

## USO DE ANTI-HIPERTENSIVOS À NOITE VERSUS PELA MANHÃ NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

### USE OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS AT BEDTIME VERSUS MORNING TO REDUCE CARDIOVASCULAR EVENTS

**LOPES**, Pedro Giovanini<sup>1</sup>  
**ESPINDOLA**, Priscilla Banzato<sup>2</sup>  
**MARTINS**, Renata Cristófani<sup>3</sup>

1. Acadêmico de Medicina da Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil. Contato: [pedrogiovanini18@gmail.com](mailto:pedrogiovanini18@gmail.com).

2. Acadêmica de Medicina da Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil;

3. Docente da Universidade de São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Objetivo:** Comparar a utilização de anti-hipertensivos à noite versus pela manhã, na ocorrência de desfechos cardiovasculares fatais ou não fatais. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática com as plataformas PUBMED / MEDLINE e EMBASE, sem restrições de data ou idioma. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com indivíduos adultos hipertensos que avaliaram o uso de anti-hipertensivos à noite versus pela manhã com desfecho primário de mortalidade e morbidade cardiovascular. A análise do risco de viés dos estudos seguiu as recomendações da colaboração Cochrane. **Resultados:** Foram encontrados 1219 artigos, sendo apenas 03 estudos incluídos após critérios de elegibilidade. O estudo CONVINCENCE não mostrou benefício cardiovascular com essa prática. Os estudos MAPEC e Hygia mostraram redução do desfecho primário em 61% e 45%, respectivamente. **Considerações finais:** Devido a inconsistências na validade interna e externa dos estudos, o benefício do uso de anti-hipertensivos à noite versus pela manhã até o momento é incerto, sendo necessários novos trabalhos para confirmar ou refutar essa prática.

**Palavras-chave:** Cronoterapia; Anti-Hipertensivos; Hipertensão Arterial; Doenças Cardiovasculares.

#### ABSTRACT

**Objective:** Comparison of the use of antihypertensive drugs at bedtime versus in the morning in the occurrence of fatal or non-fatal cardiovascular outcomes. **Methods:** We conducted a

systematic review using the PUBMED / MEDLINE and EMBASE platforms without data or language restrictions. Only randomized clinical trials that evaluated the use of antihypertensive drugs at bedtime compared to the morning were included. The required primary outcome of the clinical trials was to assess cardiovascular morbidity and mortality. A risk-of-bias analysis of the studies followed the recommendations of the Cochrane Collaboration. **Results:** 1219 articles were found, with only 03 studies included after eligibility criteria. The CONVINCe study showed no cardiovascular benefit with this practice. The MAPEC and Hygia studies reduced the primary outcome by 61% and 45%, respectively. **Final considerations:** due to inconsistencies in the internal and external validity of the studies, the benefit of antihypertensive drugs at bedtime versus the morning is uncertain so far, and further clinical trials are needed to confirm or refute this practice.

**Keywords:** Chronotherapy; Antihypertensive Agents; High Blood Pressure; Cardiovascular Diseases.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AVE:** acidente vascular encefálico

**COER:** *controlled-onset extended-release*

**CONVINCE:** *Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points;*

**CV:** cardiovascular

**HAS:** hipertensão arterial sistêmica

**HDL:** *high density lipoprotein*

**HR:** *hazard ratio*

**IAM:** infarto agudo do miocárdio

**IC:** intervalo de confiança.

**LDL:** *low density lipoprotein*

**MAPA:** medição ambulatorial de pressão arterial

**MAPEC:** *Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial y Eventos Cardiovasculares*

**PA:** pressão arterial

**PAS:** pressão arterial sistólica

**PAD:** pressão arterial diastólica

**PROBE:** *Prospective Randomized Open, Blinded End-point*

**TIME:** *Treatment In Morning versus Evening*

## INTRODUÇÃO

A HAS é um fator de risco primário prevenível para eventos CV, que continua sendo a principal causa de morte no mundo<sup>1</sup>. Apresenta uma mortalidade anual de 10,4 milhões de

pessoas, com prevalência de aproximadamente 1,39 bilhão<sup>2,3</sup>. Assim, devido a importância dessa condição, torna-se imperativo o seu adequado controle.

As variações circadianas da PA nas 24 horas estão intimamente relacionadas com a atividade física e mental, ciclo do sono e estresse, juntamente com ritmo endógeno e neuro-humoral. Assim, a análise das alterações circadianas e o conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas desempenham papel importante em busca de melhores efeitos terapêuticos e menores reações adversas, prática essa descrita como cronoterapia<sup>4</sup>.

Esse comportamento circadiano fisiológico se caracteriza por redução de PA durante o sono, com discreta elevação logo após o despertar e ao final da tarde<sup>4</sup>. Sabe-se que indivíduos que não apresentam descenso noturno (redução de pelo menos 10% na média da PA durante o sono), são mais propensos a lesões em órgão-alvo como hipertrofia ventricular esquerda, doença cérebro vascular silenciosa e doença renal crônica, sendo que a PA noturna é o marcador de maior valor preditivo para eventos CV<sup>5,6</sup>. Entretanto, pouco se sabe se o melhor controle medicamentoso da PA noturna reduz mortalidade geral e eventos CV.

Uma revisão sistemática e meta-análise da Cochrane de 2011 mostrou redução tanto da PAS quanto da PAD de 24 horas com o uso das medicações à noite versus pela manhã<sup>7</sup>. Outra revisão sistemática e meta-análise de 2021 mostrou melhor controle da elevação matutina da PA nas primeiras 2 horas e da PAS/ PAD durante o sono<sup>8</sup>. Nenhuma das duas revisões incluiu estudos com análise de desfechos CV e mortalidade

Em geral, as diretrizes atuais de HAS não recomendam, para fins de diagnóstico e manejo, o uso da PA média durante o sono. As recomendações de condutas baseiam-se nas medições da PA de consultório e na MAPA de vigília e 24 horas<sup>9,10</sup>.

A pergunta principal que motivou essa revisão sistemática é se a medicação utilizada à noite versus pela manhã previne morbidade e mortalidade CV. A relevância dessa hipótese provém de resultados de desfechos intermediários, como o melhor controle de PA noturna, redução de albuminúria e massa ventricular esquerda com o uso das medicações à noite quando

comparado com a administração pela manhã<sup>11,12</sup>. Esta revisão sistemática tem por objetivo levantar as evidências existentes acerca dos benefícios da cronoterapia na prevenção de desfechos “duros” como mortalidade e eventos CV.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida em julho de 2021. Foram utilizados os bancos de dados do PUBMED, MEDLINE e EMBASE com os seguintes descritores: (*hypertension OR antihypertensive agents*) AND (*bedtime OR chronotherapy OR evening*) AND (*mortality OR morbidity OR cardiovascular disease*). As buscas foram realizadas sem restrições de datas ou idiomas, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados.

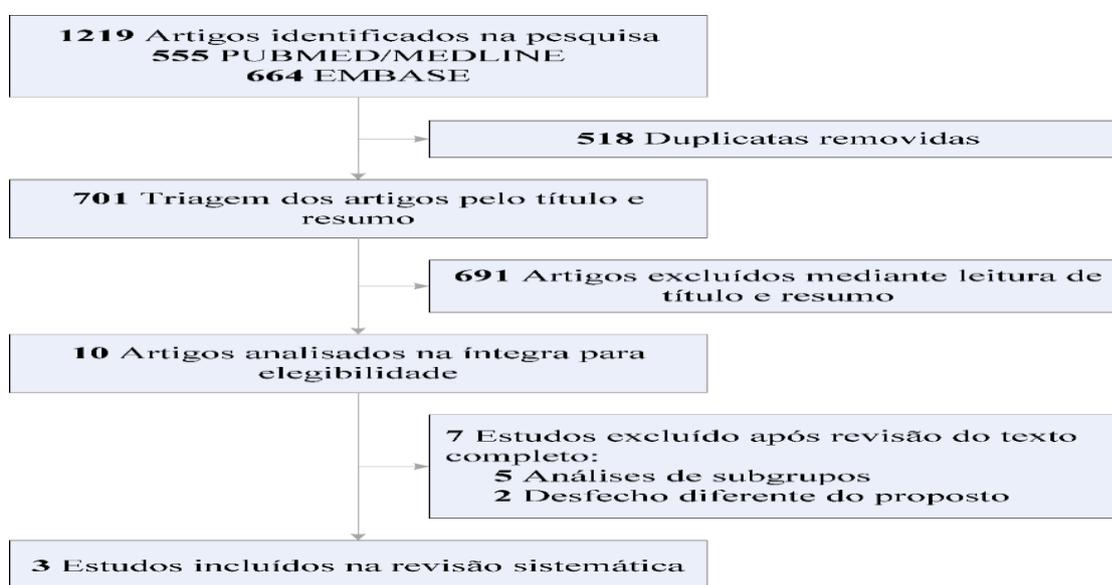
A seleção dos artigos foi realizada de maneira independente por duas pessoas, sendo que as discordâncias foram resolvidas por meio de discussão e consenso. Todos os artigos potencialmente relevantes foram acessados por completo. Os critérios de elegibilidade utilizados na seleção dos artigos foram: a população avaliada deveria ser composta por hipertensos adultos (idade  $\geq 18$  anos); a intervenção dos estudos deveria avaliar o uso de anti-hipertensivos à noite versus pela manhã, sendo excluídos os trabalhos que compararam o uso noturno das medicações com placebo; o desfecho obrigatório era a avaliação de eventos CV fatais ou não fatais. Estudos que preenchessem os critérios acima, mas que fossem análise de subgrupos de estudos randomizados principais já pré-selecionados ou cujos desfechos diferissem do proposto, seriam posteriormente excluídos

A qualidade metodológica e risco de viés foi analisada com os padrões da colaboração Cochrane, englobando os seguintes domínios: geração da sequência aleatória (viés seleção); ocultação da alocação (viés seleção); cegamento dos participantes e profissionais (viés de performance); cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção); desfechos incompletos (viés de atrito); relato de desfecho seletivo (viés de relato); outras fontes de viés. Todos os itens foram classificados como “risco baixo”, “risco incerto” ou “risco alto”<sup>13</sup>.

## RESULTADOS

Um total de 1219 artigos foi encontrado e, após remoção de duplicatas, 701 artigos foram analisados mediante leitura do título e resumo. Desses, 10 foram acessados por completo para análise dos critérios de elegibilidade. 7(sete) estudos foram excluídos, 5(cinco) por serem análises de subgrupos de outros ensaios clínicos e 2 (dois) por não contemplarem o desfecho proposto, resultando em apenas 3(três) estudos incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma representando as fases da revisão sistemática.



**Fonte:** autoria dos próprios autores

### Resumo dos estudos incluídos

Dois estudos mostraram redução de eventos CV e mortalidade, enquanto um estudo não mostrou diferença nesse desfecho primário<sup>14,15,16</sup>. A Tabela 1 resume os principais dados dos estudos incluídos.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. \*IAM, AVE, revascularizações e síndromes coronarianas, insuficiência cardíaca, obstrução arterial aguda dos membros inferiores, ruptura de aneurisma aórtico, oclusão trombótica da artéria retiniana, acidente vascular encefálico e transitório.

	<b>CONVINCE</b>	<b>MAPEC</b>	<b>Hygia</b>
<b>Participantes (n)</b>	16.602	2.156	19.084
<b>Delineamento</b>	Randomizado duplo-cego	PROBE	PROBE

<b>Intervenção</b>	180 mg de verapamil COER à noite	≥ 1 medicação anti-hipertensiva à noite	≥ 1 medicação anti-hipertensiva à noite
<b>Controle</b>	12,5 mg de hidroclorotiazida ou 50 mg de atenolol pela manhã	Todas as medicações de manhã	Todas as medicações de manhã
<b>Desfecho primário</b>	Mortalidade CV, IAM, AVE	Mortalidade geral e eventos CV*	Mortalidade CV, IAM, insuficiência cardíaca, revascularização miocárdica, AVE
<b>Acompanhamento médio</b>	3 anos	5,6 anos	6,3 anos
<b>Resultados</b>	HR: 1,02; IC: 0,88-1,18; p = 0,77	HR: 0,39; IC: 0,29–0,51; p<0,001	HR: 0,55; IC: 0,50-0,61; p < 0,001

**Fonte:** autoria própria.

O estudo CONVINCENCE foi conduzido em 661 centros de 15 países, avaliando por no mínimo 2 anos, indivíduos hipertensos com idade  $\geq 55$  anos com pelo menos um fator de risco CV. Os participantes eram avaliados no mínimo a cada 6 meses pela medição da PA de consultório. Ao final do estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no desfecho primário. A diferença final da PAS de consultório foi de apenas 0,06 mmHg, não sendo estatisticamente significativa<sup>14</sup>.

O estudo MAPEC foi o primeiro ensaio clínico que avaliou o uso de anti-hipertensivos durante o sono versus pela manhã, com ajustes nas medicações baseadas na MAPA. Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 18$  anos com os seguintes critérios: HAS não tratada confirmada pela MAPA; HAS resistente; HAS tratada com menos de 3 medicações somente após remoção da terapia por no mínimo 2 semanas antes do estudo. A amostragem do trabalho foi representativa apenas da população espanhola caucasiana. Durante o acompanhamento, a MAPA de 48 horas era realizada após 3 meses de qualquer mudança no esquema terapêutico ou pelo menos anualmente. Ao final do estudo houve redução de 61% de eventos do desfecho composto primário, totalizando 68 eventos contra 187 do controle. Não houve diferença na PAS de consultório entre os grupos ( $p = 0,065$ ). O grupo da intervenção apresentou PAS média durante o sono 5,2 mmHg menor do que o controle ( $p < 0,001$ )<sup>15</sup>.

O estudo multicêntrico Hygia incluiu hipertensos em tratamento ou não, diagnosticados pelos critérios de MAPA. A amostra era representativa da população caucasiana espanhola com idade  $\geq 18$  anos. Ao longo do estudo, a MAPA era realizada anualmente ou em períodos mais curtos quando ajustes na dose eram realizados. Ao final do estudo, houve uma redução de 45% no desfecho primário, totalizando 619 eventos no grupo da intervenção contra 1133 no controle. A diferença da PAS de consultório, ao final do estudo, foi 3,2 mmHg menor no grupo da intervenção ( $p < 0,001$ ). A PAS média durante o sono seguiu o mesmo padrão, com diferença de 3,3 mmHg ( $p < 0,001$ ). Houve também redução nos valores de HDL colesterol ( $p < 0,001$ ), LDL colesterol ( $p = 0,002$ ) e creatinina ( $p < 0,001$ ), favorecendo o grupo da intervenção<sup>16</sup>.

### Análise dos riscos de vieses

Os estudos MAPEC e Hygia apresentaram alto risco de viés no domínio de cegamento dos participantes e profissionais (viés de performance)<sup>15,16</sup>. O MAPEC não disponibilizou informações sobre a ocultação da alocação (viés de seleção), sendo o risco incerto<sup>15</sup>. Não foram encontrados vieses no ensaio clínico CONVINCENCE<sup>14</sup> (Figura 2).

**Figura 2** - Resumo dos riscos de viés de acordo com recomendações da Colaboração Cochrane

Hygia	MAPEC	CONVINCE	
			 Risco baixo  Risco incerto  Risco alto
			Geração de sequência aleatória (viés de seleção)
			Ocultação da alocação (viés de seleção)
			Cegamento dos participantes e profissionais (viés de performance)
			Cegamento dos avaliadores de desfecho (viés de detecção)
			Desfechos incompletos (viés de atrito)
			Relato de desfecho seletivo (viés de relato)
			Outras fontes de viés

Fonte: autoria própria.

## DISCUSSÃO

O delineamento PROBE, executado pelos estudos MAPEC e Hygia, foi proposto pelo Dr. Hansson em 1992 como alternativa para o ensaio prospectivo randomizado duplo cego. Apresenta diversas vantagens como o baixo custo, melhor aceitabilidade pelos pacientes e a existência de similaridades entre o estudo e a prática clínica. Embora não apresentem cegamento dos participantes e profissionais, a avaliação dos desfechos é realizada por um comitê independente cego quanto a alocação do tratamento<sup>17,18</sup>.

É importante ressaltar que, embora os estudos MAPEC e Hygia tenham avaliado desfechos primários “duros” como eventos CV e mortalidade, não foi estabelecido nenhum algoritmo terapêutico prévio de como as classes anti-hipertensivas deveriam ser prescritas. Assim, as alterações na terapia medicamentosa ficavam a critério da decisão clínica de cada médico.

No estudo Hygia, comparando as medicações anti-hipertensivas finais utilizadas pelos dois braços do estudo, nota-se menor uso de beta-bloqueadores ( $p < 0,001$ ) e inibidores da enzima conversora de angiotensina ( $p = 0,002$ ) pelo grupo da intervenção. Bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos foram mais utilizados pelo controle ( $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. A superioridade de outros anti-hipertensivos em relação aos beta-bloqueadores na prevenção primária de eventos CV já está bem estabelecida na literatura, sendo que a menor utilização dessa classe anti-hipertensiva pelo grupo da intervenção poderia ter impacto no desfecho primário<sup>19</sup>.

Além disso, não foi especificado em ambos os estudos a utilização de outras medicações sabidamente cardioprotetoras, como por exemplo a estatina. Essa hipótese deve ser valorizada visto que são estudos sem cegamento dos participantes e profissionais. As características de base finais do estudo Hygia mostram valores maiores de HDL colesterol e menores LDL colesterol, favorecendo, em tese, o grupo da intervenção. No ensaio MAPEC essas informações não foram disponibilizadas.

Assim, o risco de viés pelo não cegamento dos participantes e profissionais é considerado alto, sendo que o benefício demonstrado pelos dois estudos pode ter influência das diferentes classes anti-hipertensivas utilizadas pelos dois grupos ao final do estudo e/ou fatores de confusão como o maior uso de outras drogas cardioprotetoras pelo grupo da intervenção.

Outras limitações referentes ao estudo MAPEC são decorrentes da amostragem relativamente pequena e restrição a um único centro.

Um estudo cruzado com 147 hipertensos controlados negros e com doença renal crônica, avaliou o controle da PAS noturna com três possibilidades terapêuticas: todas as medicações anti-hipertensivas tomadas à noite; uma medicação adicional à noite, mantendo os outros anti-hipertensivos pela manhã; todos anti-hipertensivos pela manhã. Os pacientes eram randomizados a cada 6 semanas para receberem uma das três possibilidades durante 18 semanas. Entre cada esquema terapêutico os participantes eram avaliados pela MAPA. Não houve diferença estatisticamente significativa na PAS noturna entre as medicações tomadas pela manhã versus à noite<sup>20</sup>. Assim, esse estudo corrobora para o questionamento sobre a validade externa e consequente generalização dos resultados dos estudos MAPEC e Hygia, visto que ambos avaliaram apenas a população caucasiana espanhola.

A magnitude do benefício cardioprotetor encontrado nos dois trabalhos de Hermida é substancialmente maior do que em outros estudos, com necessidade de tratar apenas 9 indivíduos no estudo MAPEC ou 19 no estudo Hygia para se prevenir o desfecho primário, abrindo margem a vários questionamentos. Em uma meta-análise com 42 estudos e 144.220 participantes demonstrou-se uma relação linear entre a magnitude da redução da PA com eventos CV e mortalidade. A redução de eventos CV maiores comparando a PAS de 140 a 144 com 145 a 149 mmHg, não foi estatisticamente significativa (HR: 0,94; IC: 0,74-1,2). Na comparação da PAS de 140 a 144 com 150 a 154 mmHg a redução do risco foi de 21% (HR: 0,79; IC: 0,63-0,99)<sup>21</sup>. Entretanto, no estudo MAPEC não houve diferença da PAS de consultório entre os grupos, enquanto no Hygia a diferença foi de 3,2 mmHg (controle: 143,2 mmHg; intervenção: 140 mmHg), apesar de uma destoante redução do risco de 61% e 45% no desfecho primário, respectivamente<sup>15,16</sup>.

Neste mesmo contexto, ensaios clínicos randomizados comparando o uso noturno de anti-hipertensivos versus placebo não encontraram benefício CV na mesma magnitude do MAPEC e Hygia. O estudo Syst-Eur, com 4.965 idosos hipertensos, demonstrou redução de 31% no desfecho CV total com o uso de Nitrendipina à noite versus placebo ( $p < 0,001$ )<sup>22</sup>. O ensaio

Syst-China, com protocolo quase idêntico e com 2.394 participantes, mostrou redução de 37% nos eventos CV totais ( $p = 0,004$ )<sup>23</sup>. Necessitaríamos de maior corpo de evidência, principalmente com ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, para confirmarmos se este benefício adicional observado nos dois estudos poderia ser de fato explicado pelo melhor controle da PA noturna, já que tal possibilidade nunca foi efetivamente demonstrada. Em outras palavras, uma das questões que o MAPEC e Hygia suscita é que um melhor controle da PA noturna utilizando a MAPA como estratégia de tratamento parece ser fundamental para atingir os benefícios CV, quando comparado apenas com a PA de consultório.

Em oposição, o ensaio clínico randomizado duplo-cego CONVINCENCE não mostrou benefício no desfecho primário comparando verapamil COER à noite com atenolol ou hidroclorotiazida pela manhã. No entanto, o objetivo do estudo era de sincronizar a concentração plasmática máxima do verapamil COER com o aumento fisiológico da PA ao acordar e, dessa forma, esta droga poderia não ser a mais adequada para controle da PA noturna. Em um estudo, demonstrou-se significativa redução da PA matutina com o verapamil COER, mas com limitada redução da PA durante o sono<sup>24</sup>. Nesse mesmo contexto, o controle da PA pelas medições de consultório e não pela MAPA compromete a análise dos resultados, não se podendo excluir a possibilidade de que um inadequado controle da PA durante o sono explique a ausência do benefício. Outra hipótese explicativa poderia se referir à inclusão de várias etnias diferentes da caucasiana incluída nos estudos MAPEC e Hygia.

A segurança do uso de anti-hipertensivos ao deitar-se já foi analisada por diversos trabalhos. Em uma revisão sistemática e meta-análise, não demonstrou-se diferença estatisticamente significativa de eventos adversos gerais ou perdas de acompanhamento comparando a utilização das medicações tomadas pela manhã em relação ao deitar-se<sup>7</sup>. Uma outra revisão sistemática e meta-análise com a inclusão de estudos que compararam a mesma medicação anti-hipertensiva tomada de manhã versus à noite, também não encontrou diferença significativa de eventos adversos<sup>8</sup>. Entretanto, reduções excessivas da PA durante o sono em pacientes vulneráveis foi associada com desordens oculares vasculares, como neuropatia óptica isquêmica<sup>25</sup>.

Alguns trabalhos em andamento poderão contribuir com algumas limitações dos atuais estudos. O estudo Canadense BedMed com registro no *clinicaltrials* (NCT02990663), ainda está em fase de recrutamento com estimativa de incluir 3400 pacientes hipertensos. É um estudo do tipo PROBE, que irá comparar, em um acompanhamento médio previsto de 2,5 anos, o uso das medicações anti-hipertensivas à noite versus pela manhã, com objetivo de avaliar redução de eventos CV maiores. A publicação dos resultados do desfecho primário está prevista para dezembro de 2022.

O estudo Britânico TIME também seguiu o delineamento do tipo PROBE, com 10.269 pacientes alocados para tomar todas as medicações anti-hipertensivas à noite versus todas pela manhã. O estudo teve uma média de acompanhamento de 4 anos, avaliando eventos CV e mortalidade como desfecho primário. Entretanto, sem utilização de MAPA, esse estudo dificilmente solucionará as principais dúvidas acerca do tema. Os dados têm previsão para serem publicados em dezembro de 2021<sup>26</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar do benefício cardiovascular observado em 2 dos 3 estudos da revisão, potenciais riscos de vieses comprometem a validade interna dos trabalhos, tornando o real benefício do uso de anti-hipertensivos à noite versus pela manhã ainda incerto. Além disso, inconsistências na validade externa também comprometem a generalização do benefício cardioprotetor para outras populações além da espanhola caucasiana. Necessitaríamos de maior corpo de evidências, principalmente com estudos randomizados duplo cegos, para confirmar ou refutar os resultados apresentados. Os estudos TIME e BedMed serão importantes na tentativa de elucidar alguns desses questionamentos. Por tudo isso, a utilização de medicamentos anti-hipertensivos ao deitar, mesmo que individualizada em pacientes caucasianos com hipertensão noturna, não está embasado em fortes evidências.

## **REFERÊNCIAS**

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan;129(3):399–410.

2. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease St. Lancet (London, England). 2018 Nov;392(10159):1923–94.
3. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug;134(6):441–50.
4. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev*. 2012 Apr;16(2):151–66.
5. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2018 Jun;71(6):997–1009.
6. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in nine cohorts of 13844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(12):2332–40.
7. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Oct;(10):CD004184.
8. 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;21(1):274.
9. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Mar;116(3):516–658.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021–104.
11. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;46(4):960–8.
12. Okeahialam B, Ohihoin E, Ajuluchukwu J. Chronotherapy in Nigerian hypertensives. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5(2):113–8.
13. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagnóstico Trat*. 2013;18(1):38–44.
14. 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. *J Am Med Assoc*. 2003;289(16):2073–82.

15. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010 Sep;27(8):1629–51.
16. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2020 Dec;41(48):4565–76.
17. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point.* *Blood Press.* 1992 Aug;1(2):113–9.
18. Kohro T, Yamazaki T. Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point design. *Hypertens Res.* 2009 Feb;32(2):109–14.
19. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2016 Mar;387(10022):957–67.
20. Rahman M, Greene T, Phillips RA, Agodoa LY, Bakris GL, Charleston J, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2013;61(1):82–8.
21. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017 Jul;2(7):775–81.
22. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet (London, England).* 1997 Sep;350(9080):757–64.
23. 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 Dec;16(12 Pt 1):1823–9.
24. White WB, Black HR, Weber MA, Elliott WJ, Bryzinski B, Fakouhi TD. Comparison of effects of controlled onset extended release Verapamil at bedtime and Nifedipine gastrointestinal therapeutic system on arising on early morning blood pressure, heart rate, and the heart rate-blood pressure product. *Am J Cardiol.* 1998;81(4):424–31.
25. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmol J Int d’ophtalmologie Int J Ophthalmol Zeitschrift fur Augenheilkd.* 1999;213(2):76–96.
26. Rogers A, Morrison I, Rorie DA, Mackenzie IS, MacDonald TM. Protocol for assessment of sleep quality and duration in the Treatment In Morning versus Evening

(TIME) study: a randomised controlled trial using online patient-reported outcome measures. *BMJ Open*. 2018 Jun;8(6):e021890.