EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A IMPORTÂNCIA DOS RITMOS BIOLÓGICOS NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E NO SEU TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Trabalho submetido por
Sofia Margarida Borges Santiago
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2024

EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A IMPORTÂNCIA DOS RITMOS BIOLÓGICOS NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DO SEU TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Trabalho submetido por
Sofia Margarida Borges Santiago
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Véronique Sena

fevereiro 2024

Dedicatória

À minha falecida mãe que infelizmente não viu a concretização do meu sonho.

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer à (incansável) Orientadora desta monografia, a Professora Doutora Véronique Sena, sem a (imensa) ajuda da Professora esta tese não seria possível. Obrigada pelas sugestões realizadas ao longo de toda a tese e pelo apoio que me foi dado ao longo dos últimos meses que se tornaram fundamentais pelo aperfeiçoamento deste trabalho. O meu obrigado.

A todos os docentes que contribuíram para a minha vida académica, em especial à Prof Doutora Patrícia Cavaco Silva e ao Prof Doutor João Aguiar por referenciarem sempre que possível o quão nobre e relevante esta profissão pode ser.

Ao meu Pai, que sempre esteve ao meu lado para me apoiar em tudo o que foi necessário.

À Sara Santos pelo apoio constante.

Ao meu irmão por me ajudar quando precisei.

À Catarina Carvalho, que por muitas vezes longe, foi quem esteve sempre perto.

À Lúcia Li, a minha partner in crime da faculdade, e que pessoa incrível que fui descobrir.

Ao Pedro Carreira e à Beatriz Meliço que sempre se preocuparam e ajudaram em todos os momentos possíveis.

À Dani Pipa que foi uma tia que ganhei e que me deu sempre os melhores conselhos.

Às minha amigas Mariana, Mafalda, Matilde, Melanie e Luísa, pelo apoio que me deram.

A todos os que se cruzaram e melhoraram todo este processo, o meu obrigada.

Resumo

Apesar de avanços consideráveis no tratamento farmacológico da hipertensão, esta doença continua a afetar aproximadamente um terço da população adulta mundial e é uma das principais causas de morte prematura. Mudanças no estilo de vida (exercício regular, controlo do peso corporal e hábitos alimentares saudáveis) têm sido benéficas na prevenção de riscos e na melhoria da saúde vascular. No entanto, como a hipertensão permanece com prevalência e incidência elevada, são necessárias outras vias de pesquisa na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. Uma crescente quantidade de informação sugere que os ritmos circadianos têm um impacto na fisiologia dos órgãos do corpo humano. Os relógios moleculares também desempenham um papel crucial nos parâmetros cardíacos vitais e na pressão arterial.

Esses ritmos também mostram influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos agentes terapêuticos e eventualmente aumentam a sua eficácia.

Para a realização deste trabalho, ou seja, avaliar o papel e importância dos ritmos biológicos nas doenças cardiovasculares e o seu tratamento farmacológico, será realizada uma revisão bibliográfica utilizando vários motores de busca em linha, ou seja, Pubmed, Google Scholar e ScienceDirect, utilizando as seguintes palavras-chave: Relógios circadianos, Ritmos circadianos, Cronoterapia, Pressão sanguínea.

Abstract

Despite considerable advances in the pharmacological treatment of hypertension, this disease continues to affect approximately on-third of the world's adult population and is one of the leading causes of premature death. Lifestyle changes (regular exercise, weight control, and healthy eating habits) have been beneficial in preventing risks and improving vascular health. However, as hypertension remains prevalent and with high incidence, other avenues of research are needed on the prevention and treatment of cardiovascular diseases. A growning body of evidence suggests that circadian rhythms impact the physiology of humam organ systems. Molecular clocks also play a crucial role in vital cardiac parameters and blood pressure.

These rhythms also appear to influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic agents and eventually enhance their efficacy.

To carry out this work, i.e., evaluate knowledge about the role and importance of biological rhythms in cardiovascular diseases and their pharmacological treatment, a literature review will be conducted using various online search engines, namely PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, employing the following keywords: Ciscadian clocks, Circadian rhythms, Chronotherapy, Blood Pressure

Índice geral

Resumo **1**

Abstract **3**

Índice de figuras **7**

1. Introdução **11**

2. Ritmos biológicos/circadianos **13**

3. Mecanismos moleculares envolvidos **17**

4. Avaliação do ritmo circadiano **21**

5. Hormonas implicadas **23**

5.1. Melatonina 23

5.2. Cortisol 24

6. Cronotipos **27**

7. Desregulação do ritmo **29**

8. Células cardíacas **32**

9. Pressão arterial **34**

10. Ritmo circadiano e Doenças Cardiovasculares **36**

10.1. O sono 36

10.2. Factores que alteram a PA 37

10.2.1. Volume de sangue 37

10.2.2. Atividade do Sistema Nervoso Autónomo 37

10.2.3. Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona 38

10.2.4. Outros 38

10.3. Medição da PA durante o sono 38

11. Aplicação na terapia (cronoterapia) **40**

11.1. Fármacos para a função cardíaca 40

11.1.1. Antagonistas do Recetor da Angiotensina (ARA) e inibidores da Enzima da Conversão da Angiotensina (iECA) 41

11.1.2. Diuréticos 42

11.1.3. Beta-bloqueadores 42

11.1.4. Bloqueadores de canais de cálcio (BCC) 43

11.2. Outros medicamentos frequentemente utilizados em indivíduos com DCV 43

11.2.1. Estatinas 43

11.2.2. Anticoagulantes e antiplaquetários 43

12. Conclusão **46**

13. Bibliografia **48**

Índice de figuras

Figura 1. A Periodicidade de 24 horas nos ciclos de sono e vigília, na temperatura corporal, na secreção hormonal, na pressão sanguínea, na regeneração celular, no metabolismo e o comportamento no humano 14

Figura 2. Relógios biológicos e patologias associadas à sua dessincronização 15

Figura 3. Mecanismos envolvidos no controlo do*s* relógios periféricos pelo hipotálamo. 17

Figura 4. Mecanismos moleculares implicados na transcrição, tradução ou repressão dos genes relógios 19

Figura 5. Diferenças quando o relógio circadiano é desregulado. 29

Figura 6. Doenças consoante a hora do dia 41

Lista de abreviaturas

ACTH Hormona adrenocorticotrópica (*Adrenocorticotropic hormone*)

ARAs Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

ARNTL Translocador Nuclear Receptor Aril Hidrocarboneto (*Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1)*

AVP Arginina vasopressina

CLOCK *Circadian locomotor output cycles proteín kaput*

CRH Corticotropina

CRY 1 *Cryptochrome 1*

CRY 2 *Cryptochrome 2*

DCV Doenças Cardiovasculares

***E*-box** Elementos da *(Box Elements)*

E-types Tipos noturnos *(evening types)*

GABA Ácido Gama-Aminobutírico *(Gamma-aminobutyric Acid)*

HPA Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal *(hypothalamus-Pituitary-adrenal axis)*

iECAs Inibidores da Enzima da Conversão da Angiotensina

INR Índice Internacional Normalizado *(International Normalized Ratio)*

LDL-C Lipoproteína de baixa densidade-C *(Low Density Lipoproteín-C)*

M-types Tipos matinais *(morning types)*

MESOR *Midline Estimating Statistic of Rhythm*

N-types Tipos neutros *(neutral types)*

NSQ Núcleo Supraquiasmático

PA Pressão Arterial

PER 1 *Period circadian proteín homologue 1*

PER 2 *Period circadian proteín homologue 2*

PER 3 *Period circadian proteín homologue 3*

REM Movimento rápido dos olhos *(rapid-eye-movement)*

ROR 1 *Tyrosine-protein kinase transmenbrane receptor 1*

ROR 2 *Tyrosine-protein kinase transmenbrane receptor 2*

SNS Sistema Nervoso Simpático

SIH Somatotropina (*somatotropin*)

TRH Hormona Libertadora da Tirotropina

VIP Péptido Vasoativo Intestinal

1. Introdução

Os ritmos circadianos são gerados por osciladores endógenos, para permitirem aos organismos alterar os seus comportamentos com um período de cerca de 24 horas como modo de antecipação à mudança de ambiente do ciclo dia-noite provocado pela rotação da Terra. A pressão arterial apresenta ritmo.

O conhecimento e importância dos ritmos circadianos na fisiologia e fisiopatologia do organismo humano são de certeza novas vias de investigação. As provas emergentes indicam que a sincronização da administração de medicamentos com os ritmos fisiológicos endógenos pode ser utilizada para otimizar a eficácia do tratamento.

Nesta monografia apresenta-se o impacto dos ritmos circadianos no controlo da pressão arterial. Também é discutido a terapêutica atual no controlo das DCV e os benefícios de conhecer estes ritmos.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica que teve com bases de dados científicas (Google Scholar, PubMed e ScienceDirect) e de websites de referência (INFARMED).

2. Ritmos biológicos/circadianos

Os ritmos circadianos são gerados por osciladores endógenos, para permitirem aos organismos alterar os seus comportamentos com um período de cerca de 24 horas como modo de antecipação à mudança de ambiente do ciclo dia-noite provocado pela rotação da Terra (Allada & Bass, 2021; Chellappa et al., 2019; Koronowski & Sassone-Corsi, 2021).

Assim sendo, a designação de "ritmo circadiano" deriva do latim, tem um significado de "perto de um dia", visto que "*circa*" significa "aproximadamente" e "*dies*" significa "dia" (Huang, 2018; Senesi et al., 2022; Walker et al., 2020).

Acredita-se que há mais de três biliões e meio (3.500.000.000) de anos, microorganismos, mais especificamente as cianobactérias, tinham o seu ritmo endógeno influenciado por relógios biológicos (Deng, 2018; Shafi & Knudsen, 2019). Verificou-se, posteriormente, que todas as formas de vida abrigam um oscilador molecular cronometrado (designado habitualmente pelo termo de "relógio") (Koronowski & Sassone-Corsi, 2021). A evolução destes relógios coincidiu com a grande expansão de oxigénio que surgiu há três biliões (3.000.000.000) de anos, por isso, acredita-se na possível associação dos processos circadianos, com a respiração oxigenada (Allada & Bass, 2021).

Nos procariotas, a manutenção do ritmo é uma tarefa para uma única célula diretamente exposta ao ambiente, por isso, a sincronização dos processos intracelulares com o tempo geofísico, também conhecida como *entrainment*, é alcançada diretamente. Para organismos multicelulares complexos e com diversos sistemas de regulação, uma coordenação do tempo deve existir para assegurar as suas funções no momento adequado (Allada & Bass, 2021; Sun & Chen, 2021).

Atualmente, sabe-se que todos os humanos possuem um ritmo designado de "circadiano", que permite coordenar os diversos processos a níveis biológicos, metabólicos e comportamentais num ciclo de vinte e cinco (25) horas. No entanto, visto que o relógio endógeno do ciclo fisiológico humano ocorre num período de vinte e quatro (24) horas, o ritmo circadiano necessita de reajustes diários de modo a se justapor com o ciclo inerente ao meio ambiente. Na verdade, todas as funções fisiológicas e psicológicas variam em periodicidade (Montaruli et al., 2021; Senesi et al., 2022). Ver figura 1.

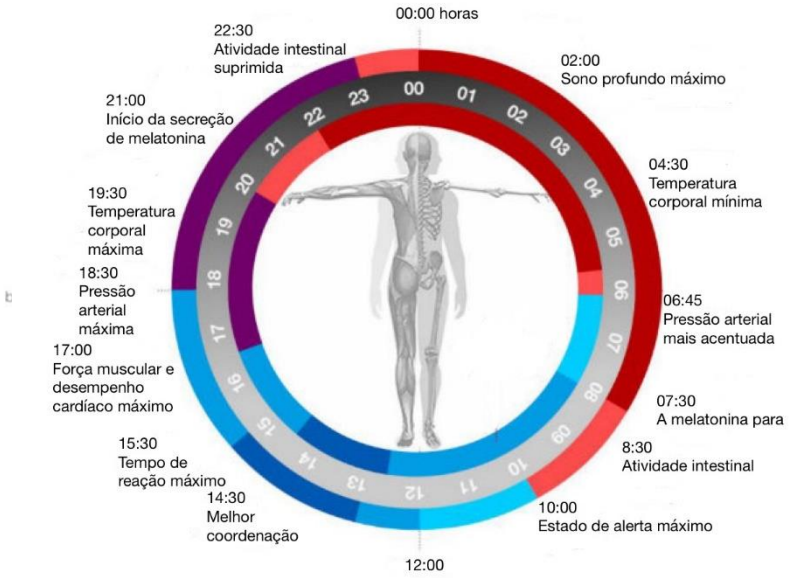

Figura 1. A periodicidade de 24 horas nos ciclos de sono e vigília, na temperatura corporal, na secreção hormonal. Na pressão sanguínea, na regeneração celular, no metabolismo e o comportamento no humano. Adaptado de (Munro, 2018)

Ao longo do tempo, a translação da lua abrandou a rotação da Terra, até este período ser de vinte e quatro horas, como conhecemos atualmente. As espécies, incluindo mamíferos, foram-se adaptando a este ciclo (Koronowski & Sassone-Corsi, 2021).

Foi através das importantes descobertas sobre os mecanismos moleculares que controlam os relógios e consequentemente os ritmos circadianos que, em 2017, três cientistas (Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young) obtiveram o Prémio Nobel da Fisiologia e da Medicina. Foi confirmado mais tarde, que os ritmos circadianos são endógenos e, portanto, codificados geneticamente (Koronowski & Sassone-Corsi, 2021).

Estas descobertas foram determinantes e cruciais para a compreensão do importante papel que os ritmos circadianos têm nos humanos não só na saúde, quando sincronizados, mas também em diversas patologias como, nas doenças cardiovasculares, psiquiátricas e neurodegenerativas, doenças inflamatórias, doenças infeciosas, doenças metabólicas e oncológicas, quando dessincronizados (Allada & Bass, 2021; Crnko et al., 2019; Koronowski & Sassone-Corsi, 2021; van Dalfsen & Markus, 2018).

O ritmo circadiano tem um papel fundamental na manutenção das funções fisiológicas, sendo que consegue coordenar processos vitais a níveis biológicos, como metabólicos e comportamentais, tais como o ciclo de padrões sono-vigília, a temperatura corporal, o metabolismo, o sistema endócrino, na regulação de funções dos órgãos, como

o caso da respiração e pressão sanguínea. Este pode também ser influenciado pelos fatores genéticos de cada indivíduo, assim como a consequência da exposição a fatores ambientais (como a exposição à luz, interação social, horários de refeições, horários laborais) (Allada & Bass, 2021; Logan & McClung, 2019; Queiroz et al., 2020; Sun & Chen, 2021; Walker et al., 2020).

Os relógios estão presentes em quase todos os tecidos do corpo (figura 2), compondo uma rede que antecipa as diferentes condições ambientais diárias (Allada & Bass, 2021; Koronowski & Sassone-Corsi, 2021).

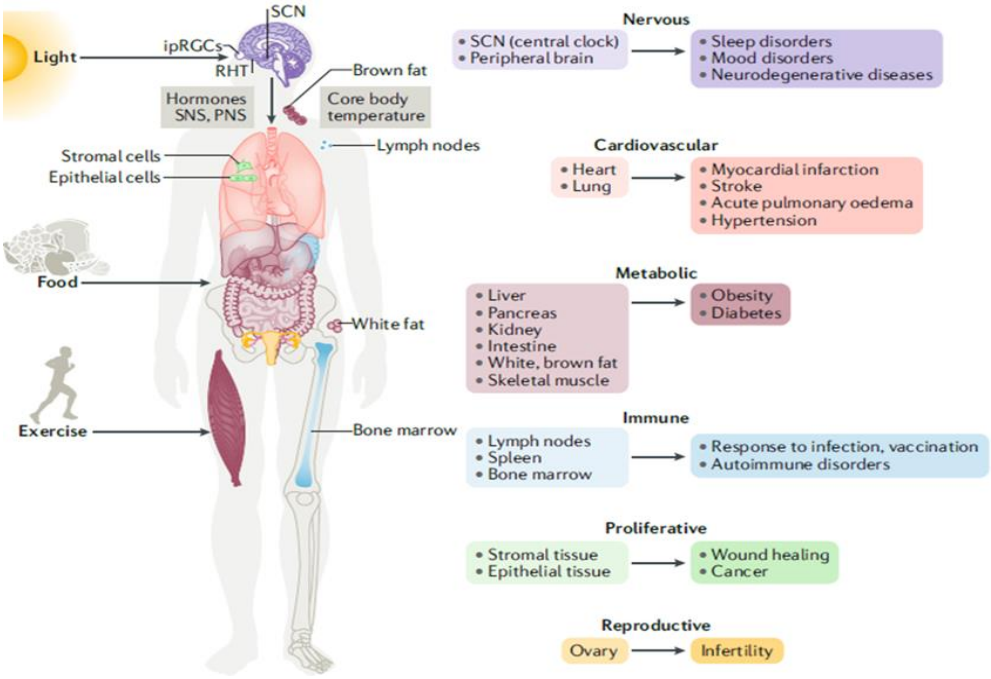

Figura 2. Relógios biológicos e patologias associadas à sua dessincronização (Patke et al., 2020)

Esta capacidade intrínseca, de antecipação, revela que os organismos não se limitam apenas a reagir aos sinais ambientais cronometrados, mas permite também que se preparem para as variabilidades da vida diária (refeições, atividade física, sono, etc…) que acontecem nos ciclos dia/noite, alinhando assim, as funções biológicas mantendo a homeostasia apesar da influência de estímulos externos, também chamados, em alemão, de *Zeitgebers*, ou em inglês, *time givers* (Crnko et al., 2019; Deng, 2018; Ruan et al., 2021; Sun & Chen, 2021). (Ver figura 2).

Foi demonstrado que essa antecipação seletiva inclui a eficiência energética, a separação temporal dos processos anabólicos e catabólicos e a coordenação de eventos celulares reparadores e destrutivos (Koronowski & Sassone-Corsi, 2021)

Um exemplo da importância dos ritmos é a interação das horas de sono e a regulação da energia através do metabolismo por via de um período circadiano, sendo que a produção e armazenamento dessa energia é vital para a manutenção das atividades metabólicas. São exemplos, a taxa metabólica basal, a atividade física e a produção de calor nos processos digestivos (Serin & Acar Tek, 2019).

3. Mecanismos moleculares envolvidos

Nos mamíferos, os ritmos circadianos são regulados por mecanismos moleculares chamados de relógios circadianos (Cox & Takahashi, 2019; Crnko et al., 2019; Jabbur & Johnson, 2022; Koronowski & Sassone-Corsi, 2021; Mukherji et al., 2019).

Evolutivamente, os seres humanos tornaram-se ativos durante o dia e inativos durante a noite. Como tal, desenvolveu-se um sistema circadiano endógeno para garantir que os processos biológicos sejam mais eficientes em momentos propícios. Este intervalo de tempo referente ao "*circadian pacemaker*" dos humanos é cerca de 25 horas (Allada & Bass, 2021; Koronowski & Sassone-Corsi, 2021). No entanto, visto que o relógio endógeno do ciclo fisiológico humano ocorre num período de vinte e quatro (24) horas, o ritmo circadiano necessita de reajustes diários de modo a se justapor com o ciclo do meio ambiente, permitindo assim, uma maior adaptação às variações diárias provocadas pelos ciclos diurno-noturno (Crnko et al., 2019; Dong et al., 2020; Queiroz et al., 2020).

Os relógios circadianos podem ser divididos em relógio central (designando também de *Master clock* ou *Primary clock*) sendo que neste estão envolvidos cerca de 20.000 neurónios, localizados no hipotálamo, nos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) e, em relógios periféricos, (em inglês designados de "*Peripheral clocks*"). Contudo, no sistema nervoso central, existem relógios em outros núcleos hipotalâmicos (hipotálamo dorsomedial, núcleo arqueado, área préoptica, núcleo paraventricular) e outras estruturas como o bulbo olfativo, amígdala, núcleo accumbens, entre outros, coordenados pelo Sistema Nervoso (Crnko et al., 2019; Fagiani et al., 2022; Lotti et al., 2022; Vetter, n.d.). Estes relógios periféricos podem ser controlados através de vários mecanismos como o ciclo sono-vigília, temperatura corporal, cortisol e melatonina, entre outros. Ver figura 3.

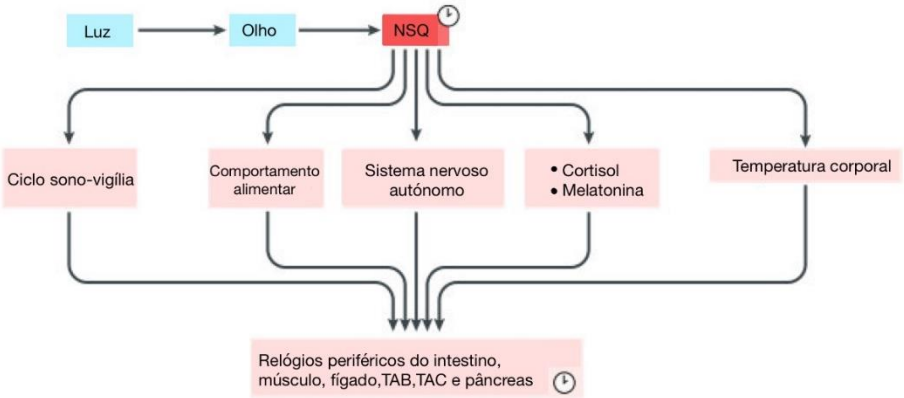

Figura 3. Mecanismos envolvidos no controlo dos relógios periféricos pelo hipotálamo. NSQ: núcleo supraquiasmático; TAB: tecido adiposo branco; TAC: tecido adiposo castanho (Stenvers et al., 2019).

O relógio central sincroniza vários relógios periféricos encontradas na maioria das outras células do corpo. Os relógios circadianos (central e periféricos) são mecanismos intracelulares, que geram oscilações circadianas na expressão genética, num período de aproximadamente vinte e quatro horas, através de um conjunto de proteínas, chamadas de proteínas do relógio, que funcionam por ciclos de feedback de maneira autorregulada (Crnko et al., 2019; Montaruli et al., 2021; Queiroz et al., 2020).

Foi demonstrado que a luz (em função da sua intensidade, duração de exposição comprimento de onda) é codificada pela retina para influenciar o *Master clock*. Para além dos cones e bastonetes da retina envolvidos na informação visual, outro sistema de células ganglionares com melanopsina, regulam o sistema circadiano central com o ciclo luza/escuridão determinado pela rotação da Terra (Allada & Bass, 2021; Cheshmeh Noor et al., 2023; Walker et al., 2020).

Este *Master clock*, sincroniza os relógios periféricos não só através de sinais hormonais (como por exemplo o cortisol e a melatonina), mas também sinais não humorais e neurais (Crnko et al., 2019). (Ver figura 3).

No entanto, a sincronização dos relógios periféricos pode depender da *zeitgebers* não dependentes de luz natural, tal como a luz artificial, o comportamento alimentar, atividade de descanso e atividade física (Allada & Bass, 2021; Crnko et al., 2019; Lanfumey et al., 2013).

Embora a influência via o relógio central é preservada entre os tecidos, a transcrição rítmica de genes controlados pelo relógio é específica de cada tecido. Os relógios periféricos exercem um papel fulcral na expressão circadiana de genes específicos para o desempenho de várias funções fisiológicas. Aproximadamente 10-20% dos genes dentro de cada tecido de mamíferos são regulados pelo relógio circadiano (Crnko et al., 2019; Fagiani et al., 2022; Serin & Acar Tek, 2019).

O ciclo de feedback principal, envolve diversas moléculas como o "*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*" (ARNTL; também conhecida como BMAL1-9), "*circadian locomotor output cycles proteín kaput*" (CLOCK), "*cp-tochrome 1 and 2*" (CRY1 e CRY2, respetivamente) e "*period circadian proteín homologue 1, 2 and 3*" (PER1, PER2 e PER3, respetivamente) (Crnko et al., 2019) (Ver tabela 1).

Tabela 1. Genes do ritmo circadiano e a sua respetiva função (**Serin et al, 2019**)

Gene	Função no ritmo circadiano
PER 1	interação de PER/CRY; Inibição do CLOCK/BMAL1
PER 2	Interação PER/CRY; Inibição do CLOCK/BMAL1
PER 3	Interação com PER/CRY
CRY 1	Interação com PERs ; Inibição CLOCK/BMAL1
CRY 2	Interação com PERs ; Inibição CLOCK/BMAL1
TIM	Dimerização com PER
CLOCK	Fator de transcripção
BMAL 1	Fator de transcripção

Existem também componentes adicionais como o "*tyrosine-proteín kinase transmenbrane receptor*" (ROR1 e ROR2, respetivamente) e "*ReV-erbAα*" (também conhecido por NR1D1), sendo que estes formam ciclos de *feedback* secundários (Crnko et al., 2019).

Remetendo para o mecanismo do ritmo circadiano, no início de um ciclo de vinte e quatro (24) horas, as proteínas *bmal*1 e *clock* formam um complexo (heterodímero) que é o *bmal1-clock*. Os heterodímeros *bmal1-clock* ligam-se aos elementos da *box elements* (E-box) de vários "*gene clocks*", incluindo PRE e CRY, ativando a sua transcrição e tradução (*feedback* positivo) (Crnko et al., 2019). Ver figura 4.

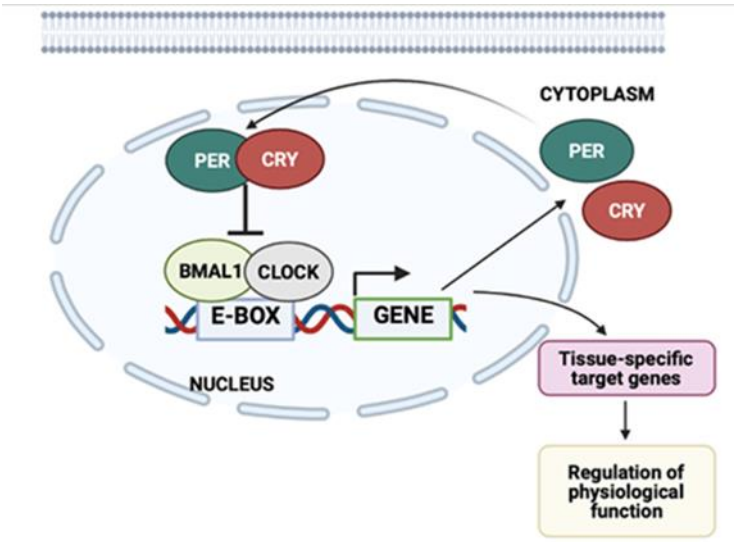

Figura 4. Mecanismos moleculares implicados na transcrição, tradução ou repressão dos genes relógios (**Costello et al, 2021**)

Em suma, nos mamíferos com atividade diurna, estes processos implicam que durante a escuridão, ocorre a ativação da transcrição dos genes-relógio PER 1, PER 2,

PER 3, CRY 1, CRY 2, Rev-Erbα desencadeada pela heterodimerização dos produtos dos genes CLOCK e BMAL 1, e que no início da manhã, haja a sua supressão pelas proteínas nucleares PER e CRY (Smolensky et al., 2017).

Estes complexos *feedbacks* autorregulatórios de transcrição e de tradução, resultando em uma expressão rítmica de genes controlados pelo relógio, levam a oscilações na síntese proteica e na função da célula (Crnko et al., 2019).

Esta ritmicidade endógena foi confirmada, em estudos, em que se mantiveram humanos colocados em escuridão constante, e, desprovidos de influências ambientais (Koronowski & Sassone-Corsi, 2021).

Contudo, o ritmo de cada célula pode ser influenciado por fatores neurais, hormonais e não hormonais importantes para vários ciclos circadianos em diversas vias periféricas. (Allada & Bass, 2021; Copertaro & Bracci, n.d.).

4. Avaliação do ritmo circadiano

O ritmo é algo que pode ser estudado através de três (3) parâmetros, sendo estes a acrofase, a amplitude e a estatística de estimativa do ritmo médio (em inglês denominado como *Midline Estimating Statistic of Rhythm*; MESOR) (Komarzynski et al., 2019; Montaruli et al., 2021).

Mais concretamente, a acrofase é uma medida de tempo que se refere ao ângulo de fase correspondente ao valor máximo do parâmetro rítmico estudado. No caso da amplitude, esta é a medida de metade da extensão da mudança rítmica, ou seja, é a diferença entre MESOR e o pico da forma sinusoidal do ritmo circadiano (Crnko et al., 2019; Montaruli et al., 2021).

5. Hormonas implicadas

As hormonas, como a melatonina e o cortisol, participam na comunicação entre o relógio central e os osciladores periféricos (ver figura 3). O cortisol é, uma hormona envolvida no controlo de processos metabólicos no organismo e na regulação do stress. Já a melatonina, é uma hormona importante para a sincronização circadiana e em consequência na regulação de vários processos biológicos e metabólicos. Esta hormona é efetiva no biorritmo humano sendo que o seu papel principal é manter o relógio biológico ajustado ao ritmo do próprio organismo (Allada & Bass, 2021; Chawla et al., 2021; Serin & Acar Tek, 2019).

Podemos, assim, considerar que existe um processo de feedback positivo realizado por essas hormonas. Não obstante, em simultâneo ocorre feedback negativo para complementar um ciclo ritmado de vinte e quatro (24) horas. Esse segundo feedback ocorre através da transcrição de uma grande parte do genoma, através de elementos do relógio central como o BMAL1 e o CLOCK, que tanto mantém o relógio ativo ao ligarem-se às E-boxes, como executam variações a nível de funções corporais (Crnko et al., 2019).

5.1. Melatonina

A avaliação do ritmo pode ser realizada através da análise dos níveis de melatonina. A melatonina é uma hormona sintetizada pela glândula pineal localizada atrás do 3º ventrículo, cujo secreção aumenta, durante a noite por volta das duas (2) e quatro (4) horas da manhã. É inibida pela luz e exclusivamente secretada na escuridão, tanto em espécies diurnas como as noturnas (por isso é também conhecida como hormona da escuridão) (Cho et al., 2021; Copertaro & Bracci, n.d.; Posadzki et al., 2018; Stenvers et al., 2019; Tähkämö et al., 2019).

A sua produção está sob controlo do SNQ do hipotálamo, que recebe informação da luz via retina (Bonmati-Carrion et al., 2014; Costello & Gumz, 2021; Fishbein et al., 2021; Komarzynski et al., 2019) .O SNQ envia informação ao núcleo paraventricular, pelo sistema simpático que controla a glândula pineal. A concentração plasmática atinge um pico nocturno, que pode ser trinta (30) vezes maior que os valores diurnos (Montaruli et al., 2021).

Assim sendo, o ritmo circadiano da melatonina está intimamente sincronizado com as horas regulares de sono. Quando ocorre a dessincronização entre o relógio circadiano interno e as condições ambientais luz-escuridão, é consequentemente gerada uma libertação inadequada de melatonina e ao distúrbio do sono (Montaruli et al., 2021).

A melatonina possui propriedades cronobióticas, por isso, durante a manutenção do ritmo circadiano, a melatonina é considerada um marcador biológico associado ao envelhecimento bem-sucedido, enquanto o encurtamento desse ritmo pode estar associado ao aparecimento de doenças neurodegenerativas e outras patologias (Ferlazzo et al., 2020; Montaruli et al., 2021).

5.2. Cortisol

O cortisol é um glucocorticoide com função imunossupressora e anti-inflamatória, e, tal como a melatonina, é um marcador circadiano, utilizado para medir as oscilações, através da sua concentração no plasma ou saliva. A sua secreção é dependente do ciclo de luz-escuridão e apresenta uma oscilação circadiana muito marcada, cuja resposta dependente de cada indivíduo (Tripodi et al., 2021; van Dalfsen & Markus, 2018; Zhang et al., 2020).

O cortisol é uma hormona produzida pelo córtex da glândula suprarenal e controlado pelo eixo HPA (*hypothalamus-Pituitary-adenal axis*) sendo este importante na adaptação do metabolismo e no seu ajuste de modo a manter a homeostase em resposta a estímulos endógenos e exógenos (Chawla et al., 2021).

A secreção do cortisol depende da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) libertada pela glândula pituitária anterior, cuja libertação é regulada por um péptido hipotálamico a corticotropina (CRH) (Paragliola et al., 2021; Waldenlind et al., 1987).

Vários processos metabólicos são regulados pelo cortisol, como são exemplo a função cardiovascular, assim como a respiratória, a mobilização de energia essencial para assegurar o funcionamento de diversos tecidos/órgãos, nomeadamente o cérebro e influencia os processos cognitivos (Chawla et al., 2021).

O cortisol é também conhecido como a hormona do stress e, portanto, aumenta sempre quando o organismo reage a situações de “alerta”. Recentemente foi sugerido que o sono pode desempenhar uma função crucial na regulação do stress, sob a via neuro endócrina (Law & Clow, 2020; van Dalfsen & Markus, 2018; Zefferino et al., 2021).

O cortisol atinge o seu pico de concentração plasmática pela manhã, e apresenta uma quantidade mínima por volta da meia-noite. Por volta cerca das duas a três horas da manhã a sua produção volta a aumentar (Zefferino et al., 2021).

6. Cronotipos

O ritmo circadiano nos humanos, que é um fenótipo complexo derivado de múltiplos fatores genéticos, molda o cronotipo, sendo que este representa a preferência inata do corpo para timings de vigília e sono durante um período de vinte e quatro horas (Lotti et al., 2022; Montaruli et al., 2021).

Existem assim três cronotipos diferentes, sendo estes denominados de "matutinos" (em inglês de *morning-types* ou *M-types*), tendo estes uma preferência por acordar cedo e apresentam um pico intelectual matinal, os "vespertinos" (ou também designados em inglês de *evening-types* ou *E-types*) onde é durante o período da noite onde existe o aumento da produtividade destes indivíduos, e, por último, nos indivíduos em que o seu ritmo circadiano não manifesta qualquer preferência, são categorizados como "nenhum tipo" (ou *"Neutral-types"/"N-types"),* pois têm características intermédias das *M-types* e das *E-types* (Lotti et al., 2022; Montaruli et al., 2021; Senesi et al., 2022).

É de realçar que foi identificada uma maior prevalência na perturbação do sistema circadiano no cronotipo vespertinos, assim como uma significativa correlação deste com o aumento de risco para doenças metabólicas, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e depressão. Estes relatos enunciam a importância de manter um horário de atividade concomitante com a iluminação, principalmente a natural, proveniente do sol (Bonmati-Carrion et al., 2014; Lotti et al., 2022)

7. Desregulação do ritmo

A associação entre alterações no ritmo circadiano e o surgimento de diversas doenças destaca a relevância crucial da função corporal rítmica na manutenção da saúde. Vários estudos mostraram que a desregulação circadiana está interligada com um aumento da taxa de mortalidade, assim como o aumento de risco de várias doenças, entre as quais as cardiovasculares (Lin et al., 2023; Montaruli et al., 2021).

Nesta revisão narrativa pretende-se realçar o efeito prejudicial que ocorre quando existe uma dessincronização e desregulação dos relógios moleculares celulares, presentes em várias células do organismo. Neste caso em específico, considerando os diversos tipos de células cardíacas, células endoteliais, formação de trombos, foi demonstrado que a pressão arterial e a frequência cardíaca são dependentes de ritmo circadiano (Crnko et al., 2019).

A perturbação circadiana (*jetlat,* trabalho por turnos, o envelhecimento) pode originar-se de variados elementos, incluindo a modificação do relógio central através do ambiente, reprogramação de comportamentos ou modificações genéticas em genes circadianos. Existe assim uma alteração advinda dessas mudanças, podendo existir uma interferência na atividade dos relógios circadianos moleculares periféricos. Os genes do relógio ao serem desregulados, podem estar associados a uma deterioração da saúde desses indivíduos (Lin et al., 2023).

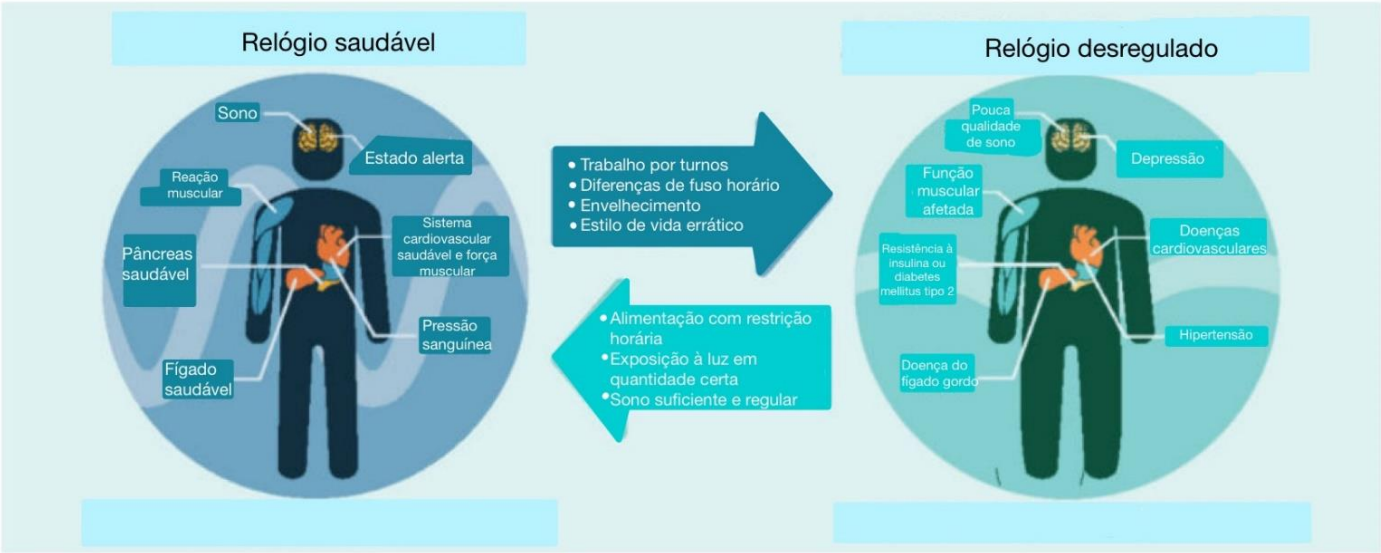

Figura 5. Diferenças quando o relógio circadiano é desregulado. Adaptado de **(Manoogian et al, 2017)**

Ao existir uma dessincronização do ritmo circadiano, ocorre uma perturbação das funções fisiológicas que pode levar a um aumento de incidência de patofisiologia de

doenças cardiometabólicas. Verificou-se também que muitas dessas doenças atingem o seu pico de incidência num certo período do dia (Costello & Gumz, 2021; Crnko et al., 2019; Senesi et al., 2022).

Foi demonstrado que a dessincronização dos relógios moleculares está associada ao desenvolvimento de aterosclerose, alteração da ritmicidade da pressão sanguínea, e de uma diminuição da produção de hormonas vasoativas e neurotransmissores. O aumento matinal da pressão sanguínea pode ser um preceito de doenças cardiovasculares (DCV), sendo que 70% dos acidentes vasculares e cerebrais ocorrem mais frequentemente no período entre as 07:00 e as 09:00 horas do que noutros horários (Crnko et al., 2019; Zuo et al., 2019).

8. Células cardíacas

Durante o desenvolvimento, a diferenciação das células cardíacas e a expressão rítmica dos chamados genes relógio (em inglês designado por “clock genes”) ocorrem simultaneamente, embora a oscilação não esteja presente em ante-mão nas células-estaminais embrionárias. Os genes principais BMAL1, PER2 e CLOCK aumentam gradualmente os seus níveis de expressão genética das células embrionárias e mantem-se em células cardiovasculares adultas e envelhecidas (Crnko et al., 2019)

9. Pressão arterial

Na espécie humana, a pressão arterial manifesta uma oscilação circadiana, caracterizada por uma redução durante o período noturno e um pico máximo no final da manhã. Foi evidenciado que indivíduos que desempenham atividades laborais em turnos, apresentam uma dessincronização do ritmo circadiano, o que consequentemente provoca um aumento significativo tanto na pressão arterial sistólica, assim como na pressão arterial diastólica (Douma & Gumz, 2018; Kwon et al., 2020).

A pressão arterial que é a medida da força que o sangue exerce sobre as paredes das artérias depende do debito cardíaco e da resistência periférica total (RPT). É regulada por diversos sistemas incluindo o sistema nervoso autónomo (simpático e parassimpático) a regular o coração e o sistema circulatório, sistema nervoso central, os rins, o coração, e o sistema imunitário (Delorey, 2021; Guyton, n.d.)

Quando a pressão arterial atinge níveis elevados, existe, em grande parte das pessoas, uma correlação desse pico com o desenvolvimento de DCV, assim como um aumento significativo na mortalidade precoce. Contudo, estudos epidemiológicos observacionais revelaram uma associação robusta, independente e linear entre os níveis de pressão arterial (PA) e o risco de DCV, sem impor qualquer restrição do valor da PA (Kanki et al., 2023; Mills et al., 2020).

Existe uma diversidade de ritmos circadianos dependente do sistema nervoso, endócrino, endotelial, renal, entre outros, que pode influenciar a PA. O sono foi demonstrado um determinante endógeno relevante da variação da pressão arterial (Smolensky et al., 2017).

10. Ritmo circadiano e Doenças Cardiovasculares

Vários estudos sugerem que o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) está associado à estabilidade do ciclo sono-vigília, relativamente à duração e qualidade do sono, assim como o *sleep-disordered breathing* (Makarem et al., 2020).

Existem diversos neurotransmissores relacionados com o ciclo sono-vigilia, tais como a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), GABA, orexina, melatonina, galanina, noradrenalina e histamina (Halson et al., 2020).

Durante o sono e através da sensibilidade baroreflexa e a diminuição da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) sucede uma diminuição de cerca de 10 a 20 % da pressão arterial. Este fenómeno é descrito como "*nocturnal BP dipping*". Caso a redução seja menos de 10%, esta caracteriza-se como "*non-dipping*". Se em vez de ocorrer uma diminuição da PA, seja um aumento, designa-se de "*reverse dipper*". No caso de "*non-dipping*" é possível prever uma probabilidade superior na ocorrência de doenças crónicas como diabetes *mellitus*, assim como outras doenças crónicas como é o caso da doença renal crónica e hipertensão, devido a um aumento acelerado do declínio da função renal (Boos et al., 2021; Ivy et al., 2016; Kleiber et al., 2023).

Durante o ciclo sono/vigília, existem alteração da atividade dos neurónios colinérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos, glutamatérgicos, orexigénicos mas também de hormonas como a melatonina, arginina vasopressina (AVP), péptido vasoativo intestinal (VIP), somatotropina (SIH), insulina e hormonas esteróides, da hormona libertadora de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH), hormona libertadora da tirotropina (TRH), opioides endógenos, e as prostaglandinas E2, cujo produção pode ser aumentada ou diminuída em função da hora do ciclo que poderão ter impacto nos mecanismos reguladores da pressão arterial (Smolensky et al., 2017).

As flutuações da quantidade de água presente nos organismos, também influenciam a saúde e o desempenho, tanto num estado agudo, como a longo prazo, como é o exemplo da tensão arterial e termorregulação, desempenho cognitivo e físico, e aumento do risco de desenvolvimento de doenças, como por exemplo as cardiovasculares, metabólicas e renais (Bechke et al., 2022).

10.1. O sono

O sono é um processo vital para os humanos e tem um impacto tanto a nível psicológico como fisiológico. Através da polisonnografia (PSG) é possível detetar a

"*sleep architecture*" de cada indivíduo. As fases que são identificadas durante o estado do sono caracterizam-se por N1, N2, N3 e movimento rápido dos olhos (em inglês, *rapid-eye-movement* ou REM) (Baker et al., 2019; Halson et al., 2020; Kleiber et al., 2023; Radha et al., 2019). Sem passar por todas estas fases, o organismo não consegue alcançar a homeostase (Dijk & Archer, 2009).

O sono pode ter um impacto substancial nas medições da PA. Caso exista distúrbios do sono como despertares frequentes ou sono fragmentado, o organismo pode não passar pelas diferentes fases que necessita. Porém, mesmo quando o sono passa por todas as fases, a PA pode ter viés, como é no caso de quando o indivíduo prolonga o tempo em que passa pela fase N1 (considerada a fase mais leve do sono), pois, caso seja essa a situação, a PA decresce mais pronunciadamente do que deveria (Kleiber et al., 2023).

É necessário considerar uma abrangência de factores visto que não só a perturbação do sono como também a qualidade e o tempo de cada fase do sono acabam por ter impacto na saúde (Kanki et al., 2023).

10.2. Factores que alteram a PA

Estas alterações da PA podem ser explicadas por diversos fatores:

10.2.1. Volume de sangue

O declínio noturno da PA pode ser utilizado para prever a ocorrência de eventos cardiovasculares (Ivy et al., 2016; Kleiber et al., 2023) e é, em parte, consequência da redistribuição do volume sanguíneo que ocorre em associação com a descida da temperatura central (temperatura da cavidade craniana, torácica e abdominal) necessária para desencadear o sono. Existe uma redução da atividade do sistema simpático e uma vasodilatação periférica em 30 e 40% imediatamente antes do início do sono e até 80% durante o sono em pessoas normotensas que favorecendo a perda de calor. A melatonina tem um papel crucial nesta regulação (Smolensky et al., 2017).

10.2.2. Atividade do Sistema Nervoso Autónomo

O nervo vago (nervo craniano X) diminui a frequência cardíaca. Ao contrário o sistema nervoso simpático aumenta a frequência e a RPT influenciando o valor da pressão arterial. Durante as fases do sono, o tónus vagal predomina e a pressão sistólica e diastólica são mais baixas.

10.2.3. Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona

Este sistema regula o sódio e a água no organismo, por um ciclo de 24 horas,(Ma et al., 2010; Smolensky et al., 2017)

10.2.4. Outros

A diminuição da atividade do músculo liso do endotélio e o relaxamento diastólico excessivo, estão associados a envelhecimento cardiovascular (Pourbagher-Shahri et al., 2021).

Verificou-se que os ritmos do sistema HPA, VIP e renal podiam ter influência na regulação da pressão arterial (Smolensky et al., 2017).

10.3. Medição da PA durante o sono

A PA segue um padrão circadiano. Durante o sono, a PA diminui, e previamente antes do desperta, esta aumenta significativamente, no entanto são necessários mais estudos, com a inclusão de uma avaliação do estado de saúde dos indivíduos, para se perceber a ligação da variação da PA com as DCV (Kwon et al., 2020).

11. Aplicação na terapia (cronoterapia)

Existem várias evidências que indicam que ao sincronizar a administração de medicamentos com o ritmo fisiológico endógeno, pode ser um recurso para a otimização da terapêutica farmacológica, assim como aqueles que ressincronizam os ritmos circadianos. O termo "cronoterapia" significa geralmente à monitorização temporal das administrações de cada medicamento, com fim a maximizar o índice terapêutico (Allada & Bass, 2021; Ruan et al., 2021; Sun & Chen, 2021).

Preferencialmente, são utilizados regimes terapêuticos uni-diários (sendo que quando estes são apenas um medicamento, têm o nome de monoterapia; no caso de serem vários medicamentos, designam-se assim por politerapia) para uma maior adesão da terapia e consequentemente mantém a eficácia pretendida (Bowles et al., 2018).

Como referido precedentemente, existem vários parâmetros cardiovasculares a apresentar ritmos circadianos, como o seu período, a fase e a amplitude. No entanto problemas de saúde podem levar a uma perturbação crónica do ritmo circadiano, incluindo o sono-vigília e perturbações do metabolismo e aumento acrescido de doenças cardiovasculares (Ruan et al., 2021).

No caso da terapia para a hipertensão, foi comprovado, ao fim de um follow-up de cinco (5) a seis (6) anos, que em indivíduos com hipertensão persistente (com controlo relativo da pressão sanguínea e a serem administrados diariamente três (3) ou mais medicamentos anti-hipertensivos) tiveram menos risco de eventos cardiovasculares e uma redução na mortalidade quando tomavam os medicamentos anti-hipertensivos de noite, comparativamente quando tomavam de manhã (Bwles et al., 2018; Costello & Gumz, 2021)

11.1. Fármacos para a função cardíaca

Os eventos trombóticos, isquémicos, hemorrágicos e arrítmicos são mais frequentes no horário matinal comparativamente com o resto do dia, o que sugere que tenha a ver com o facto dos ritmos endógenos também serem acima dos valores médios nesta altura. Vários estudos relatam que a efetividade da medicação de ação prolongada para a hipertensão, com o fim de reduzir a PA, oscila de acordo com a hora circadiana em que esta é administrada (Smolensky et al., 2017).

Foi descrito que 40% dos doentes com hipertensão essencial (sem causas conhecidas) são non-dippers, por isso, nestes indivíduos a pressão arterial não desce durante a noite (Ruan et al., 2021).

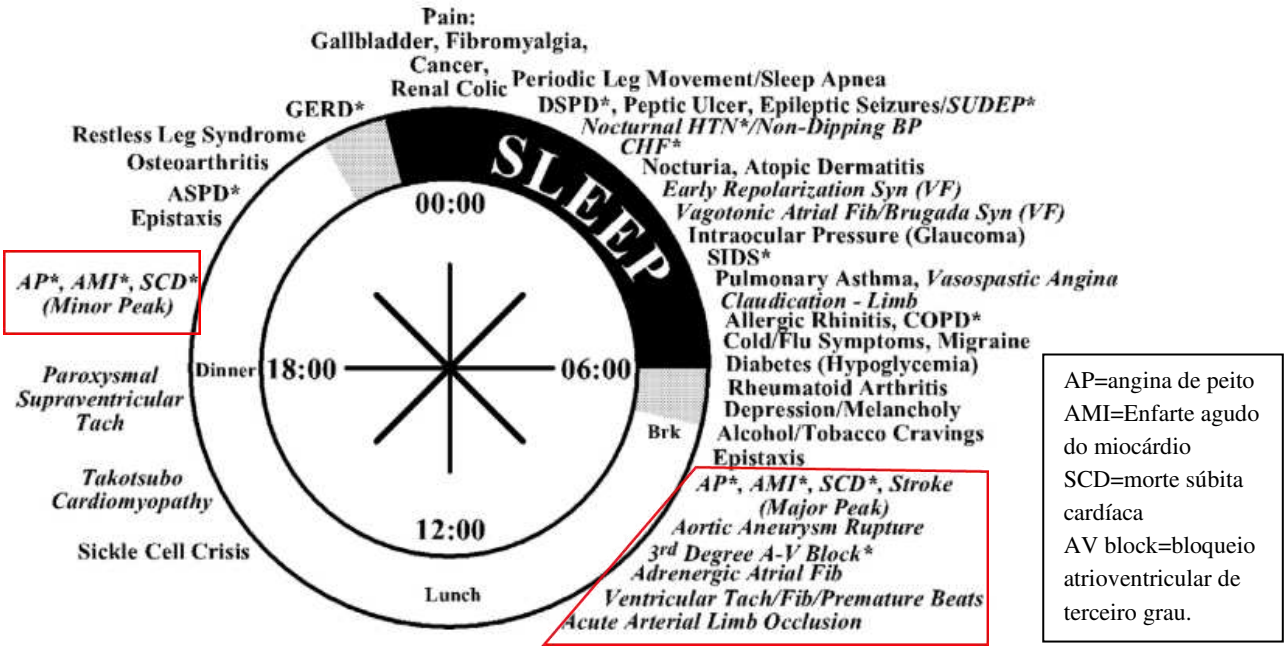

Figura 6. Doenças consoante a hora do dia (Smolensky et al., 2021)

11.1.1. Antagonistas do Recetor da Angiotensina (ARA) e inibidores da Enzima da Conversão da Angiotensina (iECA)

Após a realização de estudos em classes de antagonistas de recetores de angiotensina (ARAs) como o Telmisartan e o Olmesartan, foi possível analisar que o primeiro (Telmisartan), com um tempo de semi-vida longo (cerca de vinte e quatro horas), ao ser administrado em horas noturnas, prolonga o sono noturno e promove uma maior diminuição da pressão sanguínea comparativamente a quando é administrado noutro horário. Esta reação do organismo acaba consequentemente por ser benéfica. Relativamente ao segundo (Olmesartan), que tem um tempo de semi-vida menor (cerca de treze (13) horas), foi reportado ter os mesmos benefícios em termos de efeito que o medicamento mencionado anteriormente, qualquer que seja hora da administração (Bowles et al., 2018).

11.1.2. Diuréticos

Existem estudos que já indicam uma correlação entre a variação do padrão diurno-noturno da pressão arterial e a excreção renal de sódio (Ivy et al., 2016).

Patologias como a insuficiência cardíaca aguda e crónica, resultam no desequilíbrio de líquidos e excesso de volume intra e extravascular, sendo que os pacientes agudos, necessitam em algum momento da doença, de uma intervenção de emergência pelos profissionais de saúde (Dohi et al., 2013; Koell et al., 2017).

Existem várias classes de diuréticos com o objetivo final de regular do volume de sangue, tais como os diuréticos da ansa (sendo estes os mais potentes), os diuréticos tiazídicos, entre outros (Dohi et al., 2013).

Estes bloqueiam o transportador luminal Na-K-2Cl e são as terapêuticas que se utilizam em primeira linha para o controlo sintomático correlacionado com a sobrecarga do volume (Dohi et al., 2013).

Os diuréticos tiazídicos inibem o transporte do cloro e sódio no túbulo distal e podem ser administrados concomitantemente com os diuréticos da ansa, e podem assim realizar um bloqueio da reabsorção de sódio (Dohi et al., 2013).

No entanto, os fármacos diuréticos podem ser combinados com outras classes, como é o caso do Valsartan (da classe ARA), que, quando combinado com hidroclorotiazida, e se administrado no período nocturno, tem uma maior efetividade no controlo da PA durante o sono, em comparação do que se for administrado no período diurno. Posteriormente, também foi sugerido a utilização de diuréticos tiazidicos ou "*thiazide-like*" com uma semi-vida longa em preferência aos de semi-vida curta, sendo que os primeiros têm melhores resultados quanto ao controlo da pressão arterial num intervalo de vinte e quatro (24) horas (Ivy et al., 2016).

11.1.3. Beta-bloqueadores

Os recetores β-adrenérgicos das catecolaminas como a adrenalina e noradrenalina constituem um alvo para o controlo da PA. O mecanismo de ação destes fármacos, é precisamente atuar como antagonista dos recetores beta-adrenérgicos. Estes fármacos influenciam a frequência cardíaca (diminuindo a) e o músculo liso dos vasos. Consequentemente existe uma diminuição da PA, assim como uma taxa menor de

desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos, em doentes pós-enfarte do miocárdio, como nos doentes com insuficiência cardíaca (Shahin et al., 2019).

Contudo, estes fármacos, mostram uma resposta interindividual muito diferente quanto à variabilidade da frequência cardíaca. Sendo assim, é sugerido que existe uma percentagem significativa de pacientes medicados com beta-bloqueadores que não atingem uma cardioproteção considerada suficiente (Shahin et al., 2019).

11.1.4. Bloqueadores de canais de cálcio (BCC)

A Nifedipina e a Amlodipina (sendo ambos da família dos BCC dihidropiridina com longa duração de ação) quando administrado no período noturno existe uma redução na pressão arterial (Xie et al., 2021).

11.2. Outros medicamentos frequentemente utilizados em indivíduos com DCV

11.2.1. Estatinas

Um importante fator de risco cardiovascular, é a hipercolesterolemia. Para o controlo dessa patologia, são utilizadas estatinas, fármacos potentes ao inibir a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase. Controlam assim de uma forma eficaz o nível do colesterol sérico. O risco cardiovascular sofre uma redução proporcional de um quinto (1/5) por redução de 1mmol de LDL-C sérico, em comparação com um indivíduo em pré-tratamento (Kai Hen et al., n.d.).

Foi evidenciado que a Sinvastatina quando administrada antes de dormir, reduz significativamente o LDL-C e de colesterol total, comparativamente quando esta é administrada noutro horário (Kai Hen et al., n.d.).

11.2.2. Anticoagulantes e antiplaquetários

Em vários componentes plasmáticos relacionados com a coagulação e envolvidos na homeostasia, foram encontradas variações circadianas, sendo exemplos, picos matinais de adesão plaquetária, concentrações de fibrinogénio e factores de coagulação (VII,VIII e IX). Em contra-partida, não existem muitos dados em relação ao momento da toma de medicamentos da classe dos anticoagulantes, assim como da classe dos antiplaquetários (De Giorgi et al., 2013a).

Sendo o Índice Internacional Normalizado (INR) a medida utilizada para a monitorização de hemorragia *versus* coagulação, esta medida referenciada e padronizada pela OMS, que deriva do tempo da protrombina é importante para saber se a terapêutica

necessita de ser ajustada, e assim, auxilia os profissionais de saúde a ajustar as dosagens, doses, intervalo de tempo e, neste caso que pretendemos demonstrar, a hora do dia a que esta decorre (Shikdar et al., 2023).

11.2.3. Heparina

Foi constatado que a heparina anticoagulante fisiológico, atinge o seu efeito máximo durante a noite, e o mínimo de durante a manhã.

Sendo que a administração exógena varia de 2 ou mais vezes por dia (excluindo quando é administrada em modo de profilaxia de pré-operatório) e sendo que os estudos são escassos, não é muito fácil escolher uma hora preferencial para a sua administração (Infarmed, n.d.; De Giorgi et al., 2013). Quando administrado em pré-operatório o período descrito é que de 2 a 6 horas antes da intervenção, logo, esse momento é o único possível para realizar uma escolha preferencial (Infarmed, n.d.).

11.2.4. Varfarina

Houve uma otimização do efeito terapêutico, entre as 4h e 8h da manhã, quando este medicamento foi administrado às 18h. Quando este foi administrado entre as 7h e as 9h da manhã, não houve qualquer pico de efeito terapêutico (De Giorgi et al., 2013b).

11.2.5. Aspirina

Em estudos de cronoterapia, foi evidenciado que a administração de aspirina em doses baixas ao deitar, em vez de ser administrada ao acordar, pode aprimorar a inibição plaquetária durante o período da manhã (Buurma et al., 2019).

12. Conclusão

Estudos indicam que a alteração de um medicamento que seja anti-hipertensivo para a hora noturna, exceto os medicamentos diuréticos, resultam numa melhoria significativa da diminuição da pressão sanguínea num período de 24h, e restaura a fisiologia do “dipping” com reduções significativas na mortalidade, tanto derivado de eventos cardiovasculares como mortes cardiovasculares (Ileri et al., 2023).

Futuramente, deveriam existir ensaios clínicos que façam uma avaliação dos ritmos circadianos dos pacientes, assim como a duração do sono para posteriormente ser possível identificar qual a interação dos padrões do sono, assim como da PA. Só assim é possível consequentemente identificar quais as intervenções mais pertinentes, que consequentemente irá melhorar a saúde cardiovascular (Makarem et al., 2020).

No entanto, permanece o desafio de aplicar estes conhecimentos na prática da medicina clínica e nas terapêuticas. Explorar o conhecimento dos relógios moleculares num contexto de doença específica poderá um dia conduzir a diagnósticos "temporal" mais preciso e ajudar à gerir melhor as doenças.

Só o tempo o dirá.

13. Bibliografia

Allada, R., & Bass, J. (2021). Circadian Mechanisms in Medicine. *New England Journal of Medicine*, *384*(6), 550–561. https://doi.org/10.1056/NEJMra1802337

Baker, F. C., Forouzanfar, M., Goldstone, A., Claudatos, S. A., Javitz, H., Trinder, J., & De Zambotti, M. (2019). Changes in heart rate and blood pressure during nocturnal hot flashes associated with and without awakenings. *Sleep*, *42*(11). https://doi.org/10.1093/sleep/zsz175

Bechke, E. E., Zaplatosch, M. E., Choi, J. Y., & Adams, W. M. (2022). Utility of an Isotonic Beverage on Hydration Status and Cardiovascular Alterations. *Nutrients*, *14*(6). https://doi.org/10.3390/nu14061286

Bonmati-Carrion, M., Arguelles-Prieto, R., Martinez-Madrid, M., Reiter, R., Hardeland, R., Rol, M., & Madrid, J. (2014). Protecting the Melatonin Rhythm through Circadian Healthy Light Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(12), 23448–23500. https://doi.org/10.3390/ijms151223448

Boos, C. J., Toon, L. T., & Almahdi, H. (2021). The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovascular Disorders*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/s12872-021-01946-2

Bowles, N. P., Thosar, S. S., Herzig, M. X., & Shea, S. A. (2018). Chronotherapy for Hypertension. *Current Hypertension Reports*, *20*(11), 97. https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4

Buurma, M., van Diemen, J. J. K., Thijs, A., Numans, M. E., & Bonten, T. N. (2019). Circadian Rhythm of Cardiovascular Disease: The Potential of Chronotherapy With Aspirin. *Frontiers in Cardiovascular Medicine, 6*. Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00084

Chawla, S., Beretoulis, S., Deere, A., & Radenkovic, D. (2021). The Window Matters: A Systematic Review of Time Restricted Eating Strategies in Relation to Cortisol and Melatonin Secretion. *Nutrients*, *13*(8), 2525. https://doi.org/10.3390/nu13082525

Chellappa, S. L., Vujovic, N., Williams, J. S., & Scheer, F. A. J. L. (2019). Impact of Circadian Disruption on Cardiovascular Function and Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism 30*(10):767–779. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.008

Cheshmeh Noor, M., Revell, V., Saradj, F. M., & Yazdanfar, S.-A. (2023). The impact of wavelength on acute non-visual responses to light: A systematic review, meta-analysis. *Brain Research*, 148470. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148470

Cho, J. H., Bhutani, S., Kim, C. H., & Irwin, M. R. (2021). Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93:245–253. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.034

Copertaro A, Bracci M. (2019) Working against the biological clock: a review for the Occupational Physician. *Industrial Health* 57(5):557-569. doi: 10.2486/indhealth.2018-0173.

Costello, H. M., & Gumz, M. L. (2021). Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension* 78 (5):1185–1196. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14519

Cox, K. H., & Takahashi, J. S. (2019). Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *Journal of Molecular Endocrinology*, *63*(4), R93–R102. https://doi.org/10.1530/JME-19-0153

Crnko, S., Du Pré, B. C., Sluijter, J. P. G., & Van Laake, L. W. (2019). Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews Cardiology*, *16*(7), 437–447. https://doi.org/10.1038/s41569-019-0167-4

De Giorgi, A., Mallozzi Menegatti, A., Fabbian, F., Portaluppi, F., & Manfredini, R. (2013a). Circadian rhythms and medical diseases: Does it matter when drugs are taken? *European Journal of Internal Medicine* 24(8): 698-706 https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.019

Delorey, D. S. (2021). Sympathetic vasoconstriction in skeletal muscle: Modulatory effects of aging, exercise training, and sex. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 46 (12): 1437-47 https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0399

Deng, T. (2018). Biological clocks, some clock-related diseases, and medicinal plants. *PsyCh Journal*, *7*(4), 197–205. https://doi.org/10.1002/pchj.263

Dijk, D. J., & Archer, S. N. (2009). Light, sleep, and circadian rhythms: Together again. *PLoS Biology* 7(6). https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000145

Dohi, K., Watanabe, K., & Ito, M. (2013). Urine osmolality-guided tolvaptan therapy in decompensated heart failure. *Circulation Journal* 77(2): 321-314. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-1535

Dong, D., Yang, D., Lin, L., Wang, S., & Wu, B. (2020). Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochemical Pharmacology*, *178*, 114045. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114045

Douma, L. G., & Gumz, M. L. (2018). Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radical Biology and Medicine* 119:108-114. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024

Fagiani, F., Di Marino, D., Romagnoli, A., Travelli, C., Voltan, D., Mannelli, L. D. C., Racchi, M., Govoni, S., & Lanni, C. (2022). Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7(1):41 https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y

Ferlazzo, N., Andolina, G., Cannata, A., Costanzo, M. G., Rizzo, V., Currò, M., Ientile, R., & Caccamo, D. (2020). Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants*, *9*(11), 1088. https://doi.org/10.3390/antiox9111088

Fishbein, A. B., Knutson, K. L., & Zee, P. C. (2021). Circadian disruption and human health. *Journal of Clinical Investigation* 131(19). https://doi.org/10.1172/JCI148286

Guyton, A. C. (n.d.). *CURRENT TOPICS The Relationship of Cardiac Output and Arterial Pressure Control*. http://ahajournals.org

Halson, S. L., Shaw, G., Versey, N., Miller, D. J., Sargent, C., Roach, G. D., Nyman, L., Carter, J. M., & Baar, K. (2020). Optimisation and validation of a nutritional intervention to enhance sleep quality and quantity. *Nutrients*, *12*(9), 1–13. https://doi.org/10.3390/nu12092579

Huang, R.-C. (2018). The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomedical Journal*, 41(1):5–8. https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.02.003

Ileri, C., Dogan, Z., Ozben, B., Bircan, L., Acet, A., & Sen, T. (2023). The Impact of Timing of Fixed Dose Triple Antihypertensive Combinations on Ambulatory Blood Pressure Monitoring Parameters. *Clinical and Experimental Hypertension*, *45*(1). https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2224941

Infarmed, nd.

Ivy, J. R., Oosthuyzen, W., Peltz, T. S., Howarth, A. R., Hunter, R. W., Dhaun, N., Al-Dujaili, E. A. S., Webb, D. J., Dear, J. W., Flatman, P. W., & Bailey, M. A. (2016). Glucocorticoids induce nondipping blood pressure by activating the thiazide-sensitive cotransporter. *Hypertension*, *67*(5), 1029–1037. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06977

Jabbur, M. L., & Johnson, C. H. (2022). Spectres of Clock Evolution: Past, Present, and Yet to Come. *Frontiers in Physiology*, 12:815847 https://doi.org/10.3389/fphys.2021.815847

Heng WK, Ng YP, Ooi GS, Habshoh J, Nurazlin J, Nor Azah MN, Hasniza H, Noriza W (2019). Comparison of the efficacy and level of adherence for morning versus evening versus before bedtime administration of simvastatin in hypercholesterolemic patients. *The Medical Journal of Malaysia*.74(6):477-482.

Kanki, M., Nath, A. P., Xiang, R., Yiallourou, S., Fuller, P. J., Cole, T. J., Cánovas, R., & Young, M. J. (2023). Poor sleep and shift work associate with increased blood pressure and inflammation in UK Biobank participants. *Nature Communications*, *14*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-023-42758-6

Kleiber, K., Smith, C. J., Beck, S. D., Hege, A., Corgan, M., West, C. A., Hunnicutt, L., & Collier, S. R. (2023). Familiarization with ambulatory sleep and blood pressure monitoring is necessary for representative data collection. *Physiological Reports*, *11*(20). https://doi.org/10.14814/phy2.15843

Koell, B., Zotter-Tufaro, C., Duca, F., Kammerlander, A. A., Aschauer, S., Dalos, D., Antlanger, M., Hecking, M., Säemann, M., Mascherbauer, J., & Bonderman, D. (2017). Fluid status and outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, *230*, 476–481. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.080

Komarzynski, S., Bolborea, M., Huang, Q., Finkenstädt, B., & Lévi, F. (2019). Predictability of individual circadian phase during daily routine for medical applications of circadian clocks. *Journal of clinical investigation insight, 4*(18). https://doi.org/10.1172/jci.insight.130423

Koronowski, K. B., & Sassone-Corsi, P. (2021). Communicating clocks shape circadian homeostasis. *Science* 371(6530) :eabd0951 ,371(6530). https://doi.org/10.1126/science.abd0951

Kwon, Y., Stafford, P. L., Lim, D. C., Park, S., Kim, S. H., Berry, R. B., & Calhoun, D. A. (2020). Blood pressure monitoring in sleep: time to wake up. *Blood Pressure Monitoring* 25(2):61-68. https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000426

Lanfumey, L., Mongeau, R., & Hamon, M. (2013). Biological rhythms and melatonin in mood disorders and their treatments. *Pharmacology and Therapeutics* 138(2):176-184. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.005

Law, R., & Clow, A. (2020). Stress, the cortisol awakening response and cognitive function. *International Review of Neurobiology* 150:187-217. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.01.001

Lin, J., Kuang, H., Jiang, J., Zhou, H., Peng, L., Yan, X., & Kuang, J. (2023). Circadian Rhythms in Cardiovascular Function: Implications for Cardiac Diseases and

Therapeutic Opportunities. *Medical Science Monitor*, 29:e942215. https://doi.org/10.12659/MSM.942215

Logan, R. W., & McClung, C. A. (2019). Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature Reviews Neuroscience,* 20(1):49-65. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0088-y

Lotti, S., Pagliai, G., Colombini, B., Sofi, F., & Dinu, M. (2022). Chronotype Differences in Energy Intake, Cardiometabolic Risk Parameters, Cancer, and Depression: A Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Advances in Nutrition*, 13(1):269-281.https://doi.org/10.1093/advances/nmab115

Ma, T. K. W., Kam, K. K. H., Yan, B. P., & Lam, Y. Y. (2010). Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: Current status. *British Journal of Pharmacology,* 160(6):1273-1292. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00750.x

Makarem, N., Zuraikat, F. M., Aggarwal, B., Jelic, S., & St-Onge, M. P. (2020). Variability in Sleep Patterns: an Emerging Risk Factor for Hypertension. *Current Hypertension Reports* 22,2(2):19, doi: 10.1007/s11906-020-1025

Manoogian, E. N. C., & Panda, S. (2017). Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Research Reviews*, 39:59–67 https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.12.006

Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020).The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, *16*(4), 223–237. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2

Montaruli, A., Castelli, L., Mulè, A., Scurati, R., Esposito, F., Galasso, L., & Roveda, E. (2021). Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health. *Biomolecules.* https://doi.org/10.3390/biom11040487

Mukherji, A., Bailey, S. M., Staels, B., & Baumert, T. F. (2019). The circadian clock and liver function in health and disease. *Journal of Hepatology* 71, 1; 200–211. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.020

Munro, G. (2018). Legislation and Ethical Guidelines for Intelligence Technologies (LEGIT): principles for a more enlightened and civilized society. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14951.96164

Paragliola, R. M., Corsello, A., Troiani, E., Locantore, P., Papi, G., Donnini, G., Pontecorvi, A., Corsello, S. M., & Carrozza, C. (2021). Cortisol circadian rhythm and jet-lag syndrome: evaluation of salivary cortisol rhythm in a group of eastward travelers. *Endocrine*, *73*(2), 424–430. https://doi.org/10.1007/s12020-021-02621-4

Patke, A., Young, M. W., & Axelrod, S. (2020). Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms.*Nature Reviews Molecular Cell Biology* 21:67-84. https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2

Posadzki, P. P., Bajpai, R., Kyaw, B. M., Roberts, N. J., Brzezinski, A., Christopoulos, G. I., Divakar, U., Bajpai, S., Soljak, M., Dunleavy, G., Jarbrink, K., Nang, E. E. K., Soh, C. K., & Car, J. (2018). Melatonin and health: An umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Medicine*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s12916-017-1000-8

Pourbagher-Shahri, A. M., Farkhondeh, T., Talebi, M., Kopustinskiene, D. M., Samarghandian, S., & Bernatoniene, J. (2021). An overview of no signaling pathways in aging. *Molecules*, 26(15). https://doi.org/10.3390/molecules26154533

Queiroz, J. do N., Macedo, R. C. O., Tinsley, G. M., & Reischak-Oliveira, A. (2021). Time-restricted eating and circadian rhythms: the biological clock is ticking. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* 61(17): 2683-75 https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1789550

Radha, M., Fonseca, P., Moreau, A., Ross, M., Cerny, A., Anderer, P., Long, X., & Aarts, R. M. (2019). Sleep stage classification from heart-rate variability using long short-term memory neural networks. *Scientific Reports*, 9(1):14149. https://doi.org/10.1038/s41598-019-49703-y

Ruan, W., Yuan, X., & Eltzschig, H. K. (2021). Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nature Reviews Drug Discovery* 20 (4): 287–307. https://doi.org/10.1038/s41573-020-00109-w

Senesi, P., Ferrulli, A., Luzi, L., & Terruzzi, I. (2022). Chrono-communication and cardiometabolic health: The intrinsic relationship and therapeutic nutritional promises. *Frontiers in Endocrinology*,13:975509. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975509

Serin, Y., & Acar Tek, N. (2019). Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *74*(4), 322–330. https://doi.org/10.1159/000500071

Shafi, A. A., & Knudsen, K. E. (2019). Cancer and the circadian clock. *Cancer Research*, *79*(15), 3806–3814. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0566

Shahin, M. H., Rouby, N. El, Conrado, D. J., Gonzalez, D., Gong, Y., Lobmeyer, M. T., Beitelshees, A. L., Boerwinkle, E., Gums, J. G., Chapman, A., Turner, S. T., Pepine, C. J., Cooper-DeHoff, R. M., & Johnson, J. A. (2019). β2-Adrenergic Receptor Gene Affects the Heart Rate Response of β-Blockers: Evidence From 3 Clinical Studies. *Journal of Clinical Pharmacology*, *59*(11), 1462–1470. https://doi.org/10.1002/jcph.1443

Shikdar, S., Vashisht, R., & Bhattacharya, P. T. (2023). *International Normalized Ratio (INR)*. StatPearls Publishing.

Smolensky, M. H., Hermida, R. C., & Geng, Y. J. (2021). Chronotherapy of cardiac and vascular disease: timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes. ~~In~~ *Current Opinion in Pharmacology* 57; 41-48. https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.10.014

Smolensky, M. H., Hermida, R. C., & Portaluppi, F. (2017). Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep medicine reviews* 33: 4–16. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.003

Stenvers, D. J., Scheer, F. A. J. L., Schrauwen, P., la Fleur, S. E., & Kalsbeek, A. (2019). Circadian clocks and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(2), 75–89. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1

Sun, S.-Y., & Chen, G.-H. (2021). Cronoterapia_Treatment of Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders. *Current Neuropharmacology*, *20*(6), 1022–1034. https://doi.org/10.2174/1570159x19666210907122933

Tähkämö, L., Partonen, T., & Pesonen, A. K. (2019). melatonina_Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiology International* 36, (2): 151–170. https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773

Tripodi, D., Cosi, A., Fulco, D., & D'ercole, S. (2021). The Impact of Sport Training on Oral Health in Athletes. *Dentistry journal* ;9(5):51. doi: 10.3390/dj9050051.

van Dalfsen, J. H., & Markus, C. R. (2018). The influence of sleep on human hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 39: 187–194. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.10.002

Vetter, C. (2020). Circadian disruption: What do we actually mean? *European Journal of Neuroscience*, 51(1):531-550. doi: 10.1111/ejn.14255.

Waldenlind, E., Gustafsson, S. A., Ekbom, K., & Wetterbergt, L. (1987). Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *Neurosurgery, and Psychiatry* 50(2):207-13. doi:10.1136/jnnp.50.2.207.

Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C., & Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry* 10(1):28 https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0

Xie, Z., Zhang, J., Wang, C., & Yan, X. (2021). Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis.

BMC Cardiovascular Disorders, 21(1):274. https://doi.org/10.1186/s12872-021-02081-8

Zefferino, R., Di Gioia, S., & Conese, M. (2021). Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and Behavior* , 11(2):e01960 https://doi.org/10.1002/brb3.1960

Zhang, X. X., Cai, X. Y., Zhao, H. R., Wang, H., Wang, D. P., Zhang, Q. Q., Wang, H., Fang, Q., & Chen, X. (2020). Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression in the hyperacute phase of wake-up stroke: study design and measurement. *Chinese Medical Journal* , 133(21), 2635-37 https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001111

Zuo, H. J., Song, X. T., Yang, H. X., Deng, L. Q., & Wang, J. W. (2019). Early morning home blood pressure control among treated patients with controlled office blood pressure. *Journal of Clinical Hypertension*, *21*(12), 1823–1830. https://doi.org/10.1111/jch.13736