



# **CRNOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

## **ARTIGO DE REVISÃO**

SILVA, Amanda Santos Gonçalo da<sup>1</sup>

SILVA, Amanda Santos Gonçalo da. **Cronoterapia aplicada ao tratamento da hipertensão arterial: uma revisão sistemática.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano. 07, Ed. 12, Vol. 01, pp. 59-74. Novembro de 2022. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/cronoterapia-aplicada>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/cronoterapia-aplicada

## **RESUMO**

Nas últimas décadas, têm-se demonstrado a influência do ritmo circadiano no que concerne ao tratamento farmacológico de doenças crônicas, sobretudo da Hipertensão Arterial Sistêmica. Fenômenos como a eficácia e a toxicidade podem ser diretamente afetados pelo horário da administração, assim surge a prática da cronoterapia cuja principal finalidade é oferecer maior concentração do fármaco no momento de maior necessidade fisiológica, e da mesma forma, entregar menores concentrações quando a necessidade for menor, levando em consideração e estabelecendo relação entre as variações circadianas do corpo e da patologia com os fatores de tempo de início de ação, pico máximo, meia vida e duração de cada medicamento. Neste contexto, o presente artigo, tem como questão norteadora: A cronoterapia apresenta resultados positivos quando aplicada ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica? Essa revisão tem como objetivo apontar a relevância da cronoterapia da prática clínica do tratamento da hipertensão arterial sistêmica, além de disseminar os conhecimentos desta enquanto ciência, demonstrando que pode ser um método eficaz e simples para otimizar a eficácia da terapia. Conclui-se que a cronoterapia apresenta vantagens terapêuticas quando comparada à terapia tradicional dos fármacos das classes anti-hipertensivas, entretanto ainda há fatores que implicam na disseminação dessa potencial estratégia na prática clínica.



Palavras-chave: Cronobiologia, Cronofarmacologia, Cronoterapia, Hipertensão.

## INTRODUÇÃO

Marques e Araujo (2002) definiram cronobiologia como a ciência que se refere ao estudo sistemático da organização temporal dos seres vivos, ou seja, a capacidade de expressão de comportamento e controle da fisiologia de forma recorrente e periódica. A este ciclo, então, é dado o nome de ritmo biológico.

Os primeiros relatos empíricos dos ritmos biológicos ocorreram em meados do século XVIII em um estudo do pesquisador francês Jean Jacques que apresentou ritmos diários de abertura e fechamento das plantas de forma cíclica mesmo em isolamento temporal, ou seja, independente de oscilações ambientais, como a luz. (ACÚRCIO; RODRIGUES, 2009)

O grande avanço da cronobiologia se deu a partir de trabalhos experimentais de Aschof e Halberg, no final dos anos 50, que iniciaram as descobertas de alteração de ritmos e doenças secundárias. Em 1959, os ritmos internos dos organismos humanos receberam a denominação de ritmos circadianos por Halberg. E foi no simpósio *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology: Biological Clocks*, organizado por Colin Pittendrigh em 1960, em Massachusetts, EUA, que a cronobiologia teve seu *start* formal. (MARQUES; ARAUJO, 2002)

Carpio e Corominas (2004) afirmam que todos os organismos vivos, incluindo o homem, retratam a organização da sua fisiologia em função do tempo e asseguram que são complexos de variedades de processos biológicos, cuja atividade exhibe variações rítmicas e previsíveis em um determinado período de tempo, não se mostrando constante.

Quando aplicada à medicina, a cronobiologia evidencia-se extraordinariamente proveitosa no entendimento dos processos fisiopatológicos e fisiológicos. Posto isto, a temperatura corpórea, os ciclos de sono-vigília, a secreção hormonal e a



função cardiovascular são exemplos de possíveis alterações no ritmo circadiano, cada variação tem uma periodicidade de 20 a 28 horas, sendo a média 24 horas. (SMOLENSKY; PEPPAS, 2007)

“Atualmente, reconhece-se a cronobiologia como um novo ramo da ciência biomédica aplicada aos estudos dos ritmos das funções biológicas e a sua relação com a saúde e as doenças.” (BRANCA, 2011, p.6).

O conhecimento da cronobiologia é extremamente importante para abrir a discussão a respeito da cronofarmacologia. Esta, por sua vez, no geral, vem apresentando interesse e desenvolvimento muito significativo nos últimos anos. Especificamente, a cronoterapia aplicada ao tratamento da hipertensão já é amplamente estudada, sendo um dos campos da cronoterapia mais bem desenvolvido e analisado.

## REVISÃO DA LITERATURA

O Núcleo Supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo, é considerado como o principal controlador circadiano do corpo humano. (Lu *et al.*, 2006) O sistema circadiano é conduzido pelo NSQ, pertencendo este ao eixo retino hipotalâmico, que induz os osciladores periféricos a produção dos ritmos biológicos nos tecidos apropriados. (ALBRECHT, 2012) A sincronização deste relógio é exercida preliminarmente por via endógena e geneticamente por hormônios como o Cortisol e a Melatonina. (BRANCA, 2011)

A regulação do ciclo circadiano é realizada tanto a nível molecular como a nível genético., estando estes intimamente conectados. A existência de genes que expressam as suas respectivas proteínas de uma forma cíclica é fulcral para o equilíbrio das atividades fisiológicas do corpo humano. Deste modo, o vínculo entre o SCN e os osciladores periféricos controla a existência de todos os ritmos



biológicos existentes no corpo humano, harmonizando-os com os fatores externos, como por exemplo a existência de luz. (NOBREGA, 2015)

No contexto da cronofarmacologia, monitorar esses marcadores rítmicos pode ser útil para escolher o momento mais adequado do dia para a administração de medicamentos que possam aumentar seus efeitos terapêuticos e / ou reduzir seus efeitos colaterais, desse modo entende-se cronofarmacologia como o estudo da interação entre o tempo biológico e a administração de medicamentos. (BRANCA, 2011)

Acurcio e Rodrigues (2009) revelaram que a cronofarmacologia reproduz os frutos dos fenômenos farmacológicos tangenciáveis pela cronobiologia, relatando a cronofarmacocinética, a cronestesia e a cronergia como as três perspectivas essenciais da cronofarmacologia.

- Cronoergia: estudo das diferenças rítmicas nos efeitos dos fármacos no organismo, compreendendo tanto um efeito desejável (cronoeficácia) quanto indesejável (cronotoxicidade).
- Cronoestesia: estudo das alterações na sensibilidade de um biosistema alvo para ação do fármaco.
- Cronofarmacocinética: estudo das modificações rítmicas na biodisponibilidade, no metabolismo e/ou na excreção de um fármaco.

Segundo DeLucia e Planeta, atualmente a cronofarmacologia compreende estudos de: Efeitos de fármacos em função do ritmo biológico; Efeitos de fármacos sobre os parâmetros da bioperiodicidade endógena (período, amplitude, acrófase, etc.); Perfis rítmicos na administração programada de fármaco com finalidade de otimizar sua eficácia clínica. Além do mais, ainda ratificam Acurcio e Rodrigues, evidenciando a cronofarmacocinética, a cronestesia e a cronergia como os três pilares para a compreensão da cronofarmacologia.



Destarte, a partir dos conhecimentos no que concerne a cronofarmacologia, emerge a demanda por uma reconsideração das concepções adotadas em uma terapêutica tradicional. Ergue-se, então, o conceito de cronoterapia (ou cronofarmacoterapia), que segundo Halberg (1984), tem como finalidade o desenvolvimento de padrões rítmicos para a administração de medicamentos de forma a melhorar a eficácia clínica (cronoeficácia) ou reduzir os efeitos indesejáveis (cronotoxicidade), aplicando os princípios cronobiológicos no tratamento de diversas doenças. (ACÚRCIO; RODRIGUES, 2009)

Jha e Bapat (2004) enumeraram as patologias que, segundo eles, apresentariam um significativo potencial caso fossem subordinadas ao tratamento cronofarmacológico, e com destaque expôs-se a hipertensão, assim como apresentado em outros estudos.

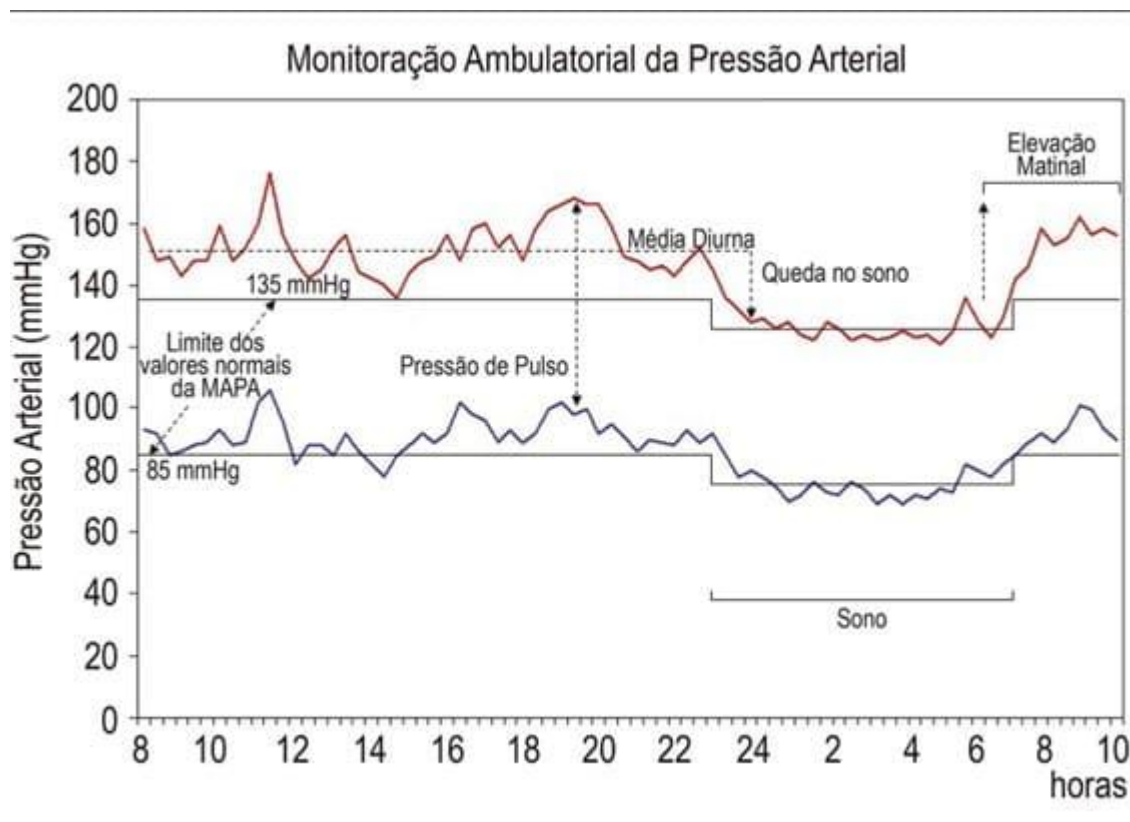
A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma das patologias com maior prevalência na atualidade, representando um dos maiores fatores de risco para o aparecimento de morbidades e ocorrência de eventos como enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral, além de outras doenças renais e vasculares. (HERMIDA; *et al.*, 2007). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 2021, aproximadamente 1,3 bilhões de adultos entre 30 e 79 anos são hipertensos, concernindo à hipertensão arterial como a responsável por mais de 50% da manifestação das doenças cardiovasculares. Ainda segundo a OMS, a HAS encontra-se entre as dez principais causas de morte no mundo, premissa pela qual se torna indiscutível a importância de um tratamento eficaz a esta doença crônica.

O equipamento de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) ao longo de 24 horas, tem sido considerado primordial para o diagnóstico de HAS.

A pressão arterial, tal como outros fatores fisiológicos, apresenta variações ao longo do dia seguindo o ritmo circadiano: relativamente, atinge os níveis mais

baixos durante o sono noturno, eleva-se abruptamente com o despertar matinal e atinge os valores máximos durante as primeiras horas de atividade diurna. A oscilação da PA é resultado não somente de alterações comportamentais (estresse mental e físico, dieta, atividades, postura) e fatores ambientais (temperatura, umidade, ruídos) mas também da disparidade circadiana neuroendócrina, endotelial e hemodinâmica. (KARIO; *et al.*, 2008; AYALA; *et al.*, 2013)

Figura 1: Registro gráfico da monitorização ambulatorial da pressão arterial de uma pessoa com hipertensão arterial



\*Observe a queda pressórica durante o sono e a elevação matinal da pressão arterial, ilustrando o padrão circadiano. Fonte: <[https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0066-782X-abc-114-04-0716/0066-782X-abc-114-04-0716.x55156.pdf](https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-114-04-0716/0066-782X-abc-114-04-0716.x55156.pdf)>

A variação ao longo do dia da PA é regulada pelo sistema nervoso autônomo, pelo peptídeo intestinal vasoativo, pelo cortisol sanguíneo e pela aldosterona. Durante



a noite, o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) encontra-se menos ativo e a concentração de vasodilatadores atingem seu pico máximo, justificando a diminuição da PA. O auge da pressão sanguínea de manhã é elucidado pela ativação suprema do sistema nervoso simpático e aumento da atividade do SRAA, que induz a retenção de sódio e água, o que diretamente impulsiona o aumento do volume sanguíneo e a resistência vascular periférica, resultando no aumento da PA. Outros autores também citam o aumento da agregação plaquetária, dos níveis de catecolaminas plasmáticas e da resistência coronária e vascular como agentes ativos, cooperando para a elevação do risco de eventos cardiovasculares matinais. (HERMIDA; *et al.*, 2007)

Em conformidade com o padrão circadiano da pressão arterial, os indivíduos hipertensos podem ser classificados em: *extreme-dippers*, *dippers*, *non-dippers* e *inverse-dippers*. (AYALA; *et al.*, 2013)

- *Dippers*: pacientes que apresentam o declínio noturno da pressão sanguínea entre 10% e 20%;
- *Non-dippers*: pacientes que apresentam declínio noturno menor que 10%;
- *Extreme-dippers*: pacientes que apresentam o declínio noturno da pressão arterial superior a 20%;
- *Inverse-dippers*: pacientes que apresentam pressão sanguínea média durante o sono superior ao dia, declínio igual a 0%.

“O perfil *dippers*, como padrão fisiológico, contribui para o funcionamento normal do ritmo circadiano da PA, evitando picos súbitos da mesma durante a noite e durante as primeiras horas da manhã, constituindo um mecanismo de defesa contra eventos cardiovasculares.” (Nobrega, 2015, p.36).

Estudos demonstram que indivíduos que apresentam o padrão *non-dippers* possuem um prognóstico desfavorável em relação a eventos cardiovasculares e cerebrais. Em contrapartida, evidencia-se que uma excessiva redução da PA



noturna pode contribuir para a ocorrência de acidentes isquêmicos cerebrais silenciosos. (KARIO; *et al.*, 2008)

Assim, Kario *et al.* (2008) sugerem que o ideal não é unicamente controlar os valores de PA dentro do considerado normal, mas sim melhorar ou manter o ciclo circadiano. E assegura que a soma da redução da pressão arterial noturna com a normalização do padrão *dipping* resulta na redução de danos em órgãos-alvo e melhora o prognóstico do paciente.

O tratamento farmacológico da hipertensão foi, durante muito tempo, baseado em reduzir, exclusivamente, os níveis da PA, sem levar em consideração a normalização de todo o ritmo circadiano da mesma. Atualmente, a possibilidade de existir valores parecidos de pressão arterial média e, mesmo assim, apresentarem padrões circadianos diferentes já é ponderado. (HERMIDA; *et al.*, 2007)

Portanto, a cronoterapia pode atuar na administração de fármacos que variem em conformidade com a necessidade dos ciclos circadianos do corpo, reduzindo assim a PA nos períodos mais predispostos de se sucederem os eventos cardiovasculares. (WAL; *et al.*, 2009)

Os principais fármacos utilizados no tratamento típico da hipertensão incluem a utilização de diversas classes farmacológicas, tais como diurético, bloqueadores alfa e beta, Bloqueadores Angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) que se diferem entre si em relação ao mecanismo de ação, a despeito de haver outras classes, essas são as mais descritas nos estudos de cronoterapia. (HERMIDA; *et al.*, 2007)

O agente desenvolvido para a primeira cronoterapia aplicada ao tratamento da angina e hipertensão foi o COER (R- verapamil (antagonista de íons de cálcio). Essa formulação apresenta a vantagem da entrega do fármaco ativo adaptado para o ritmo circadiano típico, e pode ainda ser ajustado coordenando o tempo



para o início da ação, meia-vida e duração. Nesse sistema, o início da ação é observado após 4-5 horas e tem duração de 18 horas. Quando administrado ao se deitar (entre 22-24 horas), o COER prevê a concentração plasmática ótima entre as 04h00 da manhã e meio-dia, oferecendo uma proteção cardiovascular mais eficaz. (JHA; BAPAT, 2004)

O estudo MAPEC (*Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares*) é o principal estudo de ensaio clínico comparativo da cronoterapia aplicada ao tratamento da hipertensão arterial e aos riscos cardiovasculares com a terapia tradicional e teve como objetivo avaliar uma possível efetividade maior do uso dos anti-hipertensivos com administração noturna quando comparado à administração tradicional ao acordar. O MAPEC certificou que, em todas as classes de anti-hipertensivos, a administração noturna alcançava melhores resultados no controle da HAS e a redução de números de eventos cardiovasculares, principalmente em indivíduos com perfil *non-dippers*. (HERMIDA *et al.*, 2010) Não se pode negar que o estudo MAPEC apresenta algumas limitações, como o fato de não ser multicêntrico, não ser duplo-cego e por não reportar os efeitos colaterais.

Na tabela 1, encontram-se os estudos mais relevantes a nível de cronoterapia com os fármacos utilizados no controle da hipertensão.

Tabela 1 - Estudos mais relevantes a nível de cronoterapia com os fármacos utilizados no controle da hipertensão

CLASSE	FÁRMACO	DOSE (mg)	AMOSTRA	ADMINISTRAÇÃO	RESULTADOS TERAPÊUTICOS	REFERÊNCIA
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II (ARA II)	Valsartana	Não informado	60 ( <i>non-dipper</i> )	Ao deitar	Diminuição da PA noturna e reversão do perfil <i>non-dipper</i> para <i>dipper</i>	Wang <i>et al.</i> , (2013)
	Valsartana	Não informado	90	Ao deitar x Ao acordar	Controle da PA igual; Ao	Hermida <i>et al.</i> , (2003)



		do			deitar: redução da PA noturna	
	Valsartana + Hidroclorotia zida	Não informa do	204	Ao deitar x Ao acordar	Ao deitar: maior taxa de conversão de hipertensos com perfil <i>non-dipper</i> para <i>dipper</i>	Hermida <i>et al.</i> , (2011)
BLOQUEADO RES ALFA E BETA	Doxazosina GITS	4	91	Matinal X Noturna	Noturna: melhor controle da PA durante 24h	Hermida, <i>et al.</i> , (2004)
	Propranolol LP e Propranolol Convenciona l	80 e 120	41	Propranolol convencional 08:00h X Propranolol LP 22:00h	Sem diferença entre as duas formulações	Neutel & Rotenberg (2005)
	Propranolol LP e Placebo	80, 120, 160 e 640	427	21:30 - 22:30h	Redução da PA diastólica matinal e do esforço cardíaco	Sica <i>et al.</i> , (2004)
	Nebivolol	5 e 10	38	Matinal X Noturna	Sem diferença	Acelajado <i>et al.</i> , (2013)
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSOR A DA ANGIOTENSI NA (IECA)	Quinalapril	20	18	08:00h X 22:00h	22:00h: controle da PA mais constante 08:00h: perda parcial da eficácia durante a noite e início da manhã	Palatini <i>et al.</i> , (1992)
	Ramipril	5	115	Matinal X Noturna	Noturna: Maior controle da PA noturna e reversão do padrao <i>non-dipper</i> sem alterar a eficácia durante o dia	Hermida <i>et al.</i> , (2009)
	Benazepril	10	10	09:00h X 21:00h	09:00: Maior efeito anti- hipertensivo	Palatini <i>et al.</i> , (1993)
	Captopril	15mg/k g	Ratinho s	07:00h X 19:00h	07:00h (Descanso):	Martino <i>et al.</i> , (2011)



					maior proteção do miocárdio	
	Captopril e Placebo	12,5	121	22:00h	Captopril às 22:00h: redução da PA noturna e reversão de 70% <i>non-dippers</i> para <i>dippers</i>	Qiu <i>et al.</i> , (2005)
	Trandolapril	1 e 2	37	Após pequeno almoço X ao deitar	Ao deitar: redução do pico da PA ao acordar sem redução excessiva da PA noturna	Kuroda <i>et al.</i> , (2004)
BLOQUEADO RES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC)	Verapamil LP	Não informado	250	Entre 21:00h e 23:00h	Controle da PA durante as primeiras horas da manhã	Smith, Neutel & Weber (2001)
	Verapamil LP	Não informado	2556	Ao deitar	Redução da pressão arterial matinal	Estudo CHRONO (2002)
	Diltiazem LP	100-200	13	Ao deitar	Redução do pico de pressão arterial matinal	Claas & Glasser (2005)
	Anlodipino	5 – 10	62	07:00h 21:00h X	07:00h: apresentou melhores resultados no ritmo circadiano	Qiu <i>et al.</i> , (2003)
DIURÉTICOS	Hidroclorotiazida	50	165	10:00 horas X 22:00 horas	22:00h: Melhor controle da PA e outros parâmetros cardiovasculares	Okeahiala <i>et al.</i> , (2012)
	Torasemida	2,5 - 5	113	Matinal Noturna X	Noturna: melhor controle da PA	Hermida, <i>et al.</i> , (2008)

Fonte: autor.



Os ARA II se apresentam como a classe anti-hipertensiva com mais benefícios quando em administração noturna. Além dos resultados da tabela 1, Hermida *et al.*, (2007) com a telmisartana e em 2009 com a olmesartana, corroborou que a administração noturna é mais eficaz quando comparada à administração matinal, comprovando que esta é uma característica comum entre a maioria dos ARA II utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Da mesma maneira, os estudos demonstraram que a administração pela manhã é significativamente diferente da administração noturna dos IECA, sendo esta mais vantajosa. Uma das hipóteses que explicam os benefícios da administração ao deitar de ARA II e IECA comparativamente à administração ao acordar baseia-se no fato da coincidência do período da concentração máxima sérica do fármaco com o período de maior elevação fisiológica dos componentes do SRAA imediatamente antes de despertar.

Já para o caso dos betabloqueadores, ainda não há consenso em relação ao horário ideal para atingir melhores resultados, e isto pode se dar em razão de dois motivos: um déficit quantitativo de estudos acerca de cronoterapia com alfa-bloqueadores em virtude de essa espécie de fármaco não ser muito utilizado a nível de hipertensão arterial e ao fato dos beta-bloqueadores apresentarem uma curva de dose-resposta plana.

Em contrapartida, os Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC) não apresentam resultados uniformes em relação ao período mais acertado para a administração dos fármacos, sendo assim o desenvolvimento da tecnologia de liberação prolongada se apresenta como um mecanismo de adaptação à cronoterapia. Por sua vez, os diuréticos trazem consigo uma limitação em relação à adesão ao tratamento noturno, visto que a administração ao deitar acarreta no aumento da diurese, o que pode perturbar o sono dos pacientes.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, há uma extensa lista de fármacos anti-hipertensivos à disposição dos profissionais prescritores, porém são poucas as fórmulas que oferecem efeito anti-hipertensivo durante 24 horas, o que permitiria a posologia habitual, uma única dose diária matinal, visto que compatibilizaria com a diminuição do pico matinal na pressão arterial, característico do ciclo circadiano da mesma, o desenvolvimento da tecnologia LP (Liberação Prolongada) pela indústria farmacêutica vem sendo crucial para transcender esta barreira.

Contudo, a generalidade dos estudos dessa temática demonstra as vantagens terapêuticas da cronoterapia. O hábito da posologia matinal do senso comum, ausência de diretrizes que apontam para essa perspectiva, dificuldade em classificar os pacientes com seu perfil *dipping* e o desconhecimento da importância da pressão arterial noturna e do padrão circadiano em termos cardiovasculares são fatores que implicam na disseminação dessa estratégia na prática clínica.

Embora ainda exista resistência, é através da aplicação de princípios da cronoterapia que se torna possível alterar o resultado farmacológico, aumentando a eficácia do tratamento medicamentoso, reduzindo os efeitos colaterais adversos e melhorando a qualidade de vida do paciente, de forma estrategicamente simples e com uma relação custo-efetividade promissora.

Na incansável busca pela disseminação do cuidado farmacêutico, o campo da cronoterapia amplia a responsabilidade do profissional farmacêutico. Na medida em que o êxito do tratamento depende majoritariamente da conscientização da posologia adequada, implementa-se fundamentalmente uma intensa doutrina de informação ao paciente.



Todavia, ainda há limitações de evidências científicas e estudos clínicos, revelando a necessidade de novos estudos nessa área com significativo potencial de desenvolvimento e muitas opções para exploração. Através desse trabalho, exemplifica-se a relevância da cronoterapia aplicada ao tratamento da hipertensão arterial.

## REFERÊNCIAS

ACÚRCIO, A. R.; RODRIGUES L. M. Os Ritmos da Vida - Uma visão atualizada da Cronobiologia aplicada. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologia de Saúde**, 2009. Disponível em: <<http://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasaude>> Acesso em: 23 de outubro de 2022.

ALBRECHT, U. *Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks*. **Neuron**, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542179/>> Acesso em: 14 de outubro de 2022.

ALMEIDA, Fernando Antonio de. Descendo da Pressão Arterial durante o Sono e o Sistema Nervoso Autônomo. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 114, ed. 04, pp. 716-717. Disponível em: [https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/0066-782X-abc-114-04-0716/0066-782X-abc-114-04-0716.x55156.pdf](https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-114-04-0716/0066-782X-abc-114-04-0716.x55156.pdf). Acesso em: 30 de outubro de 2022.

AYALA, D. E.; et al. *Calrdiovascular risk of resistant hypertension: Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications*. **Chronobiology International**, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23077973/>> Acesso em 14 de outubro de 2022.

BRANCA, R. **Cronoterapia – Uma abordagem atemporal da terapêutica**. Universidade de Fernando Pessoa, 2011. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/2285>> Acesso em: 14 de outubro de 2022.

CARPIO, M. A. P.; COROMINAS, A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. **Med Clin**, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775304744693>> Acesso em: 22 de outubro de 2022.

DELUCIA R.; PLANETA, C.S. **Uso racional de medicamentos**. Farmacologia Integrada, 2016. Volume 1, 5ª edição. Disponível em: <



<https://www.uc.pt/bcsuc/Documentos/farmacologia>> Acesso em: 22 de outubro de 2022.

HERMIDA, R.; *et al.* *Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension.* **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2007. Disponível em: <  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X07001020>>  
Acesso em: 14 de outubro de 2022.

HERMIDA, R.; *et al.* *Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study.* **Chronobiology International**, 2010. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20854139/>> Acesso em: 15 de outubro de 2022.

JHA, S.; BAPAT, N. *Chronobiology and chronotherapeutics.* **Kathmandu University Medical Journal**, 2004. Disponível em: <  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388257/>> Acesso em: 30 de outubro de 2022.

KARIO, K., *et al.* *The Morning Blood Pressure Surge: Therapeutic Implications.* **JHC**, 2008. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2008.07427.x>> Acesso em 14 de outubro de 2022.

LU, B. S; *et al.* *Insomnia Circadian Rhythm Sleep Disorders.* **Northwestern University**, 2006. Disponível em:  
<<https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/insomnia-and-circadian-rhythm-sleep-disorders>> Acesso em: 21 de outubro de 2022.

MARQUES N.; ARAUJO J.F. **Cronobiologia: uma multidisciplinaridade necessária.** Margem. 2002. Disponível em: <  
<https://www.pucsp.br/margem/pdf/m15jn.pdf>> Acesso em 24 de outubro de 2022.

MELLO L.; AFFINI L. **Cronofarmacologia.** Instituto de Ciências Biomédicas, 2010. Disponível em: <[www.crono.icb.usp.br](http://www.crono.icb.usp.br)>. Acesso em 12 de outubro de 2022.

NOBREGA, C., **Cronofarmacologia: administração de medicamentos ao ritmo biológico.** Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2015. Disponível em:  
<  
[https://www.academia.edu/83858310/Cronofarmacologia\\_administra%C3%A7%C3%A3o\\_de\\_medicamentos\\_ao\\_ritmo\\_biol%C3%B3gico](https://www.academia.edu/83858310/Cronofarmacologia_administra%C3%A7%C3%A3o_de_medicamentos_ao_ritmo_biol%C3%B3gico)> Acesso em: 16 de outubro de 2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde. OMS revela: mais de 700 milhões de hipertensos estão sem tratamento. **ONU News**, 2021. Disponível em: <  
<https://news.un.org/pt/story/2021/08/1760912>> Acesso em 07 de novembro de 2022.



SMOLENSKY, M., PEPPAS, N. *Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics*. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884237/>> Acesso em: 22 de outubro de 2022.

WAL, P. *et al. Chronopharmaceutics as a novel approach for drug delivery*. **Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, 2009. Disponível: <[https://www.researchgate.net/publication/41653471\\_Chronopharmaceutics\\_as\\_a\\_novel\\_approach\\_for\\_drug\\_delivery](https://www.researchgate.net/publication/41653471_Chronopharmaceutics_as_a_novel_approach_for_drug_delivery)> Acesso em 12 de outubro de 2022.

Enviado: Novembro, 2022.

Aprovado: Novembro, 2022.

---

<sup>1</sup> Pós-graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar. ORCID: 0000-0001-6017-5134.