

Considerações sobre a cronofarmacologia no *design* de novos fármacos

CLEOPATRA S. PLANETA¹ - ROBERTO DELUCIA²

1. Professora Assistente, Doutora do Departamento de Princípios e Naturais, Faculdade de Ciências Farmacêuticas-Unesp. Rodovia Araraquara-Jaú km 01. 14802-902-Araraquara, SP, Brasil

2. Professor Assistente, Doutor do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas -USP, 05508-900-São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os seres vivos, desde o seu surgimento e durante o processo de evolução, estiveram submetidos a fenômenos ambientais periódicos e recorrentes, representados pelos ciclos geofísicos: as estações do ano, os ciclos lunares, as marés e o ciclo dia/noite.

Os fenômenos ambientais recorrentes influenciaram, de forma marcante, a organização funcional dos seres vivos. Os organismos respondiam aos fenômenos ambientais com seqüências de reações químicas. Alguns seres vivos estabeleceram conexões entre as várias etapas das seqüências de reações, tornando-as independentes das seqüências ambientais que as evocavam, originalmente. Através do acoplamento enzimático, portanto, por um processo de aceleração catalítica, os organismos adquiriram a capacidade de responder antecipadamente às mudanças cíclicas do meio ambiente. Desta forma, os organismos passaram a refletir ativamente os fatores ambientais, antecipando, no seu protoplasma, as mudanças cíclicas do mundo externo.

As propriedades antecipativas levaram à incorporação da ritmicidade ambiental, levando ao surgimento dos ritmos biológicos, que podem ser caracterizados pela recorrência, a intervalos regulares, de eventos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais.

RITMOS BIOLÓGICOS

Os ritmos biológicos podem ser encontrados em todos os organismos: desde uma alga unicelular até a espécie humana. E em todos os níveis de organização: desde funções celulares até o comportamento social. Desta forma, permitindo melhor interação dos seres vivos com o meio ambiente, aumentando a probabilidade de sobrevivência.

Isolando-se animais ou plantas de "pistas" temporais (escuro constante, por exemplo), estes continuam exibindo ritmos biológicos, comprovando, assim, a natureza endógena destes ritmos, denominado, neste caso, ritmo de livre-curso (*free run*). Além disso, existem evidências de que os ritmos biológicos são geneticamente determinados.

Os ritmos biológicos gerados endogenamente, sincronizados pelos ciclos ambientais que se constituíram originalmente na pressão seletiva para a sua incorporação. Estes ciclos, capazes de arrastar os ritmos endógenos, são chamados *zeitgebers* (aquele que impõe o tempo) ou sincronizadores externos. O período do ritmo de livre-curso é aproximadamente igual ao período do *zeitgeber*.

Os ritmos biológicos podem ser classificados, de acordo com vários critérios, e o mais comumente usado é o da frequência (inverso do período). Assim, o ritmo circadiano (do latim: *circa* = cerca de; *dies* = dia) tem período de aproximadamente 24 horas e é sincronizado pelo ciclo dia/noite. O ritmo circadiano é subdividido em ultradiano (período menor que 24 horas) e infradiano (período maior que 24 horas). Empregando-se uma curva cosseno (método Cossinor), pode-se estimar quatro características dos ritmos: o período, a acrofase, a amplitude e o mesor.

No caso dos ritmos circadianos, o período, definido pelo comprimento de onda, é de aproximadamente 24 horas. Define-se como *acrofase* o intervalo de tempo, a partir de um instante de referência (em geral meia noite para ritmos circadianos), necessário para que ocorra o pico de máxima da variável em estudo. O *mesor* representa o valor médio na curva de ajuste; e a *amplitude* representa a diferença entre os picos e o mesor.

Vários parâmetros fisiológicos e psicológicos humanos apresentam ritmo circadiano (Tabela I). Deve-se ter em mente que as características desses ritmos podem mudar, em função de uma composição com ritmos de outras frequências. Por exemplo, algumas das variáveis apresentadas, além do ritmo circadiano, apresentam, também, um ritmo circannual (sazonal); isto é, neste caso, a acrofase circadiana varia, circannualmente.

Tabela I - Valores médios da acrofase de variáveis clínicas

VARIÁVEL	HORA DA ACROFASE
SINAIS VITAIS	
Temperatura Oral	16:27
Pulso	15:00
Pressão Arterial-Sistólica	18:16
Pressão Arterial-Diastólica	15:00
Força Muscular	13:54
Ventilação Pulmonar	12:18
RESPOSTAS PSICOLÓGICAS	
Auto-Avaliação do Humor	15:00
Auto-Avaliação do Vigor	15:00
Velocidade de Somação	15:00
Velocidade de Memorização	14:05

CRONOFARMACOLOGIA

Dependendo da hora do dia, o mesmo organismo pode ser bioquímica e fisiologicamente diferente. Os ritmos circadianos não ocorrem apenas ao nível basal, mas também na capacidade de o organismo reagir frente a estímulos ambientais. Essa resposta diferencial a um estímulo idêntico foi demonstrada

para vários agentes, como, por exemplo, fármacos, toxinas, radiações e ruídos.

Atualmente, a cronofarmacologia compreende estudos de: a) efeitos de fármacos como função do ritmos biológico; b) efeitos de fármacos sobre os parâmetros da bioperiodicidade endógena (período, amplitude, acrofase, etc) e c) perfis rítmicos na administração programada de fármaco com finalidade de otimizar a sua eficácia clínica.

Para melhor compreensão das alterações dos efeitos de fármacos como função do ritmo biológico, é aconselhável três conceitos complementares:

a) *cronofarmacocinética*: refere-se às alterações rítmicas na absorção, distribuição, biotransformação e excreção de um determinado fármaco;

b) *cronestesia*: conceituada como mudanças rítmicas na

responsividade do(s) sistema(s) - alvo, incluindo fenômenos moleculares e processos metabólicos;

c) *cronergia*: são as alterações rítmicas nos efeitos de um agente químico ou físico. No caso dos agentes químicos, a cronergia é resultante da interação entre a cronofarmacocinética da substância e a cronestesia do sistema alvo.

Dentro deste contexto, a cronofarmacologia considera a ritmicidade circadiana como um fator importante na avaliação dos efeitos de fármacos. Neste sentido, em humanos, tem-se demonstrado ritmo circadiano em parâmetros farmacocinéticos de alguns fármacos (Tabela II) e na cronestesia de substâncias inalantes, na forma de aerosol, para aliviar a reatividade brônquica, injeção de alérgenos intradérmica para reatividade cutânea e na administração de anestésicos locais na alteração da sensibilidade nervosa local.

Tabela II - Cronofarmacocinética de fármacos obtidos em voluntários sincronizados

Parâmetros	Horário de administração (horas)	Fármacos em dose oral/ 24horas	Alterações circadianas em parâmetros farmacocinéticos
Ácido acetilsalicílico (1,5 g)	6 h; 10 h; 18 h; 22 h	Concentração plasmática	Cmax, após administração a 6 h
Clorazepato (50 mg)	7 h; 19 h	Concentração plasmática	Cmax, pico (1 h), ½ vida (3 h), p/ 7 h e p/ 19 h pico
Etanol (0,67 g/kg)	7 h; 23 h	Concentração plasmática	(4 h) e ½ meia vida (30 h) Cmax, após ingestão a 7 h
Hidrocortisona	8 h; 16 h	Meia-vida plasmática	½ -vida mais curta p/16 h
Ampicilina (500 mg)	6 vezes/dia	Concentração plasmática	Cmax, p/11 h
Propranolol (80 mg)	2 h; 8 h; 14h; 20 h	Concentração plasmática	Pico de concentração mais baixo, após administração a 14 h
Cisplatina	6 h; 18 h	Concentração urinária	Cmax p/ 6h
Paracetamol (7,5 mg/ 70 kg)	6 h; 14 h	Meia-vida plasmática	½ = 13,1 p/ 6h ½ = 114,4 p/ 14 h

O estudo dos mecanismos envolvidos nas alterações cronofarmacocinéticas e cronofarmacodinâmicas (cronestesia) são fundamentais para estabelecimento do design de novos fármacos. Assim, todas as vias afetadas pela administração de fármaco podem exibir ritmicidade circadiana. Isto significa, para um dado fármaco, ocorrer variação temporal na absorção do fármaco, nas ligações às proteínas plasmáticas, nas vias de metabolização e excreção, como também nos números de receptores de um dado biosistema alvo.

Os principais mecanismos envolvidos nas alterações rítmicas dos efeitos de fármacos são estudados em animais de experimentação (fase pré-clínica) e em humanos. Esses vários estudos têm como objetivo o desenvolvimento de padrões rítmicos para administração de medicamentos de forma a melhorar a eficácia clínica (*cronoeficácia*) ou reduzir os efeitos indesejáveis (*cronotoxicidade*)

Em comunicação recente (7th International Conference on Chronopharmacology and Chronotherapeutics, Smolensky, M. H., 1996) foi relatado a existência de cerca de uma centena de medicamentos como padronização cronobiológica no mercado farmacêutico dos E.U.A, enquanto que em nosso meio o número é de uma dezena. Como exemplos desses medicamentos, pode-se citar os corticosteróides, os anti-inflamatórios não-esteroi-

dais, os antineoplásicos, os broncodilatadores (teofilina), os antagonistas de cálcio (verapamil), dentre outros. Esses dados reforçam a necessidade de estudos cronofarmacológicos no design de novos fármacos.

Concluindo, essa discussão evidencia os avanços conseguidos na compreensão da ritmicidade dos efeitos de fármacos, baseados na elucidação dos mecanismos cronofarmacológicos (cronofarmacocinética e cronestesia). A partir da demonstração desses fatos em modelos animais, é possível a generalização para os seres humanos, amplia a possibilidade do design de novos medicamentos para prevenção e tratamento das doenças.

BIBLIOGRAFIA

1. ANOKHIN, P. K. Biology and neurophysiology of the conditioned reflex and its role in adaptative behavior. New York: Pergmon Press, 1974, p.3-15.
2. ASCHOFF, J. Handbook of behavioral neurobiology. V. 4. Biological rhythms. New York: Plenum Press, 1981, p. 3-10.
3. DELUCIA, R.; PLANETA, C. S. Cronofarmacologia. Rio de Janeiro: Liv. Atheneu, 1988, p. 397-405.
4. HALBERG, F.; KATINAS, G. S. Chronobiology glossary. Int. J. Chronobiol., v.1, p. 31-63, 1973.
5. LEMMER, B.; HULLER, H. Clinical chronopharmacology. Munich: Zuckschwerdt, 1990.

6. MOORE-EDE, M. C. Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.14, p. 925-35, 1973.
7. PLANETA, C. S. Abordagem cronofarmacológica de efeitos comportamentais e neuroquímicos da fencanfamina em ratos. São Paulo, 1988, 119 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia)-Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.
8. PLANETA, C. S.; AIZENSTEIN, M. L.; SCAVONE, C.; DELUCIA, R.

- Behavioral and neurochemical effects of fencamfamine on rats: a chronobiologic approach. *Chronobiol. International*, v.6, p. 313-20, 1989.
9. REINBERG, A.; SMOLENSKY, M. H. Circadian of drug disposition in man. *Clin. Pharmacokinet.*, v.7, p. 401-20, 1982.
10. TOUITOU, H.; HAUS E. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. London:Springer-Verlag, 1994.