

Rosa Branca Gonçalves Silva

Cronoterapia – Uma abordagem temporal da terapêutica



Universidade Fernando Pessoa,

Faculdade Ciências da Saúde.

Porto 2011

Rosa Branca Gonçalves Silva

Cronoterapia – Uma abordagem temporal da terapêutica



**Universidade Fernando Pessoa,
Faculdade Ciências da Saúde.**

Porto 2011

Cronoterapia – Uma abordagem temporal da terapêutica

Autor: Rosa Branca Gonçalves Silva

Orientador: Prof. Doutor Pedro Barata

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como
parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Os processos biológicos são influenciados pelo marcapasso (pacemaker) circadiano dos mamíferos que está presente no núcleo supraquiasmático, NSQ. O ritmo ao longo de 24 horas diárias é demonstrado em função da fisiologia e fisiopatologia das doenças. A eficácia e toxicidade de muitos medicamentos variam de acordo com a administração em função do tempo. Tais fenômenos são influenciados pela cronofarmacologia não só a farmacodinâmica, mas também farmacocinética dos medicamentos. Os mecanismos subjacentes estão associados com 24h de ritmos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais sob o controle circadiano. A Cronoterapia é especialmente relevante, quando o risco e / ou intensidade dos sintomas da doença variam previsivelmente ao longo do tempo, como exemplificado pela rinite alérgica, artrite, asma, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e úlcera péptica. Por exemplo, a administração matinal diária de medicamentos corticosteróides, sob a forma de comprimidos, resulta numa supressão adrenocortical pequena, enquanto a mesma dose diária administrada à noite antes da hora de dormir resulta no agravamento da supressão adrenocortical.

No entanto, os medicamentos para diversas doenças ainda são dados sem ter em conta a hora do dia. A identificação de um marcador de ritmo para a selecção do tempo de administração vai levar o melhor andamento e difusão de cronofarmacoterapia. Monitorizar o marcador rítmico pode ser útil para escolher o momento mais adequado do dia para a administração de medicamentos que possam aumentar seus efeitos terapêuticos e / ou reduzir seus efeitos colaterais. Além disso, para produzir novos ritmos manipulando as condições de órgãos vivos por meio da administração rítmica dos horários de alimentação alterados ou várias drogas parece levar a um novo conceito de cronofarmacoterapia. Vários fármacos causam alterações nos ritmos ao longo das 24 horas nos processos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais. A alteração de ritmos é associado às vezes aos efeitos terapêuticos, podendo levar à doença. Deve ser dada atenção à alteração do relógio biológico e consideramos um efeito adverso quando conduz à regulação alterada do sistema circadiano, que é um problema grave que afecte o funcionamento básico dos organismos vivos. Uma abordagem para aumentar a eficiência do tratamento farmacológico é a administração de medicamentos nos momentos em que eles são mais eficazes e / ou produzem menos toxicidade. Do ponto

de vista da indústria farmacêutica, a aplicação da farmacoterapia ao ritmo biológico pode ser realizada pela administração no momento apropriado de comprimidos e cápsulas convencionalmente formuladas e na distribuição de medicamentos para sincronizar as concentrações de medicamentos aos ritmos da actividade da doença.

Este trabalho teve como objectivo definir cronoterapia e clarificar os conhecimentos desta enquanto ciência, referindo algumas aplicações nas patologias, nas quais esta estratégia pode ser aplicada a fim de melhorar o tratamento e reduzir os efeitos indesejáveis.

A execução deste trabalho foi realizado segundo uma revisão bibliográfica, recorrendo a diversos artigos, lidos com o intuito de seleccionar a informação que mais interessava para desenvolvimento da monografia. Com base na literatura seleccionaram-se para a análise conjunta os atributos da Cronoterapia, Cronobiologia e Cronofarmacologia como ciências fundamentais nos diferentes regimes posológicos das várias patologias.

Os resultados da análise conjunta deram a conhecer a importância da Cronoterapia como ciência necessária para a ajuda farmacológica e adequação dos regimes posológicos, onde o objectivo central deste trabalho se assentou, uma vez que esta ciência garante uma grande utilidade para os diversos profissionais na área de Farmácia. Entre os resultados obtidos destaca-se a importância da Cronoterapia, atendendo à hora de administração de um determinado fármaco, permitindo deste modo uma melhor aceitação do fármaco, tendo em conta os seus efeitos adversos e toxicidade, associados aos ritmos biológicos.

Abstract

The biological processes are influenced by the pacemaker (pacemaker) circadian rhythm in mammals that is present in the suprachiasmatic nucleus, SCN. The rhythm over 24 hours a day is shown as a function of physiology and pathophysiology of diseases. The efficacy and toxicity of many drugs vary with administration function of time. Such phenomena are influenced not only by chronopharmacology pharmacodynamics, pharmacokinetics of drugs but also. The underlying mechanisms are associated with 24h rhythms biochemical, physiological and behavioral under circadian control. The Chronotherapy is especially relevant when risk and / or intensity of symptoms of disease vary predictably over time, as exemplified by allergic rhinitis, arthritis, asthma, myocardial infarction, congestive heart failure, stroke and peptic ulcer. For example, the daily morning administration of corticosteroids, in the form of pills, resulting in a small adrenocortical suppression, while the same daily dose administered at night before bedtime results in worsening of adrenocortical suppression.

However, the drugs for various diseases are still given without regard to time of day. The identification of a marker rhythm for the selection of time management will take the best progress and dissemination of chronopharmacotherapy. Monitor the rhythmic marker may be useful to choose the most appropriate time of day for administration of drugs that may increase their therapeutic effects and / or reduce side effects. Furthermore, to produce new rhythms manipulating the conditions of living organs through the administration of rhythmic feeding schedules changed or various drugs appears to lead to a new concept of chronopharmacotherapy. Several drugs cause changes in the rhythms over 24 hours in the biochemical, physiological and behavioral. The change of pace is sometimes associated with therapeutic effects, which can lead to disease. Attention should be given to amending the biological clock and consider an adverse effect if it leads to altered regulation of the circadian system, which is a serious problem affecting the basic functioning of living organisms. One approach to increase the efficiency of drug treatment is the administration of drugs at times when they are more effective and / or produce less toxicity. From the viewpoint of the pharmaceutical industry, the application of pharmacotherapy to the biological rhythm can be accomplished by the administration at the appropriate time of tablets and capsules conventionally formulated and distribution of drugs to synchronize the concentrations of drugs to the rhythms of disease activity.

This study aimed to define and clarify the chronotherapy of knowledge as science, referring to some applications in pathologies in which this strategy can be applied to improve treatment and reduce side effects.

The present work was performed according to a literature review, using a variety of articles, read in order to select the information that most interest for development of the monograph. Based on the literature were selected for the joint analysis of the attributes Chronotherapy, Chronobiology and chronopharmacology as fundamental sciences in different dosing regimens of various pathologies.

The results of the pooled analysis reported on the importance of science Chronotherapy as necessary to help drug and adequacy of dosage regimens where the aim of this paper is based, since that science provides a great benefit to the various professionals in Pharmacy. Among the results highlight the importance of Chronotherapy, given the timing of administration of a particular drug, thus allowing a better uptake of the drug, taking into account the adverse effects and toxicity associated with biological rhythms

The present work was performed according to a literature review, using a variety of articles, which were read out in order to select the information that most interest for development of the monograph. Based on the literature were selected for the joint analysis of the attributes Chronotherapy, Chronobiology and Chronopharmacokinetics as fundamental sciences in different dosing regimens of various pathologies.

Joint analysis of the results reported on the importance of science Chronotherapy as necessary to help drug and adequacy of dosage regimens where the aim of this paper is based, since that science provides a great benefit to the various professionals in Pharmacy. Among the results highlight the importance of Chronotherapy, given the timing of administration of a particular drug, thus allowing a better uptake of the drug, taking into account the adverse effects and toxicity associated with biological rhythms.

Agradecimentos:

Finalizada esta etapa tão esperada, não só preenchida por alegrias, diversas vezes por contrariedades, mas continuamente acompanhada por aqueles que tornaram possível a sua conclusão!

Ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro Barata, pelo apoio prestado, pela oportunidade, pela informação dispensada, pela compreensão e pela disponibilidade!

Aos meus Pais, por tudo! Pelo apoio incondicional, pela enorme disponibilidade, pelo afecto, pelo carinho, força, encorajamento e por toda a confiança que sempre depositaram em mim e pela oportunidade da concretização deste sonho... o meu Muito Obrigada.

À minha irmã e ao Bruno pelo apoio, confiança, força, incentivo e carinho!

À Joana Batista, por todo carinho, amizade, apoio, força, dedicação, confiança, paciência, incentivo diário e pela companhia nas longas horas de realização deste trabalho bem como em todas as horas de estudo ao longo destes 5 anos!

Ao Carlos, pelo apoio, carinho, compreensão, incentivo diário e ajuda prestada!

À minha Madrinha, por todo o carinho, força e preocupação!

À Catarina, ao Miguel e ao Dinis, por serem as minhas grandes fontes de força, coragem e alegria!

Ao meu avô materno, na impossibilidade de o fazer pessoalmente, dedico-lhe este trabalho, que simboliza a conclusão desta etapa. O meu eterno agradecimento por todo o carinho, amor e principalmente pela confiança que sempre demonstrou ter em mim. Com muita saudade e carinho, sei que seria com uma enorme alegria que assistiria à conclusão desta etapa.

Índice:

	Página
I - Introdução	1
II - Cronobiologia	3
1. Perspectiva histórica e definição de conceitos de Cronobiologia	3
2. A Neurobiologia do sistema circadiano	6
3. Estrutura do ciclo circadiano	9
III – Cronofarmacologia	13
1. Cronofarmacologia - Perspectiva histórica e definição de conceitos	13
2. Cronofarmacocinética	14
3. Cronofarmacodinâmica.....	15
4. Cronoestesia.....	16
5. Cronoergia.....	16
6. Cronotoxicologia.....	16
IV – Cronoterapia: Adequação dos regimes posológicos	18
1. Cronoterapia.....	18
2. Aplicações da cronoterapia	20
2.1.Reacções alérgicas	20
2.2.Anestesia local	21

2.3.	Doenças cardiovasculares	21
2.4.	Quimioterapia oncológica	22
2.5.	Patologias gástricas	22
2.6.	Diabetes.....	23
2.7.	Asma	23
3.	Cronoterapia na Hipertensão Arterial	24
3.1.	Cronoterapia dos bloqueadores dos canais de cálcio	30
3.2.	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina - IECA	32
3.3.	Antagonistas do adrenoceptor α	34
3.4.	Antagonistas β -adrenoreceptores	34
3.5.	Antagonistas dos receptores da angiotensina II	35
4.	Cronoterapia no controlo da dor	36
4.1.	Estudo da variação da dor nas diversas situações clínicas.....	37
4.2.	Cronofarmacologia e cronoterapia de analgésicos	39
4.2.1.	Efeito Placebo	40
4.2.2.	Paracetamol (acetaminofeno)	40
4.2.3.	A aspirina e os AINE'S.....	41
5.	Cronoprevenção – uma nova aplicação da cronoterapêutica	44

V. Conclusão48

VI. Referências Bibliográficas50

Índice de abreviaturas

AAS – Aspirina (Ácido acetilsalicílico)

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ARA – Antagonistas dos receptores da angiotensina II

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente vascular cerebral

BCC – Bloqueadores dos canais de cálcio

FC – Frequência cardíaca

FEV₁ – Volume de ar expirado

FSH – Hormona estimulante do folículo

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

HIOMT – hidroxí-indol-O-metil-transferase

HOPE – Heart outcomes prevention evaluation

LH – Hormona luteinizante

MAPA – Monitorização ambulatorial da pressão arterial

NAT – N-acetil-transferase

NSQ – Núcleo supraquiasmático

OA –Osteoartrose

PA – Pressão arterial

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

TRH – Trato retino-hipotalâmico

SNA – Sistema nervoso autônomo

Índice de Figuras

	Página
Figura 1: Esquema de funcionamento dos NSQ (Markus et al., 2003).....	7
Figura 2: Síntese de melatonina controlada pelo ciclo claro-escuro (Adaptado de Acúrcio et al., 2009).....	9
Figura 3: Representação dos horários médios das acrofases de alguns ritmos observados em indivíduos clinicamente saudáveis. A acrofase de cada ritmo é representada considerando o horário do sono entre as 22:30h e as 6:30 h (a preto) e o da vigília entre as 6:30h e as 22:30 h (a branco) (Adaptado de Ohdo, 2010).....	11
Figura 4: Representação gráfica das horas mais prováveis do agravamento de condições médicas crónicas e da ocorrência de morbilidade e mortalidade em humanos activos de dia. (Adaptado de Ohdo, 2010)	12
Figura 5: Representação da variação da pressão arterial sistólica e diastólica ao longo de 24 horas (Ezeugo et al., 2009).....	26

Índice de Tabelas

Página

Tabela 1: Bloqueadores dos canais de cálcio: diferenças, consoante o momento de administração, dos efeitos no padrão circadiano da Pressão Arterial (Adaptado de Hermida et al., 2007).	32
Tabela 2: Inibidores da enzima de conversão angiotensina – IECA: diferenças, consoante o momento de administração, dos efeitos no padrão circadiano da Pressão Arterial (Adaptado de Hermida et al., 2007).	33
Tabela 3: Medicamentos diversos: diferenças, consoante o momento de administração, dos efeitos no padrão circadiano da Pressão Arterial (Adaptado de Hermida et al., 2007).	35
Tabela 4: Momento de intensidade do pico em diversas situações clínicas (Adaptado de Bruguerolle, 2007).	39

I. Introdução

A Cronobiologia é a ciência que estuda os processos biológicos que seguem sequências temporais, centrando-se na análise de ritmos biológicos e nas características temporais dos organismos. Aplicada à medicina, revela-se extremamente interessante na compreensão dos fenómenos fisiológicos e fisiopatológicos (Manfredini, 1995).

Enquanto ciência experimental, a Cronobiologia tem o seu maior avanço a partir dos trabalhos experimentais de Aschof e Halberg, nos finais dos anos 50, que permitiram descobrir que as alterações de ritmos surgiam com a ocorrência de patologias. É no ano de 1959 que Halberg, introduziu a denominação de ritmos circadianos para os ritmos internos no nosso organismo. Estes ritmos evoluíram tendo em conta as respostas a grandes oscilações do ambiente físico, associadas à alternância de dia / noite (Acúrcio et al., 2009).

Todo o organismo vivo, incluindo o homem, apresenta a sua fisiologia organizada em função do tempo e são compostos por uma variedade de processos biológicos, cuja actividade não é constante, exibindo variações rítmicas e previsíveis num determinado período de tempo (Martinez-Carpio et al., 2004).

A presença de ritmos biológicos afecta diversos processos tais como, a farmacocinética dos medicamentos, a toxicidade dos fármacos e a exacerbação de sintomas e doenças. A variação circadiana é tão marcada que permite prever quando é mais provável a ocorrência de determinados sintomas correspondentes a doenças crónicas entre outras patologias que se podem prever. Desta forma, é possível estudar qual a hora mais conveniente de administração de um medicamento, surgindo este conceito com elevada importância, a cronoterapia (Hermida et al., 2007).

A cronoterapia tem como objectivo a aplicação dos princípios cronobiológicos, o estudo sistemático da organização temporal da matéria viva e da ciência dos ritmos biológicos, no tratamento das patologias, desenvolvendo padrões rítmicos para a administração de medicamentos e adequação dos tratamentos de forma a ser mais eficaz e com o mínimo de efeitos adversos (Hermida et al., 2007).

Ao longo dos tempos tem-se demonstrado que a hora a que o fármaco é administrado é relevante quanto à maior ou menor eficácia no tratamento. Considerando as variações do ritmo circadiano, a cronoterapia consiste na adaptação da administração de medicamentos ao ritmo circadiano. No nosso organismo existem actividades que se repetem em intervalos constantes de tempo, as quais designamos de ritmo. No entanto, estes diferem pela quantidade de tempo que demoram a repetir-se, podendo haver ritmos circadianos, infradianos ou ultradianos (Smolensky et al., 2007).

Diversos estudos têm sido realizados para uma boa aplicação da cronoterapia no controlo de diversas patologias do foro cardiovascular, gastrointestinal, cancro, respiratórias, entre outras. Os conhecimentos cronobiológicos também se revelam úteis na prevenção de patologias, a cronoprevenção (Ohdo, 2010).

Esta revisão tem como intuito demonstrar a importância da aplicação da cronoterapia e o seu interesse na prática clínica, demonstrando como esta pode ser uma forma fácil e barata de melhorar a eficácia dos tratamentos médicos e aumentar a qualidade de vida dos doentes, principalmente naqueles que padecem de doença crónica. Naturalmente, é imprescindível não esquecer a existência de variabilidade inter e intra-doente. Nesta revisão são abordadas algumas das áreas onde a cronoterapia já tem aplicação prática bem estabelecida, começando por esclarecer o que se sabe hoje sobre o funcionamento molecular dos ritmos biológicos (Smolensky et al., 2007b).

II. Cronobiologia

1. Perspectiva histórica e definição de conceitos de Cronobiologia

A Cronobiologia nasceu como ciência em 1729, com o astrónomo francês Jean Jacques d'Ortois De Mairan, após observar que uma planta colocada em circunstâncias de isolamento temporal (isto é, privada de informação sobre oscilações ambientais, sendo mantida sob iluminação constante) procede à movimentação das suas folhas de forma cíclica, insinuando a existência de uma capacidade de variação interna mesmo quando submetida a condições ambientais constantes (Martinez-Carpio et al., 2004). Esta observação foi apresentada à Academia Real de Ciências de Paris, como sendo o primeiro estímulo no sentido de prever a existência do carácter endógeno do ritmo biológico. Em 1832, Agustín de Candolle comprova com mais evidência a natureza endógena dos ritmos biológicos ao demonstrar que o ritmo diário de abertura e fecho das folhas das plantas se mantinha, mesmo sob condições constantes, como por exemplo, a escuro constante. A partir dessa observação das plantas, efectuaram-se diversas investigações, tanto com animais como com plantas, confirmando deste modo a existência de um ritmo biológico endógeno e exógeno. Tendo a explicação exógena sido abandonada posteriormente, na década de 80 (Rotenberg et al., 1997).

Nos estudos efectuados com seres humanos, foi apreciável o trabalho de investigação efectuado por Julien-Joseph Virey, que ficou considerado por Reinberg et al. (2001) como o fundador da Cronobiologia, na qual apresentou então uma teoria científica de base forte, descrevendo a natureza endógena dos ritmos biológicos, que apresentariam um equilíbrio com as mudanças ambientais como o ciclo claro – escuro, permanecendo esta teoria até os dias de hoje como válida (Reinberg et al., 2001).

A Cronobiologia tem o seu maior avanço, como ciência experimental, a partir dos trabalhos experimentais de Aschof e Halberg nos finais dos anos 50, século XX, quando se percebe que havia alterações de ritmos que ocorriam devido a patologias, fármacos que alteravam ritmos e ritmos que alteravam o metabolismo de alguns fármacos, entre outros (Acúrcio et al., 2009).

No ramo da Cronobiologia, o conhecimento da natureza temporal dos seres humanos, bem como o despertar de interesse na Farmacoterapia dos ritmos biológicos, com as suas características próprias e as suas bases endógenas e exógenas revela grande importância na farmacologia no sentido de melhorar os efeitos da administração de determinados fármacos (Menna- Barreto et al., 1997). A maior contribuição da Cronobiologia no ramo da farmacologia, prende-se ao facto do estudo da actividade humana e a noção de variabilidade das funções fisiológicas e mesmo comportamentais ocorrerem ao longo das 24 horas de um dia (Acúrcio et al., 2009).

Os ritmos biológicos são conhecidos há séculos, o que é novo é a descoberta da sua própria generalidade, das suas propriedades e da sua importância prática, particularmente na medicina, a partir dos anos 70, pois consideram-se curiosidades de menor importância. Os biólogos do século XIX, ensinaram que os organismos eram constantes no tempo e que, conseqüentemente, a hora a que um determinado medicamento devia ser administrado era um factor negligenciável do tratamento, embora a experiência demonstre que isso é um erro. O estudo dos ritmos biológicos aplicado à medicina, Cronobiologia médica, sofreu progressos extraordinários ao longo dos últimos 30 anos. Tal facto leva a que actualmente se saiba que os efeitos de um medicamento podem variar em função da hora a que é administrado (Reinberg et al., 2001).

No nosso organismo existem actividades que se repetem em intervalos constantes de tempo, as quais designamos de ritmo. No entanto, estes diferem pela quantidade de tempo que demoram a repetir-se. Todo o ecossistema se rege por ritmos e o homem não é excepção disso. Podemos classificar os ritmos em três formas distintas: (i) ritmos circadianos, (ii) ultradianos ou (iii) infradianos (Silva, 2000). (i) Ritmo circadiano – designa um período de 24h sobre o qual se baseia todo o ciclo biológico do corpo humano e de qualquer outro ser vivo, influenciado pela luz solar. (ii) Ritmo ultradiano, dentro da cronobiologia denota actividades biológicas que ocorrem em ciclos fisiológicos de 20 horas ou menos, isto é ocorre por um período que pode ser de poucos segundos, minutos ou horas (Minors et al., 1983). (iii) Ritmo infradiano, entende-se como sendo o ritmo cuja frequência é superior a um dia, mais propriamente maior do que 28 horas até meses, ocorre menos de uma vez por dia, por exemplo, na mulher

temos como exemplo o ciclo menstrual cuja duração é aproximadamente 28 dias (Marques et al., 2003).

As variações circadianas são comuns a uma ampla variedade de processos celulares e bioquímicos. Segundo algumas análises verificou-se que os ritmos circadianos são afectados quer por factores exógenos (o estado emocional, a actividade física, a humidade, o ambiente, a temperatura, o consumo de álcool, o consumo de cafeína) quer por factores endógenos (Sistema nervoso autónomo (SNA); Etnia; Hormonas vasoactivas; Género; Variações hematológicas) (Hermida et al., 2007).

Durante o sono e descanso, os ritmos biológicos e as variáveis fisiológicas adoptam valores que correspondem à mínima necessidade energética, que afecta os ritmos hormonais, a pressão arterial (PA), a temperatura corporal e as próprias hormonas e péptidos que fazem parte dos ritmos energéticos, regulados pelas condições ambientais (temperatura, o magnetismo, a pressão barométrica, a alimentação) (Hermida et al., 2007). A homeostasia dos ritmos endógenos ao meio ambiente ocorre devido à influência de determinados factores e estímulos ambientais que exercem no indivíduo. Através da literatura científica, apurou-se que as variações de pelo menos 10°C, podem provocar aumento ou diminuição nos diversos processos biológicos, e que de certa forma influenciam os ritmos biológicos no seu funcionamento. É de salientar que a integridade dos ritmos biológicos é medida segundo um grau de homeostasia interna, em que qualquer alteração mesmo que espontânea dos ritmos biológicos é considerada patológica (Hermida et al., 2007)

Moore et al. (1997), enunciou que é importante conhecer a organização temporal interna e a organização temporal externa, para melhor compreender as diversas alterações e perturbações dos ritmos biológicos. Segundo a definição deste autor, a organização temporal interna é essencialmente caracterizada pela descrição de diversos eventos que acontecem no final de uma noite de sono, tornando-se um conjunto de relações temporais que os organismos estabelecem com os diversos ciclos ambientais, aos quais estão submetidos (Moore et al., 1997).

Apenas no séc. XXI iniciam as descobertas dos elementos essenciais para a compreensão dos ritmos em mamíferos, com a explicação dos mecanismos moleculares

de funcionamento do relógio biológico e da existência de uma via de percepção de luz que não atinge o córtex, mas sim o hipotálamo, estando desta forma inteiramente independente da visão. É também fundamental realçar a importância da melatonina, hormona que actua como um sinalizador endógeno da organização temporal interna. Esta hormona também é fundamental para que exista interacção entre os seres vivos. (Markus et al., 2003)

Actualmente, reconhece-se a cronobiologia como um novo ramo da ciência biomédica aplicada ao estudo dos ritmos das funções biológicas e à sua relação com a saúde e a doença.

2. A Neurobiologia do sistema circadiano

A ritmicidade circadiana endógena num ser vivo depende da existência de uma estrutura que funcione como um marcapasso. Entende-se por marcapassos, os osciladores primários, que apresentam um padrão oscilatório geneticamente definido, auto-sustentado, endógeno, mesmo na carência de pistas temporais externas. Apesar de todas as células do organismo possuírem padrões de oscilação endógena que marcam ritmos de aproximadamente 24 h, dois pequenos aglomerados de neurónios no hipotálamo, adjacentes ao quiasma óptico, cada um perfazendo cerca de 20.000 células, compõem os marcapassos produtores do ritmo circadiano em mamíferos, ou seja, os relógios biológicos circadianos. Os NSQ geram ritmos mesmo quando as conexões neurais são eliminadas (Markus et al., 2003). Anatomicamente, o que acontece é que o NSQ é enervado directamente pelo tracto retino-hipotalâmico (TRH), que representa uma via originada na retina, necessária para a sincronia dos ritmos biológicos humanos, (Acúrcio et al., 2009). A importância do papel dos NSQ, ficou comprovada através de diversos estudos, em que foi feita a transplantação de núcleos de ratos adultos com lesão total destes núcleos, permitindo desta forma restaurar a ritmicidade circadiana, confirmando o papel de oscilador primário exercido pelos NSQ (Cardinali, 2005). Ainda segundo este autor, a sincronização deste relógio é feita primeiramente por via endógena e geneticamente por substâncias como a Melatonina e o cortisol. Quando acontece uma lesão no NSQ, rompe com vários tipos de ritmos circadianos, incluindo a actividade motora, temperatura corporal, o ciclo hormonal normal e a secreção da prolactina (Cardinali, 2005). A própria geração de ritmicidade circadiana do NSQ é

demonstrada pelas várias mudanças nas múltiplas unidades de actividade eléctrica e no metabolismo, as quais aumentam durante o dia (Cardinali, 2005).

As aferências externas, principalmente a alternância luz-escuro, são recebidas através da retina, traduzidas em sinais químicos, transmitidas através de vias próprias para os NSQ que vão modular os ritmos do organismo, através da via neural (SNA) e da via humoral, controlando a produção de melatonina pela via pineal, epífise (Markus et al., 2003).

Os núcleos enviam informações rítmicas, com um período de aproximadamente 24 h, na fase de luz o sinal está “OFF”, enquanto na fase de escuro o sinal está “ON”. Portanto, estas fibras conduzem no período correspondente ao escuro, ou à noite subjectiva, quando o sujeito é mantido em escuro constante. As fibras que se originam no gânglio cervical superior (um gânglio simpático) inervam directamente a glândula pineal. A libertação dos neurotransmissores noradrenalina e ATP promove a síntese de melatonina, sendo esta somente sintetizada apenas na fase de escuro. Lembrando que a duração do escuro é menor no verão do que no inverno, esta hormona também sinaliza as estações do ano (Markus et al., 2003).



Figura 1 - Esquema de funcionamento dos NSQ (Markus et al., 2003)

A Melatonina é o sincronizador endógeno mais importante, pois trata-se de uma hormona produzida principalmente na epífise, libertada somente durante a noite. É através do sinal humoral transmitido pelos NSQ que esta hormona é libertada e exerce a sua função em todo o organismo, havendo somente síntese da enzima N-acetiltransferase (NAT), à noite. A transcrição do gene responsável pela produção desta enzima é feita através da estimulação dos receptores β_1 noradrenérgicos no período do escuro. Posteriormente esta enzima NAT vai então metabolizar a serotonina em N-acetil-serotonina, esta através da enzima hidroxil-indol-O-metil-transferase (HIOMT)

sintetiza em melatonina. A melatonina é uma molécula lipossolúvel, pelo que também é lançada prontamente na circulação, assim temos um sinal formado no escuro (Markus et al., 2003).

A acção primária da Melatonina depende da interacção com determinados receptores, possuindo o efeito de funcionar como um potente inibidor do radical hidroxilo. É igualmente capaz de estimular a actividade da glutathione peroxidase, cuja função é metabolizar o peróxido de hidrogénio. Razão principal para que a sua concentração no sangue seja três vezes maior durante a noite do que durante o dia. Está mais concentrada no núcleo das células do que no citoplasma, e existem teorias que a Melatonina além de estar presente no núcleo também se encontra ligada ao ADN, à cromatina ou à heterocromatina (Markus et al., 2003).

A melatonina deixa de ser secretada durante o dia, porque a enzima NAT é degradada pelo sistema proteossoma por estimulação da luz e não é degradada à noite, devido à fosforilação exercida por produtos intracelulares, derivados da estimulação simpática. A maior produção da Melatonina ocorre à noite, entre as 2:00 e as 3:00 horas da manhã, num ritmo de vida normal, e esta produção aumentada produz sono (Markus et al., 2003).

As variações do relógio central (NSQ), chegam a todo o organismo, sobretudo a partir de um sinal humoral. A síntese de melatonina em mamíferos, que é deflagrada na fase de escuro, depende necessariamente de uma activação do SNA na sua divisão simpática e a consequente liberação de noradrenalina pelos terminais que enervam a glândula. A noradrenalina, interagindo com os receptores pós-sinápticos dos tipos b_1 e a_1 , adrenérgicos presentes nos pinealócitos, desencadeia uma série de eventos bioquímicos intracelulares que levam à síntese de melatonina, através de uma via bioquímica que começa com o triptofano passando por 5-hidroxitriptofano, serotonina, N-acetilserotonina e, finalmente, melatonina (Markus, 2001).

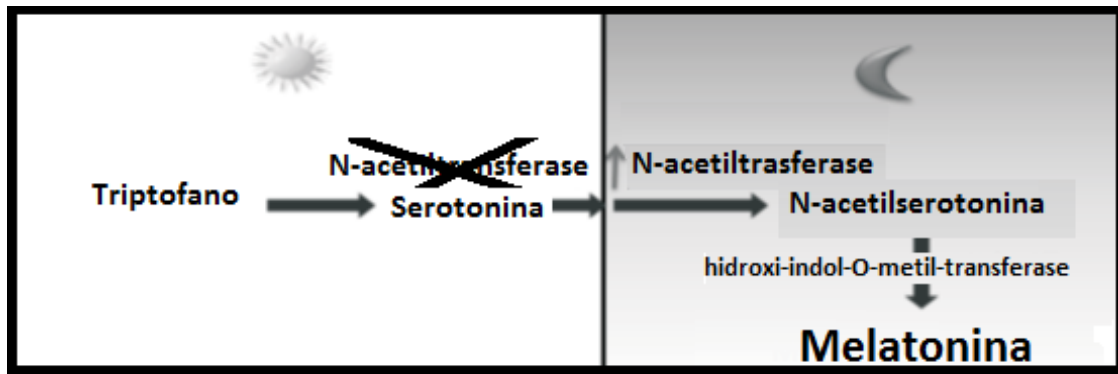


Figura 2 - Síntese de melatonina controlada pelo ciclo claro-escuro (Adaptado de Acúrcio, 2009)

3. Estrutura do tempo do ciclo circadiano

Actualmente, as técnicas laboratoriais existentes simplificam a monitorização de um conjunto de variáveis como a actividade, a temperatura corporal, os batimentos cardíacos e as ondas cerebrais ao longo das 24 horas. Os resultados dessas investigações permitem concluir que a maior parte das funções e processos biológicos são tudo menos constantes, apontando para a evidência da existência de uma estrutura temporal genética, consistindo em ritmos com um período específico. Actualmente sabe-se que o meio interno apresenta um comportamento oscilatório que advém de variações rítmicas nos mecanismos regulatórios ou é imposto a esses mesmos mecanismos (Smolensky et al., 1999a).

O organismo humano está sujeito a diversas variações regulares, a nível fisiológico e bioquímico, acentuadas entre o dia e a noite. Desta forma, a intensidade dos sintomas de muitas doenças crónicas apresenta horários precisos e previsíveis durante as 24 horas (Smolensky et al., 1999a).

A farmacoterapia convencional segue conceitos de homeostasia, pois o seu intuito é manter concentrações constantes dos fármacos nos tecidos. Por exemplo, a eficiência da radioterapia na regressão de um tumor está relacionada com a variação circadiana: a eficácia é maior quando é programada para coincidir com o pico de actividade do metabolismo do tumor medido pela sua temperatura. Quanto às funções cardiovasculares sugerem que a sua organização rítmica é inapta de oferecer o mesmo grau de protecção em todos os momentos do dia e da noite, havendo momentos

temporais de susceptibilidade particularmente de manhã e ao entardecer, em que a baixa resistência aos factores de risco pode desencadear problemas vasculares. Pode dizer-se que o organismo humano é fisiologicamente diferente ao longo das 24 horas (Smolensky et al., 1999a).

A vantagem da existência de relógios biológicos é a possibilidade, que estes promovem maior facilidade na adaptação a um mundo em ciclos constantes. Por exemplo, a preparação para o acordar é normalmente acompanhada por uma subida da pressão sanguínea, aumento da adrenalina circulante e da temperatura corporal. Aparentemente, este sistema parece estar em oposição com o conceito de homeostasia. No entanto não é assim, pois o conceito de homeostasia continua a ser bastante importante e os seus mecanismos fundamentais para o organismo poder responder às mudanças que passam pela sobrevivência num ambiente hostil e possuir a capacidade de prever mudanças rítmicas no ambiente. A desvantagem é que o conflito provocado pela evolução tecnológica e cultural, com as suas mudanças quase instantâneas (trabalho por turnos, *jet lag*, etc.) e a lenta adaptação dos ritmos biológicos a essas mudanças, implica que haja uma dessincronização interna e externa. Se a nossa fisiologia rítmica fosse apenas exógena presumivelmente essa adaptação seria quase imediata. As oscilações de um sistema biológico fazem parte da sua essência, isto é, não se tratam de simples perturbações, pois expressam um processo adaptativo a um meio-ambiente, também ele em constante mutação. Os ritmos biológicos são um componente essencial da homeostasia sendo que os seres humanos são organismos controlados homeostaticamente com um ponto que flutua em ordem a permitir a sua adaptação ao meio ambiente (Smolensky et al., 1999b).

A abordagem cronoterapêutica baseia-se na presença de ritmos de 24h nas funções fisiológicas e nas doenças. Os exemplos são descritos na figura, que mostra aproximadamente o horário do pico dos ritmos ao longo das 24h de seres humanos diurnamente activos. O pico de cortisol, da aldosterona, da testosterona, da agregação plaquetária, viscosidade sanguínea e da actividade das células NK é observada durante as primeiras horas de dia. O hematócrito [percentagem de glóbulos vermelhos no volume total de sangue] e o volume de ar expirado (FEV₁) é maior em torno do meio-dia e início da tarde, respectivamente. O pico da insulina, colesterol, triglicérideos, o número de plaquetas e do ácido úrico ocorre mais no final da tarde início da noite, por

volta das 18:00h. Os ritmos de secreção basal de ácido gástrico, glóbulos brancos, linfócitos, prolactina, melatonina, eosinófilos, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), a hormona do folículo estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH) apresentam os picos em momentos específicos durante a noite (Ohdo, 2010).

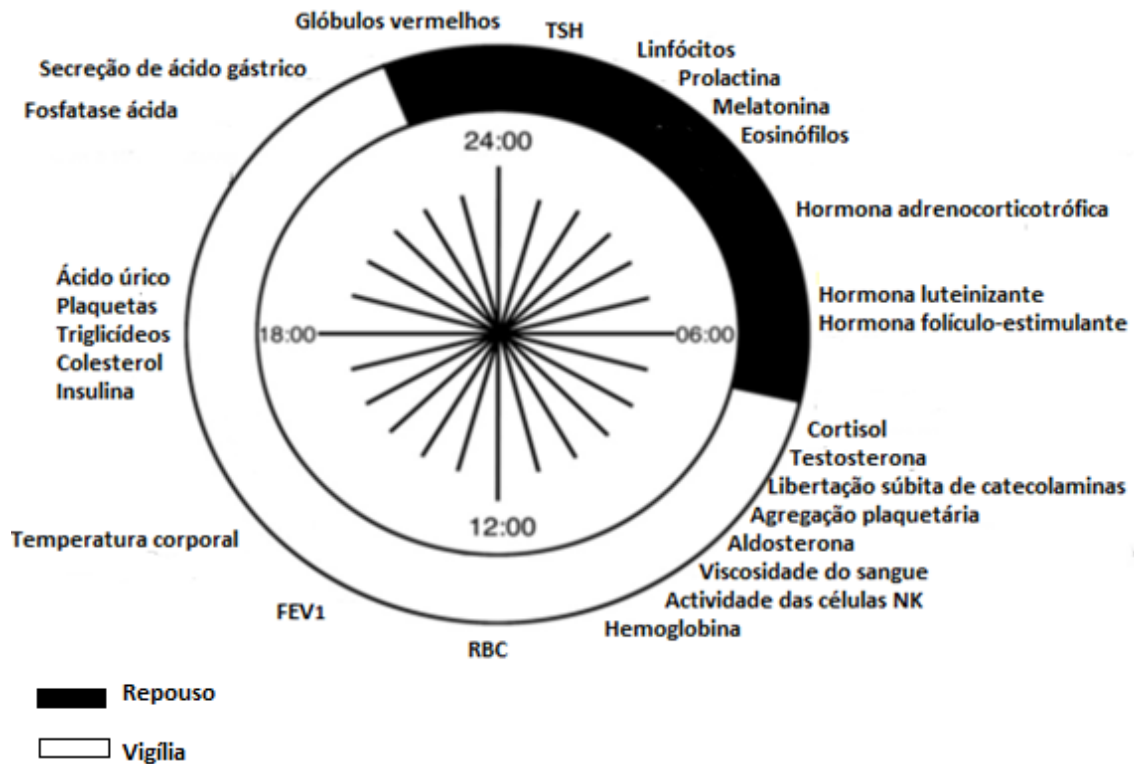


Figura 3 - Representação dos horários médios das acrofases de alguns ritmos observados em indivíduos clinicamente saudáveis. A acrofase de cada ritmo é representada considerando o horário do sono entre as 22:30h e as 6:30 h (a preto) e o da vigília entre as 6:30h e as 22:30 h (a branco) (Adaptado de Ohdo, 2010)

Os ritmos de 24h nos processos que compõem a fisiopatologia causam padrões de destaque das doenças ao longo dia e da noite ocorrendo a manifestação e agravar de várias doenças, conforme ilustrado na figura 4 (Ohdo, 2010).

A enxaqueca é mais frequente no início da manhã durante todo o momento do despertar relativamente à noite. Os espirros, o corrimento nasal, nariz entupido e a rinite alérgica/ infecciosa são piores nas primeiras horas da manhã ao levantar. Os sintomas da artrite reumatóide são piores ao acordar, enquanto os da osteoartrite são piores no final do dia. Os acidentes vasculares, tais como o enfarte agudo do miocárdio são mais frequentes durante as horas iniciais do dia. A incidência de acidentes vasculares cerebrais (AVC)

trombótico e hemorrágico é maior na parte da manhã em torno das horas iniciais das actividades diurnas. Os eventos isquémicos tais como a dor torácica e a angina são mais fortes entre as três e as cinco primeiras do dia. O desconforto inicial da dor gástrica e a exacerbação aguda da úlcera péptica é mais provável no final da noite e início da manhã. As crises de epilepsia são mais comuns no início da noite e ao longo da noite e desvanecem pela manhã. Os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva são piores durante o sono nocturno. A manifestação da elevação do segmento ST na angina de Prinzmetal é mais frequente a meio da noite. O risco de ataque de asma é maior durante a noite (Ohdo, 2010).

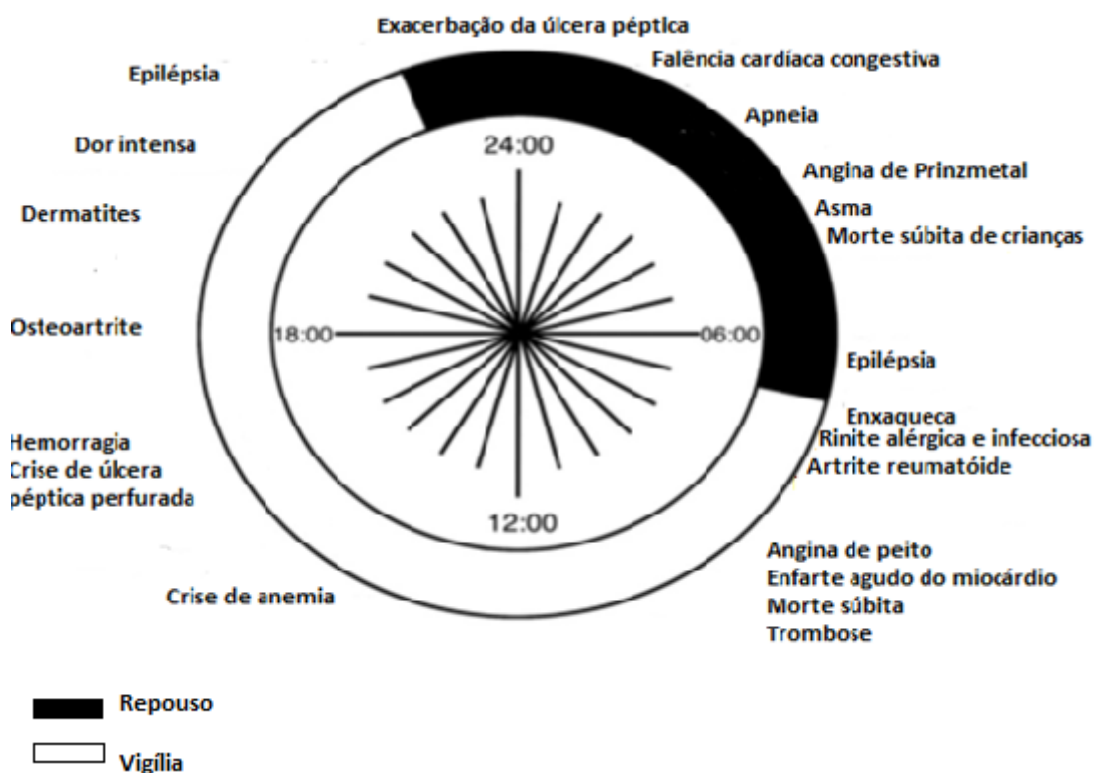


Figura 4 - Representação gráfica das horas mais prováveis do agravamento de condições médicas crônicas e da ocorrência de morbidade e mortalidade em humanos activos de dia (Adaptado de Ohdo, 2010)

III. Cronofarmacologia

1. Cronofarmacologia – perspectiva histórica e definição de conceitos

A conveniência de administrar um fármaco a uma hora concreta do dia, é algo que já se observa anteriormente à "medicina científica" do século XIX. Nessa altura já era reconhecida a influência do ciclo hormonal feminino na resposta a certos medicamentos e já se recomendava tomar os medicamentos pela manhã ou pela noite com o intuito de obter o máximo benefício (Martínez-Carpio et al., 2004).

A Cronofarmacologia, tratada como ciência desde a década de 70, é a especialidade farmacêutica que estuda as variações rítmicas dos medicamentos no corpo, em função da hora do dia (Smolensky et al., 1999a). Com base nos diferentes aspectos cronobiológicos mencionados, podemos dizer que, se as diferentes funções bioquímicas, metabólicas, fisiológicas e comportamentais variam ritmicamente em função do tempo, deduz-se que o organismo é uma entidade do ponto de vista quantitativo com variações nas distintas fases de um ciclo. Por isso, não é de estranhar que se for administrado, a um indivíduo, um medicamento se o expuser a um tóxico a determinada hora do dia, a resposta pode ser diferente do que produz o mesmo fármaco na mesma dose, quando administrado a outra hora do dia. Essa resposta poderá ser diferente em termos de toxicidade do fármaco e igualmente pela diferente magnitude e intensidade de sintomas (Smolensky et al., 1999a).

O ponto de partida da Cronofarmacologia deve-se a trabalhos realizados por Halberg, Sheving, Pauly y Mayersbach, que demonstraram que o efeito dos medicamentos varia dependendo da hora a que são administrados. Nestes estudos foi demonstrado que a hora do dia a que administra um determinado fármaco, pode diferenciar as características dos ritmos biológicos (Smolensky et al., 1999a).

A Cronofarmacologia, com as contribuições de Halberg e Reinberg, descreve os resultados cronobiológicos abordando fenómenos farmacológicos. As três dimensões básicas da cronofarmacologia são: a cronofarmacocinética, a cronestesia e a cronergia (Acúrcio et al., 2009).

2.Cronofarmacocinética

A administração de um fármaco além de dever ter em conta as variabilidades intra-individuais e inter-individuais, deve também considerar o uso racional da Farmacoterapia que prevê variações na potência e/ou toxicidade considerando a hora ideal podendo desta forma, melhorar a efectividade e a eficácia dos vários fármacos, em determinados horários. O fármaco antes de atingir os órgãos-alvo, a que está destinado, tem que ultrapassar algumas barreiras orgânicas e interagir na biofase com os receptores respectivos (Bélanger et al.,1997).

A Cronofarmacocinética estuda o efeito que o organismo faz ao fármaco, considerando as diferenças na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos, consoante a hora de administração do fármaco (Reinberg, 1991). Os ritmos circadianos em termos de pH gastrointestinal podem afectar a dissolução da droga, e em termos de esvaziamento gástrico, motilidade e o fluxo sanguíneo podem afectar a taxa de absorção da droga (Bélanger et al., 1997; Moore et al., 1997). Além disso, os ritmos circadianos do fluxo sanguíneo hepático e a actividade da enzima podem afectar significativamente a biotransformação das drogas e o metabolismo. Os ritmos da função hepática e do fluxo biliar bem como o fluxo sanguíneo renal, filtração glomerular e função tubular podem afectar a eliminação da droga (Bélanger et al.,1997).

Na cronofarmacocinética, por exemplo, os parâmetros do tempo de concentração máxima, altura do pico, a taxa de eliminação, volume de distribuição, e a área sob a curva de concentração-tempo, de uma série de medicamentos descobriu-se que era influenciado pelos ritmos circadianos (Smolensky et al., 2007a).

Para que um fármaco seja eficaz num determinado é necessário que se obtenha concentrações eficazes e duradouras nas estruturas celulares onde vai actuar (biofase). A maior parte das vezes esta biofase não está directamente acessível, sendo então necessário a administração sistémica, em que este terá em primeiro lugar que atingir a corrente sanguínea e posteriormente fazer a sua distribuição pelo organismo. O fármaco, por si só não cria acções no organismo mas sim actua aumentando ou diminuindo o metabolismo numa determinada situação (Lemmer et al., 1987).

3. Cronofarmacodinâmica

Em determinadas ocasiões, as variações temporais dos níveis plasmáticos nos parâmetros farmacocinéticos de uma determinada substância, não são suficientes para demonstrar e explicar os diferentes acontecimentos na resposta do paciente, de um órgão ou tecido a um medicamento, pelo que se torna necessário interpretar as diferentes variações temporais da resposta a um determinado fármaco, em termos cronofarmacodinâmicos. A cronofarmacodinâmica refere-se ao tempo de administração do fármaco, ou seja, ritmo-dependentes, considerando os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seu mecanismo de acção relacionados com o tempo (Reinberg, 1983 ; Reinberg, 1991).

Muitos exemplos da cronofarmacodinâmica podem ser citados, um deles é a constante infusão após 24 horas da Rantidina para o Antagonista – H2 prescritos no tratamento da úlcera duodenal crónica. Os efeitos terapêuticos da Ranitidina na inibição dos ácidos gástricos secretados, tendo em conta o pH gástrico duram muito mais tempo se forem administrados nas primeiras horas da manhã, do que se forem administrados à noite. Isto deve-se à resistência nocturna do receptor H2. Outro exemplo de um estudo efectuado por Decousus et al. (1992), em que utilizou o anticoagulante heparina, para o estudo da melhor hora para a sua administração, em ratos de laboratório (Decousus et al., 1992). O que se observou foi o facto de existirem grandes diferenças nos ciclos circadianos. A heparina como anticoagulante, é melhor tolerada se for administrada à noite, na mesma dose, tendo como consequência uma diminuição dos riscos de trombose. Ainda outro exemplo das várias situações é o tratamento usando anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) que foram pesquisados e discutidos pelos investigadores Brugueroll et al. (2007). Os AINEs foram prescritos para reduzir a inflamação e a dor num paciente com um quadro de reumatismo agudo (Bruguerolle et al., 2007). Um grande número de estudos efectuados internacionalmente, comprovaram que os AINEs quando administrados nas primeiras horas da manhã, no início da actividade diária, principalmente no caso da artrite reumatóide, são melhor tolerados e exercem melhor o seu efeito (Smolensky et al., 2007a).

4.Cronoestesia

A cronoestesia estuda as alterações na susceptibilidade ou sensibilidade dos órgãos-alvo a um determinado fármaco, não explicado pela cronofarmacocinética (Reinberg, 1983). A Cronoestesia é um fenómeno da Cronofarmacologia, demonstrado pela aplicação directa de medicamentos no seu local de acção e por diferenças da concentração/dose-resposta no sangue e nos órgãos-alvo, onde há variações dos efeitos desses fármacos quando administrados e analisados em diferentes horários ao longo das 24h (Reinberg, 1991). A alteração adaptativa da resposta a um fármaco não está necessariamente vinculada à cronofarmacocinética, pois o fármaco pode atingir o órgão-alvo sem prévia distribuição sanguínea, como ocorre na instilação brônquica ou na injeção de anestésico perineural (Smolensky et al., 2007a). O seu mecanismo não está completamente elucidado, no entanto representa o estudo dos diferentes ritmos nos receptores, segundos mensageiros e na permeabilidade da membrana (Smolensky et al., 2007a).

5.Cronoergia

A cronoergia estuda as variações, em função da hora do dia, rítmicas nos efeitos dos fármacos no organismo. O objectivo da cronoergia é a maximização dos efeitos desejados (cronoeficácia) e minimização dos efeitos não desejados (cronotoxicidade). A cronoergia é o resultado tanto da cronofarmacocinética como da cronoestesia de um medicamento (Smolensky et al., 2007a). No caso de anti-inflamatórios, como por exemplo o ácido acetilsalicílico, manifestam maior eficácia e menor nível de toxicidade ao final da tarde, provavelmente relacionada com a acrofase (pico do efeito máximo), com a temperatura e com muitos processos inflamatórios (Smolensky et al., 2007a)

6.Cronotoxicologia

A Cronotoxicologia é um aspecto da cronofarmacodinâmica, refere-se essencialmente à manifestação dos efeitos adversos e, assim, à intolerância dos diversos pacientes aos medicamentos, tendo em conta a hora do dia (Reinberg, 1991). Existem classes de fármacos que apresentam elevados efeitos adversos e relativamente estreita janela

terapêutica, apresentando provavelmente algumas diferenças significativas no tempo de administração de segurança (Cambar, 1997 ; Sauerbier, 1992; Cambar, 1992).

Algumas experiências clínicas, realizadas nos últimos 50 anos, do ritmo circadiano permitiram mostrar claramente efeitos adversos importantes, supressão da supra-renal causada pelos Glucocorticóides, potentes anti-inflamatórios, tais como metilprednisolona, triancinolona, e prednisolona. Os efeitos podem ser significativamente atenuados ou mesmo evitados, se forem correctamente programados os ritmos circadianos. Os glucocorticóides são melhor tolerados quando ingeridos em dose única diária pela manhã, no início da actividade diária (Ceresa, 1969).

Segundo Smolensky et al. (2007) quando uma parte ou a totalidade de uma dose diária de moderada glucocorticóide é ingerida, injectada ou inalada no final do dia, especialmente à noite, entre o jantar e a hora de deitar, o risco de supressão da supra-renal é agravado, mesmo quando apenas submetido a alguns dias de tratamento (Smolensky et al., 2007a).

A partir de 1960, a terapia com glucocorticóides como a Metilprednisolona e a Prednisolona começou a ser prescrita indicando uma dose única matinal diária ou em dias alternados a fim de minimizar os efeitos adversos, principalmente no caso de pacientes que tomam cronicamente estes medicamentos. (Smolensky et al., 2007a).

Ainda outro exemplo de tratamentos, é o caso do uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), que foram pesquisados e discutidos pelos autores Bruguerolle et al. (2007). Um grande número de estudos efectuados internacionalmente, comprovaram que os AINEs quando administrados nas primeiras horas da manhã, no início da actividade diária, principalmente no caso da artrite reumatóide, são melhor tolerados e exercem melhor o seu efeito (Bruguerolle et al., 2007).

Estudos com humanos e animais de laboratório demonstram que é importante proceder à projecção de sistemas de libertação de fármaco a fim de minimizar o potencial risco de efeitos adversos das terapias farmacológicas, tendo em conta as diversas características da cronotoxicologia (Smolensky et al., 2007a)

IV. Cronoterapia: Adequação dos regimes posológicos

1. Cronoterapia

A cronoterapia visa a administração de medicamentos em quantidades desiguais ao longo do tempo, por exemplo, durante as 24 h, com o objectivo de atingir concentrações plasmáticas e nos tecidos-alvo em sincronia com os ritmos biológicos dos sintomas e processos patológicos, de forma a maximizar os benefícios para a saúde e minimizar os efeitos adversos. Assim a abordagem cronoterapêutica de um problema pode ser estudada quando pelo menos um dos seguintes factores varia de forma previsível durante 24 horas: (i) o alvo do tratamento (seja um sintoma ou uma célula/órgão); (ii) a farmacocinética do medicamento; (iii) a incidência ou a intensidade dos efeitos secundários, em oposição aos efeitos terapêuticos (Smolensky et al., 2007a).

A primeira cronoterapia a ser amplamente utilizada na prática clínica foi introduzida na década de 60, quando se administraram corticosteróides, sob a forma de comprimidos convencionais em dias alternados, no horário da manhã (Smolensky et al., 2007a). Diversas aplicações, da cronoterapia amplamente utilizadas na medicina clínica, nos EUA, Europa e Ásia foram por exemplo: a administração de teofilina especialmente à noite, no caso da doença pulmonar obstrutiva crónica (D'Alonzo et al., 1990), os antagonistas dos receptores H₂, à noite, para o tratamento da úlcera péptica (Moore et al., 1997) e hiperlipidémicos, à noite, para tratamento da hiperlipidemia (Smolensky et al., 2007a).

Segundo Smolensky et al., (2007) a cronoterapia pode também implicar a redefinição ou reorganização do sistema circadiano que pode ser cronometragem desordenada ou dessincronização do sistema circadiano ou estrutura de tempo por uma classe especial de medicamentos denominado cronobióticos (Smolensky et al., 2007a).

A Cronoterapia é um conceito baseado na resposta a funções biológicas e eventos tempo-relacionados, tais como os baixos níveis de *epinefrina* entre as 22h e as 4h, ou os níveis elevados de histamina entre a meia-noite e as 4h da madrugada. O objectivo principal do tratamento é suportar ritmos normais ou modificar terapias, tendo na base, as variações conhecidas de ritmos biológicos (Marmor et al., 2007).

Em 1980, Halberg enunciava que a Cronoterapia tem como finalidade aplicar os princípios cronobiológicos no tratamento de diversas doenças, desenvolvendo ao mesmo tempo, padrões rítmicos para a administração de fármacos, aumentando a eficácia e reduzindo os efeitos indesejáveis (Ohdo, 2010). A meta principal da Cronoterapia é pois coordenar o momento da libertação do fármaco e o efeito terapêutico, com os ritmos biológicos humanos, bem como as necessidades fisiológicas sincronizando as concentrações de medicamentos com o ritmo da actividade da doença (Acúrcio et al., 2009). Desta forma a Cronoterapia como modalidade de tratamento procura sincronizar os efeitos do tratamento com os sintomas de doença, pela alteração propositada da concentração de drogas durante as 24 horas, levando em consideração a sincronia com os ritmos circadianos conhecidos nas várias patologias e no risco de eventos clínicos, por um lado os efeitos desejados e adversos dos medicamentos, por outro com a finalidade de otimizar os resultados terapêuticos (Ohdo, 2010).

A cronoterapia não necessita envolver somente os novos medicamentos pode também proceder à melhor aplicação dos medicamentos já estabelecidos de forma diferente e biologicamente mais eficiente. Em certos casos, a cronoterapêutica pode ser atingida pelas diferentes dosagens nos horários da manhã e da noite, em desiguais dosagens de sistema de libertação prolongada de medicamentos ao longo de 12 h (Smolensky, 2002).

O risco e / ou intensidade dos sintomas da doença variam de forma previsível, como é o caso da rinite alérgica, artrite, asma, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e úlcera péptica. A relação terapêutica, a toxicidade de um medicamento varia previsivelmente de acordo com os determinantes cronobiológicos. A farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos variam de acordo com os ritmos biológicos. O objectivo da farmacoterapia de substituição hormonal é para imitar a variação do ritmo dos níveis hormonais em indivíduos saudáveis. Também no horizonte são medicamentos para corrigir quebras dos relógios biológicos, talvez um factor em todas as doenças, na opinião de alguns médicos (Smolensky et al., 1997; Ohdo, 2007).

O estabelecimento do horário mais adequado na administração de corticosteróides, anestésicos locais, antianginosos, anti-hipertensivos, antiácidos, quimioterapia,

broncodilatadores e anti-histamínicos revela-se extremamente útil. O estabelecimento do horário de administração de medicamentos deve ser baseado em ensaios clínicos que comprovem a vantagem de escolher uma hora em prol de outra. O comportamento cronobiológicos global de um fármaco responde à soma de todos os factores cronofarmacológicos que intervêm conjuntamente num biosistema (Martinez-Carpio et al., 2004).

Um exemplo de um cronobiótico é a melatonina. A escolha criteriosa da administração, em função do tempo, deste cronobiótico, por exemplo em pessoas com actividade diurna activa, pode resultar tanto num avanço de fase, se administrado no período da tarde ou início da noite, ou num atraso de fase, quando administrado pela manhã. Assim, a melatonina, quando administrada na hora correcta, é capaz de acelerar o ajuste (deslocamento de fase) do sistema circadiano e diminuir a duração e severidade do síndrome do "Jet Lag", síndrome associado à travessia rápida de fusos horários (Silvério, 2003).

O sucesso da cronoterapia, requer também uma compreensão adequada da cronobiologia e da cronoterapêutica pela comunidade médica para assegurar a sua aplicação adequada. Rever a dosagem, ou a reformulação do sistema de distribuição de medicamentos, de modo a retardar a libertação da medicação na corrente sanguínea, ou usar bombas programáveis para distribuir os medicamentos num momento biologicamente oportunos, são algumas das simples melhorias, que podem trazer grandes benefícios (Smolensky et al. 2007a).

2. Aplicações da cronoterapia

2.1. Reacções alérgicas

No caso das reacções alérgicas, o pico da histamina ocorre às 23:00h e o mínimo ocorre pela manhã. O ritmo tem amplitude suficiente para modificar o efeito clínico dos anti-histamínicos H₁. Por exemplo, a clemastina quando administrada às 7:00 h proporciona concentrações terapêuticas durante 17 horas, no entanto quando administrada às 19:00h proporciona-as somente durante 8 horas, no entanto com um efeito muito mais potente. Os testes de alergologia devem sempre ser realizados de manhã, quando a resposta

biológica (eritema, induração, etc.) é mínima. Se o mesmo diagnóstico for realizado entre as 19:00h e as 23:00h, a resposta imunorreactiva pode chegar a triplicar (Martínez-Carpio et al., 2004).

2.2. Anestesia local

Semelhante ao que acontece com as reacções alérgicas, um anestésico local ao administrado às 15:00h dura o triplo do tempo, do que se for administrada às 7:00h ou às 19:00h, atribuindo-se esta diferença ao número de receptores, permeabilidade iónica das membranas neuronais e a modificações farmacocinéticas (Martínez-Carpio et al., 2004).

2.3. Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares ocorrem com maior frequência nas horas de maior actividade neurohumoral, que coincide com o despertar, e com as primeiras horas da manhã, isto para indivíduos que tenham ritmos sociais normais. O pico de incidência do enfarte do miocárdio e da angina de peito estabelece-se às 7h com outro pico um pouco menor às 12h. Os antiagregantes da família dos salicilatos, (AAS, aspirina, etc.) recomendam-se ser administrados à noite, isto porque o seu efeito é mais prolongado, cobrindo as primeiras horas da manhã (Martínez-Carpio et al., 2004). Os nitratos, como a nitroglicerina e o mononitrato de isossorbida, devem ser administrados pela manhã para conseguir uma protecção na angina do peito durante todo o dia. No entanto esses mesmos nitratos, em indivíduos que trabalham à noite a dose deve ser administrada à noite, no início da actividade laboral. Em pacientes com angina Prinzmetal (síndrome caracterizada por episódios de dor tipo isquémica que ocorre em repouso), que normalmente ocorre à noite, são recomendados antagonistas dos canais de cálcio (Diltiazem e Verapamilo) antes de dormir. Quando o propranolol é administrado, por via oral, às 8:00h gera um pico plasmático quase 3 vezes superior do que quando administrado às 20:00h, isto devido à melhor lipossolubildade do fármaco. Os bloqueadores beta, lipossolúveis (carvedilol e propranolol) apresentam o seu efeito máximo durante a manhã, podendo provocar alguma bradicardia excessiva. As doses únicas devem ser administradas à noite, se indicados como anti-hipertensivo e

administrados pela manhã, se indicados como antianginosos (Peters, 1996; Reinberg, 1991; Cooke et al., 1994).

Nestes casos e segundo Redon et al. (1999), a hora de administração deve ser ajustada ao fármaco para que desta forma, se possa combater eficazmente a acrofase matinal, em qualquer tipo de fármaco utilizado (Redon et al., 1999).

A ocorrência de problemas cardiovasculares é mais frequente ao acordar e nas primeiras horas da manhã, entre as 6h e as 12h, em indivíduos que seguem um ritmo de social normal. Estas situações podem dever-se às seguintes situações: o pico de ruptura das placas de ateroma entre as 6h e as 12h ; elevada pressão arterial pela manhã, envolvendo um maior risco de trombose; há maior secreção de adrenalina, cortisol e testosterona (Martínez-Carpio et al., 2004).

2.4. Quimioterapia oncológica

Na quimioterapia oncológica, a Cronoterapia nas neoplasias tem um papel preponderante, já que melhora a tolerância e diminui os efeitos secundários dos fármacos. A cisplatina fixa-se melhor às proteínas plasmáticas durante a tarde, pelo que se correlaciona com a nefrotoxicidade. A actividade da enzima que degrada o fluorouracilo e a floxuridina tem a sua actividade máxima às 0 horas, momento em que ambos os fármacos são menos tóxicos na medula óssea, tracto digestivo e no fígado (Martínez-Carpio et al., 2004). Há melhor tolerância durante a fase de actividade e a doxorrubicina é menos tóxica quando é administrada pela manhã. Segundo os autores, Focan & Laerum (1995), a Cronoterapia do cancro parece melhorar substancialmente a tolerância e a eficácia da medicação a curto prazo (Focan, 1995; Laerum, 1995).

2.5. Patologias gástricas

As gastrites e a úlcera péptica estão relacionadas com o pico de secreção de ácido gástrico, que é máximo pela manhã e mínimo pela noite. Uma vez que a hipersecreção gástrica e o refluxo esofágico ocorrem sobretudo pela manhã, no caso do tratamento ser

com inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, etc.), convém tomar a dose diária à noite. (Kraft et al., 1995; Martínez-Carpio et al., 2004)

2.6. Diabetes

Relativamente ao ritmo circadiano da glucose no sangue, há níveis de glucose no sangue entre as 24h e as 6h. Isto, faz com que a administração de insulina deva ser sincronizada com as horas de actividade e de repouso, havendo menos necessidade pela noite e maior necessidade pela manhã, isto pode acontecer porque o ritmo circadiano e ciclo sono-vigília são factores que afectam a tolerância à glucose e as taxas de secreção de insulina (Martínez-Carpio et al.,2004).

2.7. Asma

Desde que se começou a administrar corticosteróides para o tratamento do asma, comprovou-se que a dose única matinal, inibia menos a função supra-renal que a mesma dose fraccionada em 3 ou 4 tomas ao longo do dia. Nos anos 60 e 70 foram publicados diversos trabalhos que insistiam na conveniência de administrar uma dose única pela manhã porque os corticóides endógenos estão aumentados e o eixo hipotálamo-hipofisário-supra-renal é mais insensível. A eficácia da teofilina depende da hora de administração, a toma única pela manhã não cobre as maiores necessidades nocturnas, pelo que é necessário o fraccionamento da dose de corticosteróides, para que este satisfaça melhor as necessidades nocturnas aumentadas. É importante alertar a todos os pacientes com asma nocturna que atrasar, ao máximo, a dose da noite evita as crises que ocorrem durante a madrugada (Martínez-Carpio et al.,2004). O agravamento da asma nocturna possivelmente pode acontecer devido aos seguintes factores: (i) aumento da resposta a uma hiperreactividade dos brônquios e das células inflamatórias; (ii) ao refluxo gastro-esofágico; (iii) aos ritmos diários do diâmetro dos brônquios e da secreção de cortisol e catecolaminas; (iv) posição corporal (Cardinali, 2005; Kelly et al., 2004; Martínez-Carpio et al., 2004).

O tratamento do asma utilizando teofilina tem à sua disposição dois tipos de preparações de teofilina, uma que é administrada de 12 em 12h e outra administrada de 24 em 24h. A Cronoterapia com teofilina consiste em dois esquemas:

1) Toma de teofilina a cada 12 horas, sendo que 1/3 da dose é administrada pela manhã e 2/3 ao início da noite (ex.: 200 e 400mg). O objectivo é obter maior nível sérico no horário de maior redução funcional, em torno das 3 horas da manhã (cronofarmacoterapia).

2) Toma de uma única dose de teofilina, preparação que actua 24 horas em torno das 18-19 horas. Para ajuste ideal da teofilina, níveis séricos podem ser obtidos pela manhã ao acordar, devendo situar-se em níveis terapêuticos.

A utilização de corticosteróides inalatórios em doses elevadas permite o controlo da asma em aproximadamente metade dos portadores de asma nocturna frequente. Ao longo dos últimos anos demonstrou-se que corticosteróides fornecidos à tarde, em torno das 15 horas, originam um menor número de células inflamatórias para as vias aéreas ao longo da noite e há melhoria da asma noturna. Para essa finalidade os corticosteróides inalatórios podem ser administrados dividindo-se em três doses diárias, sendo quem a maior dose é dada pela tarde (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2003).

3. Cronoterapia na Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é uma patologia crónica bastante comum na actualidade, afectando cerca de 26% da população adulta mundial (Kearney et al., 2005). Diagnosticar adequadamente e manter os pacientes com bons resultados no controlo da hipertensão são os objectivos estabelecidos no tratamento dos pacientes. Esta doença constitui um factor de risco importante para a ocorrência de diversas situações clínicas tais como enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras doenças renais e vasculares. Controlar a hipertensão minimiza o risco de ocorrência destas complicações e prolonga claramente a vida. Os hipertensos são fortemente incentivados do ponto de vista de prevenção primária, com o intuito de serem tratados (Hermida, 2007). Os resultados obtidos pela medição da pressão arterial num consultório médico são limitados e não podem por si só constituir um diagnóstico de hipertensão. Diversos factores limitam o resultado obtido, o conhecido efeito de “bata branca”, o stress, uso inadequado do manguito na PA de indivíduos magros e obesos, calibração incorrecta dos dispositivos de medição, entre outros. É importante salientar que os valores obtidos são apenas indicativos do estado da pressão arterial numa fracção de tempo muito

reduzida, podendo ser considerada representativa de todo o ciclo circadiano (Hermida, 2007). De forma a obter um resultado mais representativo o ideal é realizar a medição tripla da pressão arterial na consulta, tomando-se as decisões terapêuticas mais pertinentes. No entanto, na maioria das vezes não é possível realizar a medição tripla, numa consulta, num ambiente relaxado para o paciente e também devido ao curto tempo das consultas (Hermida,2007). Considera-se que um diagnóstico mais correcto é necessário fazer a medição ao longo das 24h, através da monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA). Os valores obtidos ao longo das 24h são valores próximos dos reais e prevêm o risco de possibilidade de ocorrência de lesão dos órgãos-alvo e da ocorrência de eventos cardiovasculares. A medição em ambulatório manifesta claramente que a pressão arterial exhibe variações circadianas importantes (Figura 5) que aparentam estar aliadas com um aumento do risco cardiovascular, independentes da pressão arterial média (Stergiou et al., 2008). Desta forma, só a MAPA permite determinar a variabilidade da pressão arterial durante o dia e durante a noite. As variações entre o dia e a noite observadas pela MAPA tem demonstrado a existência de 4 modelos diferentes de paciente: (i) os dippers, quando a PA nocturna diminui entre entre 10 a 20 % em relação ao valor diurno (*dipping* nocturno);(ii) os não-dipper, quando a redução da pressão arterial é inferior a 10% (estes indivíduos têm uma incidência aumentada da lesão de órgãos-alvo e aumento do risco cardiovascular, independente dos valores da PA nas 24 horas, associa-se ainda a lesão renal progressiva nos doentes diabéticos e hipertensos); (iii) os dipper extremo, quando a queda da PA é maior do que 20% pode resultar em hipotensão nocturna, com risco aumentado de AVC, isquemia ocular e fracturas de quedas provocadas por síncope devido a mudanças bruscas de posição (Ex: levantar durante a noite para ir à casa de banho); (iv) os riser, quando a pressão arterial aumenta durante o sono (Cataño et al., 2007).

Os níveis de fibrinogénio são mais elevados em doentes hipertensos com padrão não-dipper que com padrão dipper, o que se mostra relevante visto que esses elevados níveis aumentam a probabilidade de ocorrência de hipertrofia ventricular esquerda, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doenças vasculares cerebrais, demência vascular e microalbuminúria (Cataño et al., 2007).

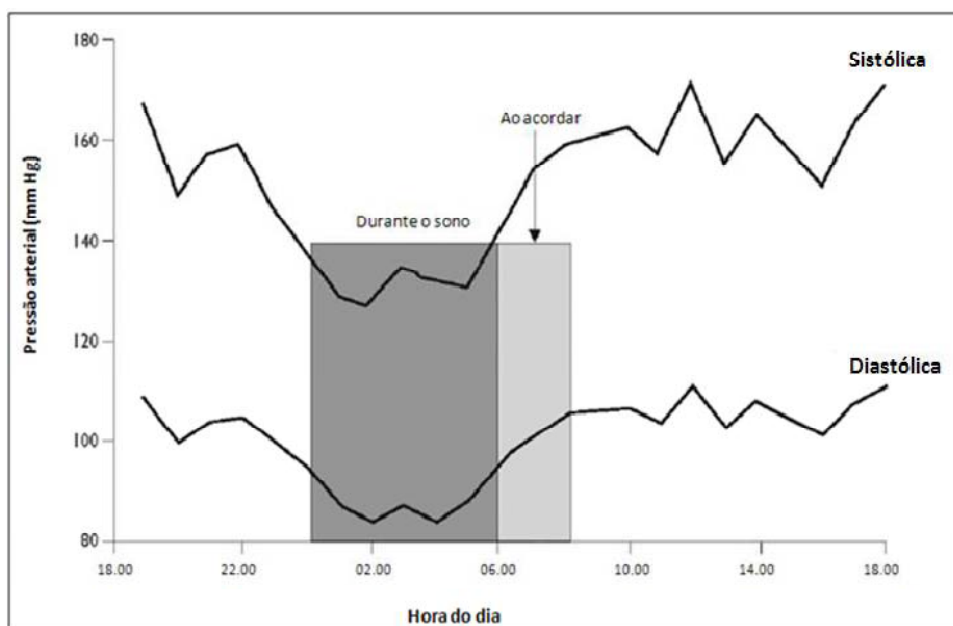


Figura 5 - Representação da variação da pressão arterial sistólica e diastólica ao longo de 24 horas (Ezeugo et al., 2009)

A figura 5 ilustra-nos a variação da pressão arterial ao longo de 24h, sendo evidente a queda de pressão arterial nocturna e a elevação da pressão arterial pelas primeiras horas da manhã. Tem sido demonstrado que a pressão arterial nocturna permite uma avaliação do risco cardiovascular dos doentes bastante melhor que a medição convencional (Stergiou et al., 2008). Avaliando indivíduos hipertensos com determinadas condições fisiopatológicas, tais como a diabetes, insuficiência renal, apneia do sono, verificou-se que entre 10 a 30% desses indivíduos com essa condição apresentam padrão não-dipper (Hermida, 2007). O aumento da pressão arterial matinal, é uma situação de elevada importância, visto que esse aumento revela-se mais útil na previsão de lesão dos órgãos-alvo e na ocorrência de acidentes vasculares que a pressão arterial nocturna (Stergiou,2008). O risco de morte súbita por causa cardíaca é, pelo menos, 70% superior entre as 7 e as 9 da manhã (Prisant, 2004).

A ocorrência de acidentes cardiovasculares sobretudo pela manhã pode estar relacionada com a dificuldade em controlar a pressão arterial nesse mesmo período. Ao longo de vários anos, aconselhava-se a toma de anti-hipertensores numa dose única, ao acordar. Este aconselhamento tinha por base 3 fundamentos: (i) a elevada quantidade de investigações na área, que apresenta uma minimização do risco cardiovascular e renal dos doentes que tomam uma dose única diária, administrada de manhã, ao acordar; (ii)

regime de dose única diária, seja em monoterapia ou terapêutica combinada, revelando uma melhoria da adesão dos pacientes à terapêutica (iii) medicamentos com eficácia homogénea e uniforme ao longo do tempo. No entanto, este último parâmetro não corresponde à veracidade se observarmos a maioria dos medicamentos anti-hipertensores (Stergiou et al., 2008).

Entre os doentes hipertensos não tratados, existem cerca de 38% indivíduos com padrão não-dipper, sendo que este valor aumenta para 62% quando são tratados com anti-hipertensores. Por fim, a quantidade de pacientes tratados com dose única matinal é substancialmente maior em pacientes não-dipper (91%) do que nos dipper (59%), o que sugere que isto se pode dever à falta de cobertura da terapêutica ao longo das 24h, destacando a subida pela manhã da pressão arterial, momento em que após a ingestão de anti-hipertensores, estes se encontram com as concentrações plasmáticas mais baixas (Hermida, 2007). Esta lacuna na cobertura ao longo das 24h difunde, nos doentes hipertensos, o aparecimento de uma curva de pressão arterial não-dipper, com as consequências discutidas anteriormente (Stergiou et al., 2008). Até quando ocorre modificação da estratégia terapêutica no controlo da pressão arterial, como por exemplo, (i) aumento da dose, (ii) alteração do fármaco ou (iii) a administração de diversos fármacos obtendo efeito sinérgico, estas alterações prescrevem-se sempre dentro do mesmo horário de toma, pela manhã, não tendo adequadamente em consideração o interesse em administrar os medicamentos na hora ideal, considerando o efeito no ciclo circadiano (Ezeugo et al, 2009).

Durante muito tempo, o tratamento da hipertensão foi feito essencialmente diminuindo os níveis de pressão arterial, sem ter em conta o interesse da normalização de todo o ciclo circadiano da pressão arterial. No entanto actualmente já se considera que é um facto que os doentes podem exibir valores semelhantes de pressão arterial média e no entanto apresentarem padrões circadianos distintos, correspondendo a diferenças marcantes em termos de risco cardiovascular (Hermida, 2007).

O tratamento farmacológico da hipertensão arterial inclui a utilização de diversos tipos fármacos, tais como diuréticos, bloqueadores alfa e beta, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA) que diferem no mecanismo de acção. Se

tivermos em conta que os factores implicados na regulação da pressão arterial são caracterizados por uma marcada variação circadiana, não é surpreendente que os fármacos anti-hipertensivos apresentem uma dependência da hora de administração, tanto nos efeitos sobre a pressão arterial como nas suas características farmacocinéticas como das farmacodinâmicas, modificando a eficácia e a dose recomendada (Hermida et al., 2007).

Comparando diferentes momentos de administração (pela manhã ou pela noite) e analisando o efeito na pressão arterial em vários momentos do dia (de manhã, durante o dia, durante a noite e no ratio dia/noite), verificou-se que tanto os IECA's como os ARA's apresentam diferenças significativas quanto ao efeito na pressão arterial dos hipertensos, ao longo das 24h conforme o horário em que é administrado o medicamento. Analisando apenas o valor médio da pressão arterial verifica-se que esse valor é praticamente o mesmo, no entanto analisando os momentos mais críticos percebe-se que quando se administram IECA's e ARA's à noite, nota-se uma maior queda dos valores pela noite e um aumento do ratio dia/noite da pressão arterial, tornando o perfil dos hipertensos numa curva tendencialmente dipper, o que revela uma grande vantagem pois confere uma maior protecção cardiovascular (Stergiou et al., 2008). Os bloqueadores de canais de cálcio (BCC) não exibiram melhorias no ratio dia/noite da pressão arterial. No entanto, os bloqueadores β , apesar de ainda não terem sido muito estudados, aparentam ter mais eficácia durante o dia quando o sistema simpático está mais activo. Excepcionalmente o nebivolol, apresenta alguma eficácia na diminuição da PA nocturna, quando administrado antes de dormir. A doxazosina, um bloqueador α , revelou eficácia no controlo da pressão arterial ao longo das 24h e também apresentou melhorias no controlo da elevação matinal abrupta da pressão arterial (Stergiou et al., 2008).

Contudo, os fármacos convencionais não apresentam as propriedades farmacodinâmicas adequadas para este horário de administração, uma vez que exibem um pico de efeito de algumas horas posteriormente à toma, efeito este que vai decrescendo com o decorrer do tempo. (Stergiou et al., 2008). Além de que é de salientar o risco de ocorrência de uma curva de padrão dipper extremo, se houver a toma antes de dormir. (Hermida et al., 2004).

A perspectiva cronoterapêutica no controlo da PA ao longo das 24h, implica a adaptação propositada dos níveis dos medicamentos sincronizados com o padrão dia/noite conhecido da PAS e PAD a fim de otimizar o efeito. As formulações cronoterapêuticas dependem de tecnologias exclusivas para distribuir as proporções adequadas da dose diária para controlar o momento em que a PA atinge o pico máximo ou se aproxima deste, isto é controlar os momentos mais críticos. (Hermida et al., 2007).

Actualmente estão disponíveis medicamentos para toma única diária, cuja libertação é prolongada, proporcionando assim no caso dos anti-hipertensivos uma redução segura e eficaz da PA ao longo das 24h, contudo o padrão estático de libertação da droga não pode ser adaptado para atender às variações fisiológicas diárias da PA. O desenvolvimento dos sistemas cronoterapêuticos permite que haja um elemento dinâmico na fase de “entrega” do medicamento, proporcionando maior concentração do fármaco no período crítico da manhã e menores quantidades durante a noite, minimizando desta forma as quedas abruptas nocturnas da PA. Actualmente, estão disponíveis no mercado três sistemas cronoterapêuticos, pertencentes aos bloqueadores dos canais de cálcio, a fim de fazer a gestão de certas doenças cardiovasculares. Quando administrados na hora de dormir, esses três agentes fornecem um efeito máximo coincidindo com o aumento da PA e FC no período crítico entre as 6h e as 12h e concentrações mínimas durante o sono. A fim de evitar o dipper extremo, desenvolveram-se formulações cronoterapêuticas para a administração nocturna. Primeiramente, foi desenvolvido o sistema Covera-HS (verapamil), é esta a primeira cronoterapia disponível para hipertensão arterial introduzida nos Estados Unidos em 1996 e no Brasil, Canadá e México em 1997. O Covera-HS (verapamil) inicialmente desenvolvido e comercializado pela Searle, é produzido desde 2001 pela pfizer. O verapamil apresenta acção programada e libertação prolongada, denominado verapamil COER-24, utiliza uma tecnologia sofisticada de libertação da droga para parear a concentração do medicamento durante as 24h do dia, em sincronia com o padrão sono-vigília da pressão arterial. (Ortega et al., 2000).

O comprimido Covera-HS é composto por múltiplas camadas ou revestimentos. O revestimento exterior é composto por uma camada semipermeável que regula a quantidade de água que penetra no comprimido. A água do tracto gastrointestinal (GI) continuará a saturar essa camada, de uma forma homogénea até atingir a segunda

camada. Esta segunda camada, irá continuar a absorver a água, mas impede temporariamente o fluido de atingir o núcleo do fármaco activo. Após 4 a 5 horas, o líquido penetra na terceira camada, que osmoticamente expande, empurrando para fora do comprimido o verapamil, de forma constante. Esta expansão osmótica contínua permite a libertação prolongada de verapamil ao longo das 24h (Hermida et al., 2004)

Após o desenvolvimento deste sistema cronoterapêutico, outros sistemas foram desenvolvidos, são eles: Procardia XL (nifedipina), o Veralan PM (verapamil) e o Cardizem LA (diltiazem) (Smolensky et al., 2007a). O desenvolvimento destes sistemas tem como intuito adiar a libertação do princípio activo cerca de 3 a 5 horas após a administração do fármaco. A quantidade não libertada ao longo desse adiamento é redistribuída ao longo da manhã e pela tarde com o intuito de atingir uma maior concentração e mais eficácia relativamente aos sistemas convencionais, proporcionando um melhor controlo da pressão arterial ao longo desta fase. Por consequência obtém-se um maior controlo da abrupta subida ao longo da manhã, uma anómala subida da PA ao longo do dia e também se verifica que este atraso na libertação minimiza a susceptibilidade de ocorrência de uma curva de padrão dipper extremo e dos efeitos adversos associados (Hermida et al., 2004).

Apesar de não haver dúvidas da enorme vantagem que há em normalizar o padrão circadiano da PA pela administração dos medicamentos anti-hipertensivos ao deitar, tornando o perfil do paciente mais dipper, provocando o decréscimo dos níveis de fibrinogénio plasmático, eliminação da albumina, melhorando desta forma o perfil metabólico e o controlo da pressão arterial. No entanto a diminuição do risco cardiovascular e aumenta a protecção contra a lesão de órgãos-alvo até agora não está evidenciada de forma conclusiva. Diversos estudos têm sido favoráveis nesse sentido (Hermida et al., 2005b).

3.1. Cronoterapia dos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

Diversos estudos foram realizados com o intuito de investigar as diferenças nos efeitos da administração de BCC, incluindo a amlodipina, cilnidipina, diltiazem, isradipina, nifedipina, nisoldipina e nitrendipina, presumivelmente em indivíduos activos ao longo do dia. A formulação de libertação prolongada do diltiazem é mais eficaz no controlo da

PA ao longo das 24 quando administrada à noite, pois diminui a relação dia/noite principalmente nos casos de perfil não dipper (Hermida et al., 2007).

A administração de nitrendipina ao acordar (06:00) resultou numa maior redução da PA do que quando administrada com o café da manhã (08h30), dando ênfase à questão da importância da hora de administração quando se referem à "administração da manhã" de uma droga anti-hipertensiva (Umeda et al., 1994). O efeito da nitrendipina na média nocturna também foi significativamente maior quando administrada à noite, além de aumentar a relação dia/ noite tornando o perfil mais dipper (Umeda et al., 1994).

Resultados semelhantes foram relatados por Portaluppi et al., (1995) que exploraram a vantagem da administração pela manhã relativamente à noite em comparação com o tratamento uma vez por dia com isradipina (Portaluppi et al., 1995). Pacientes sujeitos à mesma dose mas administrada em momentos diferentes, uns pela manhã, às 8h e a outra metade pela noite, às 20h. revelaram que ambos, os esquemas terapêuticos com isradipina, foram igualmente eficazes na redução da pressão arterial média ao longo das 24h. No entanto, foi à noite que se obteve a melhor redução da PA e a melhor normalização durante o horário de dormir. Os resultados deste estudo demonstraram que, em pacientes não dipper, com doença renal crónica, a administração de isradipina à noite, comparada com a manhã, tem uma melhor redução efectiva ao longo das 24h e torna o padrão mais dipper (Hermida et al., 2007).

O aparecimento de edema periférico é mais prevalente quando são administrados bloqueadores canais de cálcio do tipo diidropiridina relativamente a outros anti-hipertensivos, no entanto a redução desse efeito adverso pode ser reduzida pela administrando esse anti-hipertensor à noite (Hermida et al., 2007).

Segundo Hermida et al. (2007) pacientes sujeitos a nifedipina revelaram que esta é mais eficaz quando administrada à noite, ao deitar, além de que reduz bastante a incidência de edema bem como de muitos outros efeitos adversos (Hermida et al., 2007).

Cronoterapia – Uma abordagem temporal da terapêutica

Tabela 1 – Bloqueadores dos canais de cálcio: diferenças, consoante o momento de administração, dos efeitos no padrão circadiano da Pressão Arterial (Adaptado de Hermida et al., 2007).

Fármaco	Dose	Hora de tratamento	Pacientes _a	Efeito da relação Dia/noite _b	
				Manhã	Noite
Amlodipina	5 mg	8:00 h vs 20:00h	12 HE	=	=
Amlodipina	5 -10 mg	7:00h vs 21:00h	62 HE	=	=
Amlodipina	5 mg	ao acordar vs ao Deitar	194 HE	=	=
Cilnidipina	10 mg	ao acordar vs ao Deitar	13 HE	=	=
Diltiazem retard	100-200 mg	8:00h vs 19:00h	13 HE	=	↓
Isradipina	5 mg	8:00h vs 20:00h	16 HE	=	↑
Isradipina	5 mg	7:00h vs 19:00h	18 HE	=	=
Nifedipina GITS	30 mg	10:00h vs 22:00h	10 HE	=	=
Nifedipina GITS	30 - 60 mg	ao acordar vs ao Deitar	80 HE	=	=
Nisoldipina	20 mg	8:00h vs 22:00h	85 HE	=	=
Nitrendipina	20 mg	manhã vs noite	41 HE	=	=
Nitrendipina	10 mg	6:00h vs 8:30h vs 18:00h	6 HE	=	↑

^a Hipertensão essencial;

^b A relação de dia / noite, um índice da BP de imersão, é definida como a queda percentual na PA durante as horas de repouso noturno em relação à média da PA obtido durante as horas de atividade diurna, e calculado como: (média da PA diurna-média PA noturna / PA diurna média) × 100.

3.2. Inibidores da enzima de conversão angiotensina – IECA

Estudos realizados relativamente aos IECA, tais como benazepril, enalapril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, e trandolapril demonstraram que a administração pela manhã é significativamente diferente da administração nocturna, sendo que é mais vantajosa a administração nocturna, pois apresenta um efeito mais marcado e uma maior alteração no perfil circadiano (Hermida et al., 2007).

Investigações sobre IECA's como o trandolapril, ingerido antes de dormir ou de manhã permitiram concluir que a administração do medicamento na hora de deitar é considerada mais eficaz e segura para o controlo matinal sem que ocorra uma indução excessiva da PA nocturna (Hermida et al., 2007).

A combinação de captopril com a hidroclorotiazida revelou-se ligeiramente mais eficaz na redução da PA quando administrada à noite. No entanto o imidapril não revelou

diferenças significativas na administração nocturna e diurna. O ramipril, por sua vez, reduz com mais eficácia a PA diurna se administrado pela manhã e a nocturna se administrado à noite. Segundo um estudo da HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) onde foi administrado ramipril ao deitar, verificou-se que houve uma marcada redução durante o sono nocturno, reduzindo desta forma a prevalência de padrão não dipper (Svensson et al., 2001).

Recentemente, Hermida et al. (2007) investigaram a eficácia da administração consoante a hora do dia do spirapril, um IECA recomendado para a administração uma vez ao dia por causa da sua longa duração de acção. Estudou-se a diferença entre fazer essa toma única pela manhã vs. noite (Hermida et al., 2007). O spirapril revelou-se significativamente mais eficaz quando a dose é administrada pela manhã, na redução da PA diurna, mas muito menos eficaz no controlo da PA nocturna. Desta forma, o ratio dia/noite encontra-se significativamente reduzido quando a administração é feita ao acordar mas aumenta significativamente, para um padrão mais dipper, quando a toma é feita ao deitar (Hermida et al., 2007).

Tabela 2- Inibidores da enzima de conversão angiotensina – IECA: diferenças, consoante o momento de administração, dos efeitos no padrão circadiano da Pressão Arterial (Adaptado de Hermida et al., 2007).

Fármaco	Dose	Hora de tratamento	Pacientes ^a	Efeito da relação Dia/noite ^b	
				Manhã	Noite
Benazepril	10 mg	9:00 h vs 21:00h	10 HE	=	↑
Captopril+HCTZ	25 +12,5 mg	8:00 h vs 20:00h	13HE	↓	↑
Enalapril	10 mg	7:00h vs 19:00h	8 HE	↓	↑
Imidapril	10 mg	7:00h vs 18:00h	20 HE	=	=
Perindopril	4mg	9:00h vs 21:00h	18 HE	=	↑
Quinapril	20 mg	8:00h vs 22:00h	18 HE	↓	↑
Ramipril	25 mg	8:00 h vs 20:00h	33 HE	↓	↑
Spirapril	6 mg	ao acordar vs ao Deitar	100 HE	↓	↑
Trandolapril	1mg	ao acordar vs ao Deitar	30 HE	↓	↑

^a Hipertensão essencial

^b A relação de dia / noite, um índice da BP de imersão, é definida como a queda percentual na PA durante as horas de repouso noturno em relação à média da PA obtido durante as horas de atividade diurna, e calculado como: (média da PA diurna-média PA noturna / PA diurna média) × 100.

3.3. Antagonistas adrenérgicos α

Os bloqueadores α dos receptores adrenérgicos reduzem efectivamente mais a resistência periférica no início da manhã do que noutros momentos do dia e da noite. Na verdade, uma dose única nocturna do bloqueador α , como a doxazosina reduz a PA durante todo o dia e toda a noite, mas o seu maior efeito é exercido no início da manhã. Curiosamente, o pico de doxazosina após administração nocturna ocorre mais tarde do que o previsto com base na farmacocinética, sugerindo uma dependência da fase circadiana, na relação dose-resposta, como detectado por nifedipina, enalapril, e propranolol (Hermida et al., 2007).

Um estudo recente explora a administração dependente do tempo e efeitos dessa nova formulação de doxazosina, revelando que esse princípio activo revela melhor efeito quando a toma é feita na hora de dormir. A ingestão de doxazosina ao acordar apenas causou uma pequena redução, pouco significativa, da PA principalmente pela ausência de efeito nocturno, enquanto a ingestão ao deitar resulta numa redução significativa, principalmente à noite. Sucintamente, a doxazosina ingerida ao acordar falhou na cobertura das 24h enquanto a administração ao deitar resulta numa diminuição significativa da PA ao longo das 24h (Hermida et al., 2007).

3.4. Antagonistas β -adrenoceptores

Um resumo dos estudos convencionais, com medicamentos administrados sem especificação do tempo, mostra que β -bloqueadores ou não exercem qualquer efeito sobre o padrão circadiano da PA ou reduzem o padrão rítmico da PA no sentido de um perfil de não dipper. Geralmente, os Antagonistas β -adrenoceptores reduzem predominantemente a PA diurna, revelando menor efeito sobre o nocturno. O propranolol mostrou uma maior diminuição da PA e da Frequência Cardíaca (FC) durante o dia relativamente à noite, sendo que o impacto dos β -bloqueadores é maior no diurno do que no nocturno. Hermida et al. (2007) investigaram a eficácia anti-hipertensiva dependente da hora do dia, do nebivolol, foi presumivelmente a primeira cronoterapia relativamente a um bloqueador β (Hermida et al., 2007).

Tabela 3 – Medicamentos diversos: diferenças, consoante o momento de administração, dos efeitos no padrão circadiano da Pressão Arterial (Adaptado de Hermida et al., 2007).

Fármaco	Dose	Hora de tratamento	Pacientes ^a	Efeito da relação Dia/noite ^b	
				Manhã	Noite
Doxazosin GITS	4 mg	ao acordar vs ao Deitar	91HE	↓	=
Nebivolol	5 mg	ao acordar vs ao Deitar	173 HE	↓	=
Torasemide	5 mg	ao acordar vs ao Deitar	90 HE	=	↓
Valsartan	160 mg	ao acordar vs ao Deitar	90 HE	=	↑
Valsartan	160 mg	ao acordar vs ao Deitar	100 HE – ELD	=	↑
Valsartan	160 mg	ao acordar vs ao Deitar	148 HE – ND	=	↑
Aspirin	100 mg	ao acordar vs ao Deitar	100 HE	↓	=
Aspirin	100 mg	ao acordar vs ao Deitar	328HE	↓	=

^a Hipertensão essencial; EH-ELD: hipertensão essencial, os pacientes idosos.

^b A relação de dia / noite, um índice da BP de imersão, é definida como a queda percentual na PA durante as horas de repouso noturno em relação à média da PA obtido durante as horas de atividade diurna, e calculado como: (média da PA diurna-média PA noturna / PA diurna média) × 100.

Estudos realizados em pacientes hipertensos, aleatoriamente seleccionados para receber neбиволol em monoterapia na mesma dose diária, administrando em momentos diferentes, ou ao acordar pela manhã ou ao deitar. Comparou-se a eficácia do neбиволol e verificou-se que a eficácia foi ligeiramente maior, mas nada significativo, quando administrada pela manhã, ao acordar. O neбиволol quando administrado pela manhã, aumenta a prevalência de indivíduos não-dipper pelo que se considera que a hora ideal para administrar o neбиволol é à noite, pois evita a redução do ratio dia/noite bem como evita a perda da eficácia da droga durante o intervalo posológico de 24h (Hermida et al., 2007).

3.5. Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA)

Os ARA, grupo mais recente de anti-hipertensivos, são selectivos e actuam especificamente, antagonizando a acção da angiotensina II, um potente vasoconstritor regulador da PA. Os ARA são cada vez mais utilizados no tratamento da hipertensão, porque eles são eficazes e bem tolerados. Através da MAPA ao longo de 48h, avaliou-se

a eficácia anti-hipertensiva do valsartan. Os pacientes ingeriram em monoterapia, ou pela manhã ou pela noite, numa dose única diária o valsartan. A redução da PA foi bastante significativa em ambos momentos da toma e similar. No entanto, verificou-se que na toma de valsartan à noite foi particularmente eficaz na redução da PA média nocturna, o que melhora a eficácia da medicação ao longo da noite, com a potencial redução do risco cardiovascular bem como a normalização do ratio dia/noite (Hermida et al., 2005a).

Desta forma, podemos concluir que a melhor hora para administração do medicamento para ter uma maior eficácia terapêutica deve ter em conta o perfil circadiano, isto é, se se trata de um perfil dipper ou de um perfil não dipper (Hermida et al., 2007).

4. Cronoterapia no controlo da dor

O controlo da dor é uma das mais importantes prioridades terapêuticas. Apesar de publicadas inúmeras indicações, na prática clínica, para o tratamento da dor, o inadequado alívio da dor continua a constituir um problema significativo nos cuidados de saúde. O tratamento da dor pós-operatória continua a ser particularmente insuficiente, pois muitos pacientes sentem dor moderada a grave no pós-operatório apesar de terem recebido terapêutica analgésica. A explicação para o facto do alívio da dor ser insuficiente inclui: as dificuldades em avaliar correctamente a dor, a subestimação da dor do paciente, equívocos sobre o uso de analgésicos e efeitos colaterais e também as lacunas no processo de gestão da dor. A dor é também um fenómeno muito complexo e subjectivo o que explica porque é que a avaliação do paciente e da intensidade da dor é a única abordagem que pode ser usada clinicamente para determinar o nível de dor ou o alívio prestado pelos analgésicos administrados (Bruguerolle et al., 2007).

Muitas formulações de novos medicamentos, novos produtos e novos sistemas libertação de medicamento foram desenvolvidos, mas o tratamento da dor ainda é inadequado. Julga-se que o tem acontecido é que não tem sido prestada a atenção devida aos padrões diários da intensidade da dor e à necessidade de medicamentos com base em tal, porque a intensidade da dor raramente é constante durante um período de 24 horas. De facto, muitos estudos clínicos relatam episódios diurnos ou nocturnos de

exacerbação da dor. Portanto, quando pedir a um paciente sobre as características de sua dor, é tão importante para ser mais preciso, não apenas onde e como dói, mas também quando a dor é mais ou menos. De facto, diversos estudos têm sido realizados ao longo dos anos sobre a variação dependente da hora na percepção da dor e sua neuroquímica. O perfil da dor diária deve ser usado para determinar o melhor momento para administrar um medicamento analgésico a um doente (Bruguerolle et al., 2007).

Cronofarmacologia e cronoterapêutica são as duas áreas científicas que estudam especificamente quando os medicamentos produzem a seu melhor eficácia e o mínimo de efeitos colaterais. Marcadores do ritmo biológico foram identificados para orientar a cronoterapia de muitas doenças. A variação circadiana da intensidade da dor pode ser o melhor marcador para uso na determinação do melhor momento para os analgésicos serem administrados. No entanto, deve ser mantido em mente que a dor crónica e a aguda têm padrões diferentes e importantes diferenças inter-individuais têm sido descritas pelos pacientes. O inadequado alívio da dor é tão frequente que é importante determinar se o efeito analgésico pode ser melhorado através de uma abordagem cronofarmacológica (Bruguerolle et al., 2007).

Posto isto salienta-se a importância de analisar os principais dados sobre os padrões rítmicos em nível de dor e suas cronoterapia. É igualmente importante analisar as principais questões e problemas relacionados com o desenvolvimento de estratégias cronoterapêuticas e análise dos aspectos emergentes de novos sistemas de distribuição de medicamentos (Bruguerolle et al., 2007).

4.1. Estudo da variação da dor nas diversas situações clínicas

Os ritmos cuja intensidade da dor depende da hora em várias condições médicas são apresentados na Tabela 4. É interessante notar que a dor da manhã é encontrada em pacientes com angina de peito, enfarte do miocárdio, enxaqueca, artrite reumatóide e dor de dente. Por outro lado, a dor à tarde ou à noite parece ser mais frequente em pacientes com cólica biliar, cancro e dor intratável. No entanto, os dados sobre os ritmos circadianos da dor de doenças como a artrite, refluxo gastroesofágico, cólica renal, dor de dente e dor do parto também merecem atenção especial (Bruguerolle et al., 2007).

O ritmo circadiano da dor da artrite é bem conhecido para os médicos, os pacientes com artrite reumatóide normalmente relatam a presença de maior dor na parte da manhã. Esse ritmo foi confirmado experimentalmente por Kowanko et al. (1981) e por Cutolo (2005). Ao contrário, acredita-se geralmente que os pacientes com osteoartrose sentem mais dor nas primeiras horas da noite. Esta ideia foi apoiada por estudos de Lévi et al. (1985) em pacientes com osteoartrose (OA) do joelho. No entanto, um padrão diferente de dor osteoartrose foi relatado recentemente por Bellamy et al. (2002) em pacientes presumivelmente activos durante o dia com OA da mão: a dor e a rigidez foram maiores às 10 horas e menor às 16h (Bruguerolle et al., 2007).

O padrão nocturno de refluxo gastroesofágico foi relatado recentemente por Orr (2005). Em pacientes com refluxo gastroesofágico os sintomas são mais intensos à noite, e eles podem também exigir uma atenção especial devido ao maior risco de esofagite entre outras complicações significativas do refluxo gastroesofágico (Bruguerolle et al., 2007).

Manfredini et al. (2002) e Boari (2003) relataram a ocorrência rítmica de cólica renal, cujo pico ocorre pela manhã, independente do sexo e presença ou ausência de pedras nos rins. Para esses autores, as variações nas funções renais (por exemplo, a taxa de filtração glomerular, a produção de urina e a excreção renal de solutos) resultam num aumento da concentração da urina à noite e este é concebido por ser um factor predisponente para a maior ocorrência de cólica renal pela manhã (Manfredini et al., 2002 ; Boari, 2003).

Também é interessante salientar que Pollmann (1981) relatou que a ocorrência de dor de dente não ocorre ao acaso, durante as 24 horas; as dores de dentes são mais numerosos nas primeiras horas da manhã, muitas vezes muitas vezes acordam a sofrer com dor de dentes (Pollmann, 1981)

Finalmente, Aya et al., (2004) encontraram uma variação circadiana na percepção da dor em 222 nulíparas (mulheres na 1ª gravidez) na gestação sem complicações. Nestas mulheres, com dor no parto, comparando os períodos da manhã, tarde e noite verificou-se maior intensidade de dor durante a noite e menor no período da manhã (Aya et al., 2004)

Em resumo, a variação circadiana na ocorrência e intensidade da dor foi descrita em diversas situações clínicas. O conhecimento desses padrões temporais deve ser o primeiro passo para desenvolver tratamentos para o alívio da dor. Os questionários de avaliação da dor que são usados nas enfermarias clínicas raramente contemplam a hora de início ou as horas de maior ou menor dor do paciente. Esta informação é necessária para identificar um possível ritmo circadiano dos sintomas. A falta de informações sobre os ritmos biológicos da dor poderá explicar, em parte, o porquê de muitas vezes a dor persistir apesar do uso de opióides com base contínua (Bruguerolle et al., 2007).

Tabela 4 - Momento de intensidade do pico em diversas situações clínicas (Adaptado de Bruguerolle, 2007).

Causas da dor	Nº de pacientes	Pico da dor	Período de latência
Angina de peito	7789	6:00h - 12:00h	12:00h - 6:00h
Enfarte do miocárdio	1229	5:00h - 9:00h	
	703	5:00h - 10:00h	
Cólica biliar	50	23:00h - 3:00h	9:00h - 13:00h
Cancro	130	18:00h	4:00 h 10:00h
Refluxo gastroesofágico		à noite	
Dor intratável	41	22:00h	8:00h
Dor do parto	222	à noite	manhã
Enxaqueca	15	10:00h	0:00h
	117	8:00h - 12:00h	0:00h
Osteoartrite do joelho	4	7:00h - 11:00h	7:00h
	57	14:00h - 22:00h	2:00h - 6:00h
	20	22:00h	16:00h
Osteoartrite da mão	21	10:00h	
Cólica renal		Manhã	
Artrite reumatóide	19	6:00h - 8:00h	6:00h - 8:00h
Dor de dentes	543	3:00h - 6:00h	15:00h

4.2. Cronofarmacologia e cronoterapia de analgésicos

A escolha do analgésico e da sua via de administração depende da natureza e da duração da dor. A aspirina, o paracetamol (acetaminofeno), AINEs e morfínomiméticos são indicados contra a dor nociceptiva, enquanto os anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e anestésicos locais são utilizados contra a dor neurogênica. A dor aguda pode ser diferente da dor crônica a partir do ponto de vista terapêutico. Conforme

recomendado pela Organização Mundial de Saúde, a terapêutica medicamentosa deve ser relacionado com os graus de intensidade da dor: começa o tratamento com aspirina, paracetamol e antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) antes de recorrer a opióides fracos e só em último recuso utilizar os opióides fortes (Bruguerolle et al., 2007).

Em 1814, o cirurgião francês Virey foi o primeiro a relatar que o láudano, um composto natural opióide, foi mais eficaz quando administrado no final da noite. Variações circadianas foram detectadas tanto na percepção da dor e da eficácia e toxicidade de drogas analgésicas. Assim, a maior eficiência e / ou tolerância de analgésicos são prováveis de ocorrer quando os medicamentos são administrados quando a intensidade da dor é maior, pelo menos para a dor aguda (Bruguerolle et al.,2007).

4.2.1. Efeito placebo

Não é surpreendente descobrir que a analgesia produzida por placebo varia de acordo com a hora de administração. Na verdade, a dor é um sintoma subjectivo e os factores psicológicos são muitas vezes evocados como um dos muitos factores envolvidos na variabilidade inter e intra-indivíduo. Num estudo, de indivíduos saudáveis, Pollman avaliou o efeito de um placebo administrado a cada 4 horas contra a dor experimental induzida pelo frio. Este investigador relatou que um comprimido de placebo revestido de açúcar aumentaram o limiar de dor nos voluntários saudáveis entre 25-30% quando ingerido durante o dia (ou seja, 9:00h – 10:00h), mas não produziu qualquer efeito à noite. Num estudo com ocultação dupla, Hummel et al. (1995) confirmaram essas descobertas, eles mostraram que um placebo foi mais activo quando ingerido pela manhã em comparação com a noite num modelo experimental de dor induzida pelo dióxido de carbono (Hummel et al.,1995). Os factores psicológicos, bem como a variação circadiana na libertação de endorfinas podem estar envolvidos nesse fenómeno, sublinhando desta forma a complexidade e subjectividade da dor (Bruguerolle et al., 2007).

4.2.2. Paracetamol (acetaminofeno)

Estudos em animais e humanos revelam que consoante a hora de administração (com referência aos ritmos circadianos) o paracetamol apresenta diferenças na sua cinética

(i.e., cronocinética). Bélanger et al. (1985) efectuaram estudos em ratos e demonstraram que o tempo de semi-vida do paracetamol foi maior quando a administração foi feita durante a sua actividade do que durante o tempo de descanso (Bélanger et al., 1985). Bruguerolle et al. (1990) relataram que os níveis plasmáticos de paracetamol em idosos saudáveis foram maiores após a administração manhã. As mudanças circadianas na eficácia analgésica do paracetamol não foram ainda documentadas por estudos clínicos cronofarmacológicos (Bruguerolle et al., 1990). No entanto, esses dados podem ser de particular importância porque o propacetamol, um pró-fármaco novo do paracetamol, é agora prescrito. Além disso, Ngong et al., (1994) relataram a variação circadiana no metabolismo de propacetamol em indivíduos saudáveis, após uma dose de 500 mg à noite, eles relataram que a excreção do metabolito sulfato de rosa na noite, quando após a idêntica dose pela manhã, o metabolito glicuronídeo foi maior durante o dia (Ngong et al., 1994). Estes resultados estão de acordo com os de Bélanger et al. (1985), que encontraram diferenças tempo-dependente na conjugação da droga para sulfato e glicuronídeos. (Ngong et al., 1994; Bélanger et al., 1985) .

4.2.3. A aspirina e os AINE'S

Estudos em animais e humanos realizados desde a década de 1980 revelam que as variações circadianas podem ser observadas na farmacocinética e nos efeitos dos AINEs. A biodisponibilidade é maior no período da manhã. Por exemplo, os níveis plasmáticos de indometacina ou cetoprofeno após a ingestão às 7:00h é de aproximadamente 50-58% superior do que quando administrado à noite. As formulações de libertação controlada de indometacina e cetoprofeno também apresentam maior e mais rápida absorção durante a manhã. Controlando o tempo de libertação de ibuprofeno a partir de comprimidos revestidos verifica-se que foi menor com a dosagem das 8:00h relativamente à dosagem das 22:00 horas, mas esses resultados não foram reproduzidos com uma forma de libertação imediata de ibuprofeno. Também é interessante ressaltar que a eliminação renal de salicilato de sódio foi 30% mais rápido quando administrado em voluntários saudáveis à noite relativamente à administração matinal. Estes dados podem ser explicados pelas mudanças circadianas previsíveis ao longo do tempo do pH urinário (Bruguerolle et al., 2007).

Estudos com animais também revelaram os ritmos circadianos da eficácia e toxicidade dos AINEs. Por exemplo, Ohdo et al. (1995) demonstraram que a mortalidade induzida por ácido acetilsalicílico (AAS) é o mais alto no final do período de repouso dos ratos (Ohdo et al., 1995). Estudos cronofarmacológicos realizados em ratos com modelos agudos ou crônicos de inflamação indicam que a eficácia dos AINE's varia entre 40-50% de acordo com o momento de administração (Bruguerolle et al., 2007).

Millecamps et al. (2005) desenvolveram um novo modelo para avaliar a eficácia de medicamentos com base no padrão circadiano do comportamento espontâneo indicativo de bem-estar dos animais (Millecamps et al., 2005). Usando o modelo de Freund em ratos como auxiliar na inflamação crônica, estes pesquisadores descobriram que a dor da artrite crônica altera espontaneamente o comportamento do padrão noturno. Os distúrbios comportamentais foram revertidos após o tratamento a longo prazo com paracetamol e celecoxib, enquanto o AAS foi ineficaz. O primeiro e também o maior estudo multicêntrico sobre cronoterapêutica da indometacina foi realizado por reumatologistas franceses num ensaio clínico que envolveu 517 pacientes que sofrem de osteoartrose (OA) do quadril (n = 240), joelho (n = 240) ou ambos (n = 37). O objectivo desses estudos foi para responder à simples pergunta feita frequentemente pelos pacientes: a que hora do dia deve ser tomado um AINE? Cada paciente fez o seu próprio controlo e tomou uma cápsula de libertação sustentada, de 75 mg, de indometacina (Indo) (Chrono-Indocid®, MSD-Chibret: 25 mg de libertação rápida na superfície e 50 mg introduzidas num núcleo de libertação prolongada) uma vez por dia durante uma semana às 8:00h, mais uma semana ao meio-dia e, finalmente, uma terceira semana 20:00h. Quando os dados de todos os pacientes foram agrupados de acordo com o horário da ingestão indometacina, sem levar em consideração o momento do pico da dor, não se encontraram diferenças significativas na eficácia da indometacina, em função da hora de administração. No entanto, diferenças significativas na eficácia da droga foi encontrada quando os pacientes foram solicitados a indicar quando eles preferiram tomar o AINE para obter melhor alívio da dor: a administração da noite foi a mais eficaz, proporcionando o maior alívio, em indivíduos com dor predominantemente noturna, enquanto a ingestão indometacina pela manhã ou ao meio-dia foi mais eficaz em indivíduos que apresentaram maior dor na parte da tarde ou à noite, respectivamente. O efeito analgésico do fármaco foi aumentado em cerca de 60% quando os AINE's foram tomados no momento preferido (cerca de 6 h antes da hora

habitual da pior dor osteoartrose do dia) comparativamente à ingestão na hora não preferida do dia. Em 17 pacientes que sofrem de artrite reumatóide (AR), Kowanko et al. (1981) e Swannel (1983) mostraram que uma dose de 100 mg de flurbiprofeno (flurbi) administrado duas vezes por dia foi mais eficaz do que uma dose de 50 mg ingerida quatro vezes ao dia. No entanto, as medições subjectivas da dor e rigidez indicaram que parte da dose duas vezes ao dia flurbi teve de ser administrada à noite para controlar eficazmente a rigidez e dor matinal (Bruguerolle et al., 2007).

Alguns pesquisadores não foram capazes de confirmar a variação temporal da eficácia dos AINE's em pacientes com artrite. A eficácia e a tolerabilidade de uma formulação de liberação controlada de cetoprofeno foi avaliada por Vinje et al. Uma dose de 200 mg de cetoprofeno foi dado pela manhã ou à noite para 243 pacientes com OA da anca ou do joelho. Ambas as doses, de manhã e à noite, demonstraram uma redução significativa no grau de dor, havendo um alívio à tarde e maior dor à noite na administração da dose pela manhã. Num estudo recente em 234 pacientes com osteoartrite, Stengaard-Pedersen et al. compararam a eficácia de 200 mg de celocoxib quando administrada pela manhã contra a administração nocturna. O medicamento reduziu a intensidade dos sintomas da OA nos dois tempos da administração, mas não foram observadas diferenças significativas entra a administração pela manha e à noite (Bruguerolle et al., 2007).

Os pacientes que tomam mais que um AINE comumente relatam efeitos colaterais gastrointestinais (GI) ou neurossensoriais, que são tão incómodos que muitas vezes acabam por abandonar a medicação. Assim, não foi surpreendente verificar que a frequência de efeitos\ colaterais foi a maior diferença observada nos efeitos da indometacina administrado em diferentes horários do dia (Bruguerolle et al., 2007).

A frequência dos efeitos adversos produzidos pela indometacina foi estudada ao longo de três semanas, envolvendo 66 pacientes. Cerca de 33% dos pacientes relataram efeitos indesejáveis quando a indometacina foi ingerida às 8:00h, enquanto apenas 7% referiram quando a droga foi ingerida em 20:00h. Durante o estudo de três semanas, verificou-se que os efeitos adversos eram mais frequentes e mais severos quando o medicamento era ingerido às 8:00h do que em qualquer outra hora do dia. Cerca de 75% dos efeitos indesejáveis estão relacionados com o SNC (cefaleia, vertigens e ansiedade),

enquanto os outros ocorriam a nível GI (náuseas, dor gástrica e diarreia). Moore et al. (1987), observaram que o número de lesões da mucosa gástrica produzida pela administração oral de 1 g de AAS às 10:00h foi o dobro da produzida pela administração oral da mesma dose de AAS às 22:00h (Moore et al., 1987). Num estudo recente, 16 voluntários saudáveis do sexo masculino ingeriram doses únicas orais de 750 mg e 1000 mg de ácido acetilsalicílico às 8:00h ou às 20:00h. Duas horas após a administração, as lesões gástricas foram objectivamente marcadas pela endoscopia directa através de um vídeo (Bruguerolle et al., 2007).

Não houve diferenças circadianas dependente do efeito pôde ser confirmado para todas as doses de ácido acetilsalicílico, mas deve notar-se que nenhum paciente se queixou de dores GI, embora as lesões fossem visíveis por exame endoscópico após a dose de 1000 mg de ácido acetilsalicílico. Em resumo, parece que os AINE são melhor tolerados pelos indivíduos activos durante o dia quando são ingeridos à noite do que quando ingeridos no período da manhã. Pacientes com alto risco de irritação GI devem ser aconselhados a evitar tomar AINE no início da manhã (Bruguerolle et al., 2007).

5. Cronoprevenção - uma nova aplicação da cronoterapêutica

A cronoprevenção compreende a administração de medicamentos ou aplicação de outras medidas interventivas de acordo com os ritmos biológicos, como meio de prevenir a doença ou agravamento do estado de saúde. A cronoprevenção tem em conta os mesmos princípios da cronoterapêutica, no entanto o seu objectivo é a prevenção da doença, patologia e outros fenómenos prejudiciais, enquanto a cronoterapêutica actua controlando ou revertendo as doenças agudas ou crónicas já existentes (Smolensky et al., 2007b).

O conceito de cronoprevenção é bem ilustrado pelos resultados de estudos que testam a aspirina (AAS) e detectam que esta, em baixas doses, minimiza ou evita o risco de pré-eclâmpsia [A pré-eclâmpsia é caracterizada por tensão arterial elevada (hipertensão) acompanhada pela eliminação de proteínas pela urina (proteinúria) ou de retenção de líquidos (edema) que ocorre entre a 20.^a semana de gravidez e o final da primeira semana depois do parto]. Diversas investigações sugerem que o AAS, durante a gravidez, em baixas doses pode prevenir a pré-eclâmpsia em gestações de alto risco. No

entanto, nem todos os estudos apresentaram esses efeitos protectores (Smolensky et al., 2007b).

A revisão dos estudos publicados revelou diversas falhas metodológicas que poderiam estar na base destas diferenças: (1) alguns ensaios nem sempre envolviam somente pacientes de alto risco; (2) o AAS nem sempre foi administrado no início da gravidez; (3) não foi atribuído um horário específico para a toma da medicação (Smolensky et al., 2007b).

Hermida et al. (2003) questionou-se quanto à disparidade de resultados entre as investigações publicadas, remetendo para a possibilidade de que essas diferenças se poderão dever ao momento de administração de AAS ingerida diariamente. Um estudo prospectivo, com ocultação dupla e randomizado estimou as diferenças nos efeitos protectores do AAS em função da hora de administração do medicamento (Hermida et al. 2003).

Recrutaram-se 341 gestantes (181 são primíparas) normotensas com risco elevado de hipertensão gestacional e com pré-eclâmpsia. Foram constituídos 6 grupos (cada um constituído por cerca de 55 a 59 grávidas) sendo cada um sujeito a diferenças na administração do medicamento. A medicação variou da seguinte forma, ou era administrada 100 mg de AAS ou placebo e o horário da toma também foi variável (de manhã ao acordar, 8 horas após acordar (almoço) ou antes de dormir). Através da MAPA avaliou-se, durante 48 horas consecutivas no início do tratamento, a cada 20 minutos a PA entre as 7:00h e as 23:00h e a cada 30 minutos durante o sono nocturno. Posteriormente a isso, as participantes foram seguidas entre as 12 e 16 semanas até ao termo da gestação, com intervalos de vigilância de 4 semanas. O efeito de baixas doses de AAS na pressão sistólica e sistólica foi baixo e idêntico ao placebo, quando a toma era feita ao acordar. Quando a toma era feita à tarde, 8 horas após acordar, em comparação com o placebo verificou-se uma redução significativa na PA ao longo das 24 horas, após um mês de tratamento. A diferença na PAS e na PAD foi de 4.4 e 3.5 mmHg, respectivamente. No entanto a maior diferença sentiu-se quando a toma era feita antes de dormir, detectando-se uma redução na PAS e na PAD de 9.7 e 6.5 mmHg, respectivamente. Além disso, o efeito protector da medicação para evitar a pré-eclâmpsia, o atraso no crescimento no crescimento intra-uterino e parto pré termo,

diferiu de forma bastante significativa consoante o horário em que a administração foi administrada. A ocorrência de pré-eclâmpsia nos 3 grupos submetidos ao placebo foi cerca de 12%. Administrar AAS pela manhã revelou que não era de todo protector, havendo cerca de 15% de ocorrência de pré-eclâmpsia, enquanto a administração à tarde e antes de dormir revelaram-se bastante eficazes, havendo somente 1% incidência de pré-eclâmpsia (Hermida et al. 2003).

Nos grupos placebo, a hipertensão nas grávidas foi comum e afectou cerca de 30% das participantes. Mais uma vez, a administração matinal de AAS revelou não ser protectora causando uma prevalência de 25% contra 9% quando a toma é feita 8 horas após acordar e contra 7% quando a toma é feita antes de dormir. Relativamente à ocorrência de atraso do crescimento intra-uterino, nos grupos placebo, afectou cerca de 18% das gestantes. Detectou-se uma vez mais que a administração matinal não revela efeito protector havendo uma prevalência de 16%, enquanto a administração à tarde, 8 horas após acordar apresenta somente uma prevalência de 7%, mostrando-se eficaz, mas sobretudo a toma ao deitar revela ainda uma maior eficácia apresentando somente 3% incidência. Por fim, a ocorrência de partos prematuros aproximou-se de 14 %, em que a dose matinal mais uma vez não apresentou efeito protector havendo uma ocorrência de cerca de 12% enquanto a ocorrência na toma à tarde ou ao deitar foi de 3% e 0%, respectivamente (Hermida et al. 2003).

A alteração da hora de administração do AAS revela-se interessante e com bons resultados noutras áreas para além da pré-eclâmpsia. O AAS é vulgarmente prescrito como preventivo primário de acidentes cardiovasculares. Administrar o AAS ao acordar pode provocar elevação da PA em contrapartida a administração nocturna, ao deitar, tem resultados benéficos na redução da PA (7,2/4,9mmHg). Comparando a redução em indivíduos dipper (5.5/3.3mmHg) com os não-dipper (11,0/7,1mmHg) verificou-se que a redução era duas vezes maior nos não-dipper. Desta forma podemos concluir que mais uma vez que a toma do AAS se mostra mais benéfica ao deitar, revelando maior protecção contra eventos tromboembólicos (Hermida et al. 2005a).

Por último, mas não menos importante, surge um outro exemplo de aplicação prática de medidas cronopreventivas. É importante salientar a utilização de estatinas, revelando-se muito eficientes como preventivos primários e secundários de acidentes

cardiovasculares em pacientes dislipidémicos. Ao analisar o ritmo circadiano relativamente ao colesterol, verifica-se que a taxa de biossíntese deste é mais elevada após as 0 horas e mais baixa pela manhã e ao início da tarde. Estas variações no ritmo circadiano devem-se a alterações de actividade da HMG-CoA redutase. De uma forma geral, as estatinas de semi-vida longa, tais como a fluvastatina de libertação lenta, atorvastatina e rosuvastatina apresentam efeitos semelhantes independentemente da hora de administração, no entanto as estatinas de semi-vida curta tais como a fluvastatina, lovastatina e a sinvastatina reduzem com maior eficácia o LDL quando a toma é feita à noite (Zhu et al. 2008).

Por outro lado, a avaliação de doentes submetidos a intervenção coronária percutânea permitiu concluir que há uma influência significativa quanto aos efeitos lipídicos e não lipídicos desses fármacos, consoante a hora a que é feita a toma. Ao longo de 365 dias seguiram-se 152 desses pacientes, concluindo-se que a administração nocturna da atorvastatina (40mg/dia durante os primeiros 30 dias passando para 10mg/dia nos restantes meses) manifestava uma redução da frequência de eventos cardiovasculares major, uma redução da taxa de reestenose, uma redução mais significativa do nível de colesterol total, LDL e triglicérideos, a elevação do HDL e uma diminuição da disfunção endotelial, quando comparados com a toma pela manhã (Ozaydin et al. 2006).

V. Conclusão

A cronoterapia embora seja uma área não muito divulgada, já tem dado provas das suas vantagens e actualmente faz parte do quotidiano dos médicos, por sua vez também dos farmacêuticos. Muitas vezes aplica-se a cronoterapia de forma inconsciente, isto é sem se darem conta, quase como fazendo parte do senso comum. Quer seja o aconselhamento de administrar estatinas antes de dormir, ou a toma de antagonistas dos receptores H₂ ao final da tarde, estas práticas bem enraizadas tiveram origem em estudos e na aplicação da cronoterapia.

A eficácia e toxicidade de muitos medicamentos variam de acordo com a administração de tempo associado com 24 h de ritmos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais sob o controlo do relógio circadiano. Os medicamentos para diversas doenças ainda são dados sem levar em conta a hora do dia.

Os resultados devem ser sistematicamente cronofarmacológicos resumidos num formato aplicável na prática clínica. Um ritmo de referência para temporização circadiana de medicamentos tem um papel fundamental para atingir o objectivo. A identificação de um marcador de ritmo para a selecção do tempo de dosagem vai levar ao progresso e difusão das de cronoterapia.

A monitorização dos marcadores rítmicos pode ser útil para escolher o momento mais adequado do dia para a administração de medicamentos que possam aumentar seus efeitos terapêuticos e / ou reduzir seus efeitos colaterais. Além disso, para produzir novos ritmos manipulando as condições de órgãos vivos por meio da administração rítmica dos horários de alimentação alterados ou várias drogas parece levar a um novo conceito de cronoterapia.

Deve ser dada atenção para a alteração do ritmo biológico, e consideramos um efeito adverso, quando conduz à regulação alterada do sistema circadiano, que é um problema grave que afecta o funcionamento básico dos organismos vivos. Uma abordagem para

aumentar a eficiência do tratamento farmacológico é a administração de medicamentos, por vezes, durante o qual eles são melhor tolerados.

Do ponto de vista da indústria farmacêutica, a aplicação do ritmo biológico à farmacoterapia pode ser realizada pelo “timing” apropriado de comprimidos e cápsulas convencionalmente formuladas e o sistema de distribuição de medicamentos especiais para sincronizar as concentrações de medicamentos aos ritmos da actividade da doença.

A cronoterapia tem revelado grandes vantagens e uma delas é o facto de representar uma forma fácil, barata e eficaz de melhorar os tratamentos farmacológicos, seja através de um aumento de eficácia, seja pela diminuição de efeitos adversos, aumentando desta forma a qualidade de vida dos doentes.

Actualmente assiste-se a uma “revolução silenciosa” na farmacologia e terapêutica, graças à cronoterapia. Ainda há muito trabalho a fazer e muitas opções a explorar, mas claramente é algo que merece tanto o investimento financeiro efectuado, como todo o empenho que os investigadores têm dado à medicina e à farmácia.

Através deste trabalho exemplifica-se a importância do estudo da Cronofarmacologia como um ramo da Cronobiologia, que pode ao longo do nosso trabalho ser abordada com diversos enfoques práticos nos centros hospitalares e laboratórios farmacêuticos na adequação dos regimes Posológicos das diferentes patologias. Foi uma investigação de natureza qualitativa com uma abordagem empírica que permitiu compreender e entender o fenómeno da Cronoterapia como ajuda na adequação a regimes Posológicos.

Este tema trata-se de uma problemática com grande maturidade científica, embora com algumas lacunas teóricas e empíricas. Uma das linhas de pesquisa que carece de maior investigação é precisamente a da avaliação do impacto deste tipo de terapêutica em algumas patologias. Embora sem pretender esgotar a problemática que serve de enquadramento ao estudo, a presente investigação propôs-se ajudar na clarificação da importância da Cronoterapia nos regimes Posológicos.

Além dos objectivos científicos, esta pesquisa bibliográfica foi desenhada no sentido único de contribuir para a melhoria das práticas de Farmácia, ajudando a fazer luz sobre

os diversos efeitos que uma situação destas pode ter na vida dos pacientes, e o papel do profissional de saúde como auxiliador, pode ser importante.

VI – Referências Bibliográficas

- **Artigos científicos:**

Acúrcio, A. e Rodrigues, L.(2009). Os Ritmos da Vida - Uma Visão Actualizada da Cronobiologia Aplicada, *Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, (6) 2, pp. 216-234

Aya, A., Vialles, N., Mangin, R., Robert, C., Ferrer, J., Ripart, J., Coussaye, J. (2004). Chronobiology of labour pain perception: an observational study, *British Journal of Anaesthesia*, 93, pp. 451 – 453.

Bélanger P., Lalande, M., Doré, F., Labrecque, G. (1985). Diurnal variations in the transferase and hydrolases involved in glucuronide and sulfate conjugation of rat liver. *Drug Metabolism and Disposition*, 13, pp. 386 –389.

Bélanger P., Bruguerolle, B. e Labrecque, G. (1997). Rhythms in pharmacokinetics: Absorption, distribution, metabolism and excretion, in: P.H. Redfern, B. Lemmer (Eds.), *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*, Springer-Verlag, Heidelberg, pp. 177 – 204.

Bellamy, N., Sothorn, R., Campbell, J. e Buchanan W. (2002). Rhythmic variations in pain, stiffness, and manual dexterity in hand osteoarthritis, *Annals of the rheumatic disease.*, 61, p. 1075.

Boari, B. Manfredini, R. (2003). Circadian rhythm and renal colic, *Recenti Progressi in Medicina*, 94, 191–193.

Bruguerolle, B., Bouvenot, G., Bartolin, R. e Pouyet, A. (1990) Chronokinetics of acetaminophen in elderly patients, *Annual Review of Chronopharmacology*, 7, pp. 265 – 268.

Bruguerolle, B. e Labrecque, G. (2007) Rhythm patterns in pain and their chronotherapy, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 883–895

Cambar, J., L'Azou, B. e Cal, C. (1992). Chronotoxicology, in: Y. Touitou, E. Haus (Eds.), *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, Springer-Verlag, Heildeberg, pp. 139–150.

Cambar, J. (1997). New trends in chronotoxicology, in: P.H. Redfern, B. Lemmer (Eds.), *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Handbook of Experimental Pharmacology*, 125, Springer, Berlin, pp. 557–588.

Cardinali, D. (2005). Ritmos Biologicos. In: Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escrich, E., Loyzaga, P., Lahera, V., Mora, F., Romano. M. e Tamargo J. (Ed.), *Fisiologia Humana*, 3rd ed., J.A.F. Tresguerres. pp. 1119-1133.

Cataño, M., García, C. e Quintanal, F. (2007). Introducción de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en el manejo de la hipertensión arterial en una consulta de Atención Primaria de ámbito rural. *Semergen - Medicina de Familia*, 33(8), pp.408-411

Ceresa, F., Angeli, A., Buccuzzi G., Molino, G. (1969). Once-a-day neutrally stimulated and basal ACTH secretion phases in man and their response to corticoid inhibition, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29, pp. 1074–1082.

Cooke, H., Lynch, A. (1994). Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 51, pp. 2569-80

Cutolo, M. Masi, A. (2005). Circadian rhythms and arthritis, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 31, pp. 115–129.

D'Alonzo, G., Smolensky, M., Feldman, S., Gianotti, L., Emerson, M., Staudinger, H. e Steinijans, V. (1990). Twenty-four-hour lung function, in: adult patients with asthma: chronoptimized theophylline therapy oncedaily dosing in the evening versus conventional twice-daily dosing, *The American review of respiratory disease*, 142, pp. 84–90.

Decousus, H. (1992). Chronobiology in hemostasis, in: Y. Touitou, E. Haus (Eds.), *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, Springer-Verlag, Heidelberg, pp. 554–565.

Ezeugo, U., Glasser, S. (2009). Clinical benefits versus shortcomings of diltiazem once-daily in the chronotherapy of cardiovascular diseases. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 10(3), pp. 485-91.

Focan, C. (1995). Circadian rhythms and cancer chemotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*, 67, pp.1-52.

Hermida, R., Ayala, D. e Iglesias, M. (2003). Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension*, 41(3 Pt 2), pp. 651-656.

Hermida, R., Smolensky, M. (2004). Chronotherapy of hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 13(5), pp. 501-505.

Hermida, R., Ayala, D., Calvo, C. e López, J. (2005). Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(6), pp. 975-983.

Hermida, R., Calvo, C., Ayala, D., Mojon, A., Rodriguez, M., Chayan, L., Lopez, J., Fontao, M., Soler, R. e Fernandez, R. (2005). Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects, *Chronobiology International*, 22, pp. 755–776.

Hermida, R. (2007). Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiology international*, 24(4):749-75.

Hermida, R., Ayala, D., Calvo, C., Portaluppi, F. e Smolensky, M. (2007). Chronotherapy of hypertension: Administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 923–939

Hummel, T. Kraetsch, H., Lotsch, J., Hepper, M., Liefhold, J. e Kobal, G. (1995). Analgesic effects of dihydrocodeine and tramadol when administered either in the morning or evening, *Chronobiology International*, 12, pp. 62–72.

Kelly, A., Houtman, J., Jarjour, N. (2004). Inflammatory changes associated with circadian variation in pulmonary function in subjects with mild asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 34, pp. 227-233.

Kearney, M., Whelton, M., Reynolds, K., Munter, P., Whelton, P. e He, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365, pp. 217–223.

Kowanko, I., Pownall, R., Knapp, M., Swannel, E. e Mahoney, P. (1981) Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of the day, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 11, pp. 477–484

Kraft M., Martin R. (1995). Chronobiology and chronotherapy in medicine. *Disease-a-Month*. (USA),41, pp. 501-75.

Laerum, D., Smaaland, R. e Abrahamsen, F. (1995). Current concepts for chronochemotherapy of cancer. *The journal of infusional chemotherapy*. USA, 5, pp. 159-170.

Lemmer B, Labrecque G. (1987). Chronopharmacology and chronotherapeutics: definitions and concepts, *Chronobiology International*, 4(3):319-29.

Lévi, F., Louarn, C., Reinberg, A., (1985) Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment of osteoarthritis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 37 pp. 77–84.

Manfredini, R., Gallerani, M., Cecilia, O., Boari. B., Fersini, C. Portaluppi, F. (2002). Circadian pattern in occurrence of renal colic in an emergency department: analysis of patients' notes, *British Medical Journal*, 324 , pp. 767.

Manfredini R., Gallerani, M. e Fersini.,C. (1995) *Cronobiologia dell'apparato cardiovascolare*. Astra.

Marques, M. et al. (2003). Adaptação temporal. In: Marques N. e Menna-Barreto. L. (Eds.). *Cronobiologia: princípios e aplicações*. São Paulo: Edusp, Editora Fiocruz, pp. 55-98.

Marmor, L., Paperna, T., Yosef, Y. e Miller, A. (2007). Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, pp. 886-888

Martínez-Carpio, P., Corominas, A. e Miguel, J. (2004). Cronobiología y medicina: de la teoría a la realidad clínica. *Revista Clínica Española*, 204(3):154-7

Markus, R., Júnior, E. e Ferreira Z. (2003). Ritmos Biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano, *Revendo ciências básicas*. Einstein, 1, pp. 143-147

Markus, P. (2001). Cronofarmacologia e Melatonina - a hormona que marca o escuro. SBPC/Labjor. Brasil [em linha]. In.: URL: <http://www.comciencia.br/reportagens/farmacos/farma17.htm> [consultado em 7 Agosto 2010].

Menna-Barreto, L. (1997). O tempo na biologia. In Marques, N. & Menna-Barreto, L. (Eds.). *Cronobiologia: Princípios e aplicações*. São Paulo: EDUSP, Editora Fiocruz, pp. 17-21.

Millecamps, M. Jourdan, D. Leger, S. Etienne, M. Eschalier, A. Ardid, D. (2005) Circadian pattern of spontaneous behavior in monarthritic rats: a novel global approach to evaluation of chronic pain and treatment effectiveness, *Arthritis Rheum*, 52, pp. 3470–3478.

Minors, D., e Waterhouse, J. (1983). Circadian rhythm amplitude - is it related to rhythm adjustment and/or worker motivation. *Ergonomics*, 26(3), 229-241.

Moore, J. e Goo, R. (1987). Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man, *Chronobiology International*, 4, pp. 111–116.

Moore, J. Merki H. (1997). Gastrointestinal tract, in: P.H. Redfern, B. Lemmer (Ed.), *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, 125, pp. 351–373.

Moore (1997). Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annual Review of Medicine*, 48, pp. 253-266.

Moore, J. e Merki, H. (1997). Gastrointestinal tract, in: P.H. Redfern, B. Lemmer (Ed.). *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, 125, pp. 351–373.

Ngong, J. e Waring, R. (1994). Circadian rhythms of paracetamol metabolism in healthy subjects: a preliminary report, *Drug Metabolism and Drug Interaction*, 11 pp. 317–330.

Ohdo, S. Agawa, N. Song, J.G. (1995) Chronopharmacological study of acetylsalicylic acid in mice, *European Journal of Pharmacology*, 293 pp. 151–157.

Ohdo, S. (2007). Chronopharmacology focused on biological clock, *Drug Metabolism and pharmacokinet*, 22 (1), pp. 3–14.

Ohdo, S. (2010). Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, pp. 859 – 875

Orr, W. (2005) Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 17, pp. 113 –120.

Ortega, K., et al., (2000). Verapamil COER-24 180/240mg na Hipertensão Arterial Leve a Moderada em Dose Única Diária Avaliado pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 74 (nº 3), pp. 283-290

Ozaydin M., Dede O., Dogan A., Aslan S., Altinbas A., Ozturk M., Varol E. e Turker Y. (2006). Effects of Morning Versus Evening Intake of Atorvastatin on Major Cardiac Event and Restenosis Rates in Patients Undergoing First Elective Percutaneous, *Coronary Intervention. American Journal of Cardiology*, 97(1), pp. 44-7.

Peters, R., Brooks, M., Zoble, R., Liebson, P. e Seals, A. (1996) Chronobiology of acute myocardial infarction. *The American of Journal Cardiology*, 78, pp. 1198-201.

Pöllman, L. (1981). Circadian changes in the duration of local anaesthesia, *Journal of interdisciplinary cycle research*, 12, pp. 187–191.

Portaluppi, F., et al., (1995). Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension of chronic renal failure, *American Journal of Hypertension*, 8, pp. 719–726.

Prisant, L. (2004). Chronotherapeutics: A Surge of Ideas. *Clinical Cornerstone*. 6(4), 7-17.

Redon, J., Vicente, A., Álvarez, V., Cremades, B., Torro, I., Tacons, J., et al. (1999) Variabilidad circadiana de la presión arterial: aspectos metodológicos para su estimación. *Medicina Clínica, (Barc)*. 12, pp. 285-9.

Reinberg, A. (1983) Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy, in: A. Reinberg, M.H. Smolensky (Eds.), *Biological Rhythms and Medicine, Cellular, Metabolic, Physiopathologic and Pharmacologic Aspects*. Springer, Heidelberg, pp. 211–263.

Reinberg, A. (1991). Concepts of circadian chronopharmacology, in: W.J.M. Hrushesky, R. Langer, F. Theeuwes (Eds.), *Temporal Control of Drug Delivery*, Ann. NY Acad. Sci., 618, pp. 102–115.

Reinberg, A., Lewy, H. e Smolensky M. (2001). The birthe of chronobiology: Julien Josef Virey 1814. *Chronobiology International*, 18(2), pp. 173-186.

Rotenberg, L., Marques, N., e Menna-Barreto, L. (1997). Desenvolvimento da cronobiologia. In N. Marques & L. Menna-Barreto (Eds.). *Cronobiologia: Princípios e aplicações*, São Paulo: EDUSP, Editora Fiocruz. (pp. 23-44).

Sauerbier, I. (1992). Rhythms in drug-induced teratogenesis, in: Y. Touitou, E. Haus (Eds.), *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, Springer-Verlag, Heidelberg, pp. 151–157.

Silva, C. F. (2000). Fundamentos teóricos e aplicações da cronobiologia. *Psicologia: Teoria, Investigação e Prática*, 5(2), 253-265.

Silvério, J. (2003). Factores psicológicos e cronobiológicos do rendimento desportivo. *Doutoramento em Psicologia do Desporto*. Braga, Universidade do Minho.

Smolensky, M. e Labrecque, G. (1997) Chronotherapeutics, *Pharm News* 4 pp.10–16.

Smolensky M. e Portaluppi F. (1999a). Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. *American Heart Journal*, 137, S14-S24.

Smolensky, M., Reinberg, A., Martin, R. e Haus, E. (1999b). Clinical chronobiology and chronotherapeutics with applications to asthma, *Chronobiology international*, 16 (5), pp. 539-563

Smolensky, M., (2002). Compliance to prescription medication entails respect for treatment timing (Letter), *Chronobiology International*, 19, pp. 502–505.

Smolensky, M., Lemmer, B Reinberg, A. (2007a). The chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 852–882.

Smolensky, M., Peppas N. (2007b). Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 828–851.

Sociedade Brasileira de Pediatria (2003) Educação médica continuada – Tratamento [em linha]. In: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=24&id_detalhe=336&tipo_detalhe=S

Stergiou, S. e Nasothimiou, G. (2008). Does dosing antihypertensive drugs at night alter renal or cardiovascular outcome: do we have the evidence, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17, pp. 464–469.

Svensson, P., Faire, U., Sleight, P., Yusuf, S. e Ostergren, J. (2001). Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy, *Hypertension*, 38 , pp. E28–E32.

Swannel, A. (1983). Biological rhythms and their effect in the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis, *British Journal Clinical Practise*, 38 (33), pp. 16–19.

Umeda, T, Naomi, S., Iwaoka, T., Inoue, J. Sasaki, M. Ideguchi, Y. Sato, T. (1994). Timing for administration of an antihypertensive drug in the treatment of essential hypertension, *Hypertension*, 23 (1), pp. 1211–1214.

Zhu, L., Zhou, Q., Yan, X. e Zeng S. (2008). Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *Internacional Journal of Clinical Practice*, 62(10), 1560-71.