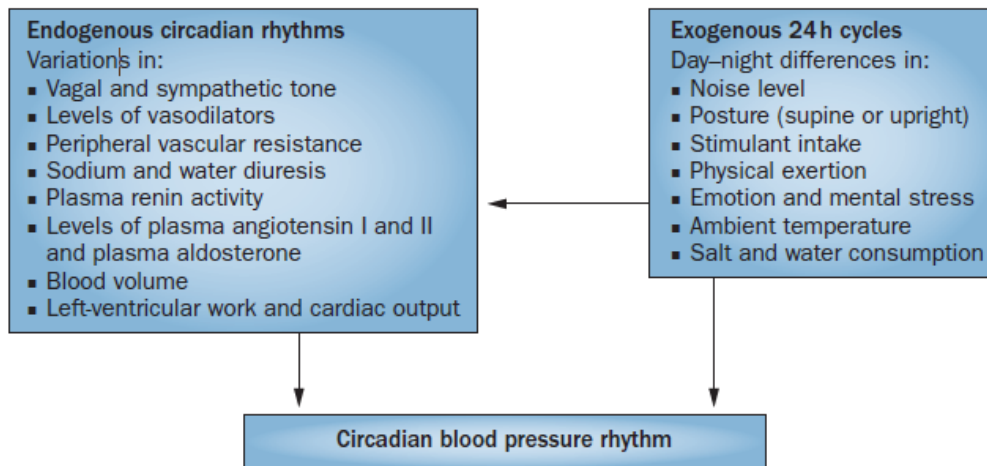


Figura 3: Determinantes exógenos e endógenos do ritmo circadiano da pressão arterial. O tónus vagal/tonus simpático, os níveis de vasodilatadores, a resistência vascular periférica, a atividade da renina, os níveis de angiotensina I e II e a aldosterona, o volume de sangue e o débito cardíaco, são alguns dos determinantes exógenos que influenciam o ritmo circadiano da pressão arterial. A postura, a atividade física e mental e a temperatura são exemplos de determinantes exógenos. [Adaptado de Hermida *et al.*, 2013]¹⁵.

8.2 Dippers e não-dippers

A extensão do declínio da pressão arterial durante o período de sono, pode ser quantificada, comparando o valor médio da pressão arterial durante o sono com o valor médio da pressão arterial durante a atividade diurna. Este valor, normalmente é expresso em percentagem, recorrendo à seguinte equação:¹⁷

$$\text{Declínio da pressão arterial} = \frac{\text{Pressão arterial média acordado} - \text{Pressão arterial média durante o sono}}{\text{Pressão arterial média acordado}} \times 100$$

Tendo em conta este rácio, os doentes podem ser classificados em quatro categorias: i) *dippers*, quando o declínio da pressão arterial noturna é igual ou superior a 10%; ii) *não-dippers*, quando o declínio da pressão arterial noturna é inferior a 10%; iii) *dippers extremos*, quando o declínio da pressão arterial noturna é igual ou superior a 20%; iv) *risers*, quando o declínio é 0%, indicando que a pressão sanguínea média durante o sono é maior que a pressão sanguínea média durante a vigília.¹⁵

Numerosos estudos que utilizaram a MAPA mostraram consistentemente que um doente hipertenso com padrão *não-dipper* está sujeito a um pior prognóstico.

Doentes hipertensos com padrão *não-dipper* apresentam um risco aumentado de danos em órgãos-alvo, principalmente a nível do coração (hipertrofia ventricular esquerda e enfarte agudo do miocárdio), do cérebro (acidente vascular cerebral) e rim (albuminúria e progressão para insuficiência renal). A resistência à insulina, que é um importante fator de

risco cardiovascular, está frequentemente associada ao padrão *não-dipper*. Além disso, os níveis de fibrinogénio são mais elevados em doentes hipertensos com padrão *não-dipper*. Este facto é clinicamente relevante uma vez que níveis elevados de fibrinogénio estão fortemente correlacionados com a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.^{11,15,18}

Normalmente, a flutuação da pressão sanguínea em doentes com hipertensão de grau I e II é semelhante ao padrão *dipper*. No entanto, a pressão arterial bem como a flutuação da mesma costumam ser altos, e ambos os picos de pressão arterial no ritmo circadiano adiam uma ou duas horas. Em doentes com grau III de hipertensão, ou com hipertensão grave normalmente apresentam um padrão *não-dipper*.¹⁹

Posto isto, e segundo a investigação científica dos últimos anos, não só os valores de pressão arterial devem ser controlados para valores normais, mas também o ritmo circadiano deve ser melhorado ou mantido. A redução da pressão noturna e a normalização do padrão *dipping* assumem extrema importância na redução dos danos em órgãos-alvo e melhoram o prognóstico do doente.¹⁹

8.3 Aplicações práticas da cronoterapia no tratamento da hipertensão arterial

A cronoterapia, desenvolvida por Scheving em 1974, visa a administração de medicamentos em sincronia com os ritmos biológicos dos processos patológicos, de modo a aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos secundários.¹⁹

Atualmente, a maioria dos doentes hipertensos tomam a terapêutica anti-hipertensora de manhã. Contudo, estudos prospetivos de pelo menos seis classes de medicamentos, tais como os IECAs, ARAs II, bloqueadores dos canais de cálcio, α e β - bloqueadores e diuréticos, demonstram que diferentes horários de administração (noite *versus* manhã) proporcionam diferenças clinicamente significativas no que diz respeito à segurança, eficácia, duração de ação e/ou efeitos sobre o padrão da pressão arterial ao longo de 24 horas.¹⁵

No que diz respeito aos IECAs, um número considerável de estudos clínicos tem demonstrado que a sua administração em função do tempo resulta em diferenças significativas na eficácia do tratamento da hipertensão arterial. De acordo com esses estudos, a administração do captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, entre outros, à noite ou antes de dormir, é mais vantajosa, uma vez que resulta num efeito mais marcado no controlo da pressão arterial, numa alteração do perfil de pressão arterial para um padrão *dipper* e há uma maior tolerância da terapêutica por parte do doente.^{14,15}

Num ensaio clínico, 115 doentes com hipertensão arterial não tratada, foram sujeitos a um tratamento em monoterapia com ramipril, 5 mg uma vez ao dia, durante 6 semanas, administrado ao acordar ou ao deitar. Através dos dados da MAPA, obtidos durante 48h, antes e depois do tratamento, verificou-se que a diminuição da pressão arterial não foi dependente do tempo. No entanto, a administração antes de dormir, é substancialmente mais eficaz em reduzir os valores da pressão arterial média durante o sono. Tal facto, resulta num aumento significativo da proporção de doentes com pressão arterial controlada, verificando-se 43% no grupo de doentes com esquema posológico de manhã e 65% no grupo de doentes com esquema posológico à noite. Além disso, o declínio da pressão arterial noturna foi atenuado quando o ramipril foi tomado ao acordar, e aumentou significativamente quando tomado antes de deitar. Em suma, quando administrado ao deitar, o Ramipril conduz a uma marcada redução da pressão arterial durante o sono noturno, reduzindo desta forma a prevalência do padrão *não-dipper*.^{14,15,20}

Ensaio clínico com os ARA II, tais como irbersatan, olmesartan, telmisartan e valsartan, também têm vindo a avaliar os seus efeitos terapêuticos em função do momento de administração.

Num estudo, através da MAPA ao longo de 48 horas, avaliou-se a eficácia anti-hipertensora do valsartan. Os doentes com hipertensão tomaram o valsartan em monoterapia, de manhã ou ao deitar, numa dose única. Verificou-se uma redução bastante significativa da pressão arterial em ambos os momentos da administração. No entanto, a toma de valsartan à noite foi particularmente eficaz na redução da pressão arterial média noturna e na redução da percentagem de doentes com perfil *não-dipper*.²⁰

Quando os ARA II são tomados ao deitar, verifica-se uma maior sensibilidade do barorreflexo. Uma teoria que explica os maiores benefícios da administração noturna dos IECA e ARA II, deve-se ao facto da coincidência da sua concentração sérica máxima com o período de maior elevação fisiológica dos componentes do SRAA.^{15,20}

Vários estudos foram realizados com o intuito de investigar as diferenças nos efeitos da administração de bloqueadores da entrada de cálcio, incluindo a amlodipina, cilnidipina, diltiazem, nifedipina, isradipina, nisoldipina e nitrendipina. De um modo geral, os derivados das di-hidropiridinas reduzem a pressão arterial de forma homogénea ao longo de 24 horas, independentemente do momento da administração. De relevância clínica são as conclusões de um estudo com 238 doentes hipertensos não tratados anteriormente, tendo sido verificado que a nifedipina quando administrada ao deitar é mais eficaz e reduz a incidência de efeitos adversos, como é o caso do edema periférico.^{15,20}

Outros medicamentos usados no tratamento da hipertensão arterial incluindo os bloqueadores α (doxazosina), os bloqueadores β (carvedilol e nebivolol) e os diuréticos da ansa (torasemida) também têm sido investigados no sentido de detectar diferenças a nível da eficácia do tratamento em função do momento da administração dos mesmos. A administração destes fármacos antes de deitar resulta numa redução significativa da pressão arterial noturna bem como numa maior duração dos efeitos no controlo da pressão arterial ao longo de 24 horas.^{15,20} Contudo, há dados clínicos que sugerem que os bloqueadores β devem ser administrados de manhã, uma vez que a regulação da pressão arterial mediada pelos recetores β é dominante durante o dia, sendo menos preponderante durante a noite e a madrugada, o que coincide com o ritmo circadiano do tónus simpático.²¹ No caso dos diuréticos, apesar da sua administração antes de deitar resultar num bom controlo da pressão arterial ao longo do dia, uma vez que promovem a diurese podem contribuir para a interrupção do período de repouso, o que acaba por ser prejudicial para o doente.

Até agora foram descritos estudos da aplicação da cronoterapia de fármacos anti-hipertensores em monoterapia. Contudo, muitos doentes com hipertensão arterial, não atingem as metas terapêuticas apenas com um fármaco, sendo necessário recorrer à combinação de doses fixas de fármacos anti-hipertensores, possibilitando uma melhor eficácia no tratamento, muitas vezes decorrente do sinergismo farmacológico.

Assim, o efeito de certas combinações de fármacos anti-hipertensores tomados de manhã ou antes de deitar, também tem sido avaliado.

Por exemplo, num estudo com 203 doentes com hipertensão foram sujeitos a uma terapêutica combinada com valsartan e amlodipina, nas doses de 160 mg e 5 mg, respetivamente, durante 12 semanas. Os doentes foram divididos em três grupos: A) ambos os fármacos foram tomados ao acordar; B) ambos os fármacos foram tomados antes de dormir; C) um fármaco foi tomado ao acordar e outro antes de dormir. Tendo em conta os dados obtidos durante 48 horas de controlo da pressão arterial, verificou-se que a eficácia na redução da pressão arterial foi superior no grupo B. Adicionalmente, o declínio da pressão arterial durante o sono aumentou significativamente para um padrão *dipper* neste mesmo grupo de doentes.^{15,20}

Da mesma forma, Zeng *et al.* avaliaram 80 doentes, que foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: A) 5 mg de amlodipina + 25 mg hidroclorotiazida antes de dormir; B) 5 mg de amlodipina + 25 mg hidroclorotiazida de manhã. Após 12 semanas de tratamento, os investigadores verificaram que os valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica noturna sofreram uma maior redução no grupo A. Além disso, observou-se uma

redução de 25% no número de doentes com perfil *não-dipper* no grupo A, e apenas 8% no grupo B.^{15,20}

Até à data, o potencial de redução do risco de doenças cardiovasculares associado à cronoterapia no tratamento da hipertensão, apenas foi investigado no estudo MAPEC (“*Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares*”). Este estudo foi concebido para testar a hipótese de que a cronoterapia, resulta num melhor controlo da pressão arterial ao longo de 24 horas e na redução do risco cardiovascular, quando comparado com a terapêutica convencional. Este ensaio clínico demonstrou que o aumento progressivo no número de anti-hipertensores instituídos de manhã, estratégia habitual na prática clínica, resulta na redução progressiva do declínio da pressão arterial noturna, com aumento do padrão *não-dipper* e, conseqüentemente do risco cardiovascular.²⁰

A cronoterapia constitui uma importante estratégia e apresenta uma relevância clínica no tratamento da hipertensão resistente. A hipertensão é considerada resistente ao tratamento, quando as medidas não farmacológicas e a prescrição de pelo menos três anti-hipertensores (um deles de preferência um diurético, salvo se contra-indicado), não conseguem reduzir os valores da pressão arterial para os valores recomendados. Vários estudos permitem concluir que a toma da medicação anti-hipertensora antes de dormir é a melhor opção para o tratamento da hipertensão resistente.²⁰ A figura 4 diz respeito à variação dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes com hipertensão arterial resistente. Este estudo consistia em avaliar o efeito na regulação da pressão arterial quando todos os anti-hipertensores eram administrados de manhã, e quando um era administrado antes de deitar e os restantes de manhã. Como se pode ver na figura 4, os doentes que receberam um anti-hipertensor antes de dormir e os restantes de manhã, tiveram uma redução significativa nos valores de pressão arterial média ao longo de 24 horas. Posto isto, pode concluir-se novamente que a cronoterapia é uma excelente estratégia, evitando o aumento de dose ou a mudança de anti-hipertensor, bem como a instituição de uma terapêutica combinada, o que normalmente acontece na prática clínica para se obter eficácia no tratamento da hipertensão resistente.²²

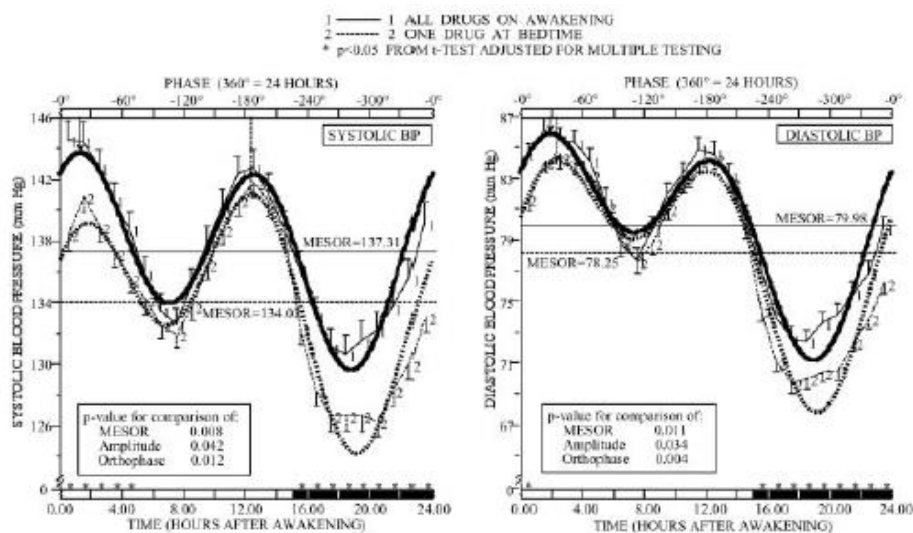


Figura 4: Variação circadiana da pressão arterial sistólica (esquerda) e pressão arterial diastólica (direita) em pacientes com hipertensão resistente, quando administrados todos anti-hipertensores de manhã (linha contínua), ou um antes de deitar e os restantes de manhã (linha tracejada). [Adaptado de Hermida et al. 2005]²²

Os mecanismos exatos subjacentes à eficácia da cronoterapia no tratamento da hipertensão ainda não são completamente compreendidos, mas pensa-se que os fenómenos do ritmo circadiano afetem a farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos fármacos.¹⁵

A cronoterapia pode recorrer à administração de anti-hipertensores convencionais, como descrito anteriormente, contudo o desenvolvimento de sistemas de libertação modificada representa um desafio para a Indústria Farmacêutica.²³

As formas farmacêuticas que apresentam uma cinética de libertação de ordem zero, poderão reduzir excessivamente os valores da pressão arterial durante o período noturno, e tal situação não é aconselhável. Desta forma, a cronoterapia é uma estratégia apropriada para os fármacos desenhados para esse fim, contudo um anti-hipertensor convencional quando administrado antes de dormir pode resultar numa redução excessiva da pressão arterial noturna e menor eficácia durante o dia.²³ Como tal, torna-se essencial conhecer o perfil circadiano do doente e as propriedades de cada anti-hipertensor antes de se instituir a cronoterapia.

O tratamento baseado no padrão *dipper* ou *não-dipper* é um novo conceito que permite identificar doentes hipertensos com alto risco e do qual se deve obter o máximo benefício da medicação anti-hipertensora.

Assim sendo, no caso de doentes com perfil *dipper* os anti-hipertensores devem cobrir as 24 horas e ser instituídos de manhã para evitar a redução excessiva da pressão arterial durante a noite. Por outro lado, nos hipertensos com padrão *não-dipper*, incluindo idosos, doentes com doença renal crónica, historial de eventos cardiovasculares ou hipertensão

resistente, a administração ao deitar em monoterapia ou em adição à medicação habitual, é aconselhável, de modo a normalizar o ritmo circadiano e controlar a pressão arterial durante o dia.¹¹

Ainda que a cronoterapia demonstre grandes vantagens no tratamento da hipertensão arterial, esta prática não pode ser generalizada a todos os doentes hipertensos, uma vez que pode ter efeitos deletérios.

IX- CONCLUSÃO

A cronoterapia surge como uma estratégia terapêutica para melhor controlar a hipertensão arterial em doentes hipertensos com padrão *não-dipper*. A diminuição da pressão arterial média noturna deve ser considerada como um novo alvo terapêutico, uma vez que proporciona uma maior redução do risco cardiovascular, constituindo uma forma simples e custo-efetiva para o tratamento da hipertensão arterial.

A cronoterapia permite instituir uma terapêutica personalizada, tendo em conta o ritmo circadiano da pressão arterial do doente e tem vindo a revelar grandes vantagens, nomeadamente no aumento da eficácia e diminuição de efeitos adversos, contribuindo para uma melhoria da qualidade de vida dos doentes hipertensos.

O estudo MAPEC é, atualmente o único ensaio clínico especificamente concebido para comparar o efeito da cronoterapia *versus* terapêutica convencional no risco cardiovascular, demonstrando a necessidade de mais ensaios clínicos, com grande amostra, de longa duração e especificamente desenhados com esse objetivo, para que seja possível afirmar, com toda a certeza, a superioridade da cronoterapia quando comparada com a terapêutica convencional.

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

X- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TASK, Authors *et al.* - 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Informa Healthcare**. 22 (2013) 193–278. doi: 10.3109/08037051.2013.812549.
2. HALL, John E.; JOEY, P.; HALL, Michael E. - **Physiology and Pathophysiology of Hypertension**. In: Seldin and Giebisch's the Kidney. 5ª Ed. USA: Academic Press, 2013. p.1320-1350.
3. LARSEN, Monica Korsager; MATCHKOV, Vladimir V - Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. **Medicina (Kaunas)**. 52:1 (2016) 19–27. doi: 10.1016/j.medici.2016.01.005.
4. CHOBANIAN, Aram V *et al.* - SEVENTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. **Hypertension**. 42 (2003) 1206–1253. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
5. MARIA, Hospital Sta; MONIZ, Hospital Egas - Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. 26:1 (2007) 21–39.
6. PEREIRA, Marta - Trends in hypertension prevalence (1990-2005) and mean blood pressure (1975-2005) in Portugal: A systematic review. **Blood pressure**. 21:4 (2012) 1-7. doi: 10.3109/08037051.2012.666380.
7. FERNANDEZ, Genaro *et al.* - The Baroreflex in Hypertension. **Current Hypertension Reports**. 17:19 (2015) 1-8. doi: 10.1007/s11906-014-0531-z.
8. HEILPERN, Katherine - Pathophysiology of Hypertension. **Annals of Emergency Medicine**. 51:3 (2008) 5–6. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.11.004.
9. LEVY, Phillip D. - **Hypertension**. In: Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice. 8ª Ed. [s.l.], 2014. p.1113-1123.
10. ELLIOTT, William J.; PEIXOTO, Aldo J.; BAKRIS, George L. - **Primary and Secondary Hypertension**. In: Brenner and Rector's The Kidney, 2º Volume. 7ª Ed [s.l.], 2016. p. 1522-1566.
11. HERMIDA, Ramón C.; AYALA, Diana E.; PORTALUPPI, Francesco - Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. **Advanced Drug**

Delivery Reviews. 59 (2007) 904–922. doi: 10.1016/j.addr.2006.08.003.

12. VICTOR, Ronald G. - **ARTERIAL HYPERTENSION.** In: Goldman-Cecil Medicine, 2^oVolume. 25^a Ed. [s.l.], 2016. p. 381-397.

13. OUMA, Geoffrey O.; MOHLER, Emile R. - **Atherosclerotic Risk Factors: Hypertension.** In: Rutherford's Vascular Surgery, 2^oVolume. 8^a Ed. [s.l.], 2014. p.453-463.

14. HERMIDA, Ramón C. *et al.* - Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. **Hypertension Research.** 39:5 (2015) 1-16. doi: 10.1038/hr.2015.142.

15. HERMIDA, Ramón C. *et al.* - Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD. **Nature Reviews Nephrology.** 9 (2013) 358-368. doi: 10.1038/nrneph.2013.79.

16. HASSLER, Christopher; BURNIER, Michel - Circadian Variations in Blood Pressure: Implications for Chronotherapeutics. **American Journal of Cardiovascular Drugs.** 5:1 (2005) 7–15.

17. STRANGES, Paul M. *et al.* - Treatment of Hypertension With Chronotherapy: Is It Time? **Annals of Pharmacotherapy.** 49:3 (2014) 1-12. doi: 10.1177/1060028014563535.

18. PRESS, Dove - Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers . Do we treat them differently? **Vascular Health and Risk Management.** 9:125 (2013) 125–133 doi: 10.2147/VHRM.S33515.

19. CHENG, Mei *et al.* - The effect of continuous nursing intervention guided by chronotherapeutics on ambulatory blood pressure of older hypertensive patients in the community. **Journal of Clinical Nursing.** 23 (2014) 2247–2255 doi: 10.1111/jocn.12502.

20. AYALA, Diana E. *et al.* - Chronotherapeutics of Conventional Blood Pressure-Lowering Medications: Simple , Low-Cost Means of Improving Management and Treatment Outcomes of Hypertensive-Related Disorders. **Current Hypertension Reports.** 16:412 (2014) 1-11. doi: 10.1007/s11906-013-0412-x.

21. K. Latha *et al.*, Chronobiology and Chronotherapy of Hypertension – A Review. **International Journal of Health Research.** 3:3 (2010) 121-131.

22. HERMIDA, C. *et al.* - Effects of Time of Day of Treatment on Ambulatory Blood. **Hypertension.** 46:2 (2005) 1053-1059. doi: 10.1161/01.HYP.0000172757.96281.bf.

23. BARATA, P. *et al.* - Cronoterapia: estratégia futura para a libertação de fármacos. **Acta Farmacêutica** 1:1 (2011) 15–21.

