

CATARINA LOURENÇO DO CARMO SANTOS

CRONOTERAPIA – A TERAPÊUTICA  
ASSOCIADA AO RELÓGIO  
BIOLÓGICO



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

2020



**CATARINA LOURENÇO DO CARMO SANTOS**

# **CRONOTERAPIA – A TERAPÊUTICA ASSOCIADA AO RELÓGIO BIOLÓGICO**

**Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação de Prof<sup>a</sup> Doutora Ana Isabel Azevedo  
Serralheiro**



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

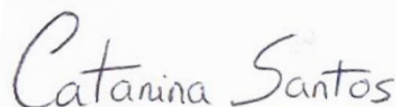
Faculdade de Ciências e Tecnologia

2020



## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



Catarina Santos

(Catarina Lourenço do Carmo Santos)

Copyright© Catarina Lourenço do Carmo Santos

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.



## **Agradecimentos**

Após este longo caminho de muito trabalho, dedicação, concentração e desafios, mas também de muita felicidade, é com orgulho e enorme satisfação que escrevo as últimas linhas deste trabalho. Não foi fácil, mas valeu a pena e quero aproveitar este pequeno espaço para me dirigir especialmente às pessoas que fizeram não só parte deste percurso académico como do meu percurso de vida.

Agradeço desde já à minha família, pais e avós que estiveram comigo desde sempre e viram todo o crescimento e desenvolvimento. Depositaram constantemente as suas palavras de motivação e confiança em mim.

Obrigada à Margarida Viegas pelo apoio incondicional, incentivo, preocupação, pela amizade única.

Um agradecimento especial à Mafalda Pereira e à Catarina Oliveira por terem estado sempre presentes ao longo desta jornada e por a terem tornado tão mais especial e divertida. Levo-vos no coração da universidade para o resto da vida sem dúvida. Obrigada por terem estado a meu lado e por me terem dado forças e alegria todos os dias até atingirmos juntas esta meta, não podia pedir melhor.

Um agradecimento especial à Professora Ana Serralheiro pela orientação prestada, pela paciência, sinceridade, simpatia e profissionalismo que demonstrou não só ao longo da elaboração deste trabalho como ao longo de todo o curso.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à UAlg e a todas as pessoas que acompanharam estes 5 anos por quem tenho muito carinho e que decerto sabem quem são. Contribuíram, de uma forma ou de outra, para a realização deste trabalho através das suas palavras de força, preocupação ou mesmo pela sua simples presença e amizade. Sem vocês não teria o mesmo significado.



# Índice

Índice de figuras .....	III
Índice de quadros.....	V
Lista de siglas.....	VII
Resumo.....	IX
Abstract .....	XI
1.Introdução.....	1
2. Cronobiologia: Breve abordagem histórica.....	3
3. Funcionamento do relógio biológico .....	5
3.1 Ritmos biológicos .....	5
3.2 Componente genética .....	7
3.3 Dessincronização de ritmos e consequente desenvolvimento de patologias .....	11
4. A Cronoterapia como ciência da saúde.....	15
4.1 Definição do conceito.....	15
4.2 Primeiras investigações.....	17
4.3 Cronofarmacologia.....	18
4.3.1 Cronofarmacocinética .....	18
4.3.2 Cronofarmacodinâmica.....	22
5. Aplicação da cronoterapia nas patologias .....	25
5.1 Cronoterapia na Hipertensão Arterial.....	25
5.2 Cronoterapia da asma .....	31
5.3 Cronoterapia da artrite reumatoide .....	33
5.4 Cronoterapia anticancerígena.....	37
5.5 Cronoterapia da úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico .....	45
5.6 Cronoterapia não farmacológica nos transtornos de sono e de humor.....	47
5.7 Cronoterapia da hipercolesterolemia .....	49
6. Tecnologias circadianas de administração de fármacos .....	51
7. Importância e limitações da cronoterapia .....	55
8. Novos desenvolvimentos na área .....	57
9. Trabalho de campo.....	61
10. Conclusão .....	65
11. Bibliografia .....	67
12. Anexos.....	75



# Índice de figuras

<b>Figura 3.1</b> - Representação dos componentes do relógio circadiano. O relógio circadiano pode ser representado como tendo vias de entrada, oscilador central (Núcleo Supraquiasmático) e vias de saída. O oscilador central é o responsável por produzir ritmos endógenos biológicos podendo estar sincronizado com o ambiente através de vias de entrada como sinais de luz ou temperatura. As vias de saída são as responsáveis por levar os ritmos do relógio até aos seus alvos, a nível periférico, de modo a permitir a execução de atividades rítmicas. Adaptado de [1].....	8
<b>Figura 3.2</b> - Mecanismo primário de feedback loop negativo responsável pelo funcionamento do relógio endógeno. Adaptado de [7] .....	9
<b>Figura 4.1</b> - Através dos gráficos é possível observar a variação de alguns parâmetros da função renal (TFG - Taxa de filtração glomerular; PA - Pressão arterial; FSR - Fluxo sanguíneo renal), à esquerda e a variação circadiana da inulina e creatinina, à direita. Adaptado de [52] .....	21
<b>Figura 4.2</b> - Representação da diminuição da expressão de ARN (à esquerda) e proteína (ao centro) de OAT3 e diminuição da excreção urinária de furosemida (à direita) em ratos que sofreram deleção do gene <i>bmal1</i> . Adaptado de [53].....	22
<b>Figura 5.1</b> - Picos máximos do cortisol, melatonina e prolactina ao longo do dia.....	34
<b>Figura 5.2</b> - Influência do horário de administração na capacidade de inibição do mecanismo de angiogénese associado ao crescimento do tumor por parte do imatinib. O grupo de administração de imatinib às 9:00 horas aparenta um menor desenvolvimento de novos vasos sanguíneos quando comparado com o grupo de administração às 21:00 horas ou o grupo controlo. Adaptado de [55] .....	40
<b>Figura 5.3</b> - Possíveis benefícios da abordagem cronoterapêutica na quimioterapia. Adaptado de [90]..	43
<b>Figura 5.4</b> - Variação dos valores de pH do estômago ao longo do dia. Adaptado de [93] .....	46
<b>Figura 6.1</b> – Vantagens da utilização dos sistemas cronoterapêuticos Adaptado de [102] .....	53
<b>Figura 9.1</b> – Diagrama de extremos e quartis em relação à idade dos participantes no estudo. ....	61
<b>Figura 9.2</b> - Histograma de frequência de idades dos participantes no estudo.....	62
<b>Figura 9.3</b> - Questões acerca do conhecimento e hábitos dos participantes em relação à sua terapêutica .....	63
<b>Figura 12.1</b> - Questionários de monitorização da terapêutica 1 a 4. ....	75
<b>Figura 12.2</b> - Questionários de monitorização da terapêutica 5 a 8. ....	76
<b>Figura 12.3</b> - Questionários de monitorização da terapêutica 9 a 12. ....	77
<b>Figura 12.4</b> - Questionários de monitorização da terapêutica 13 a 16. ....	78
<b>Figura 12.5</b> - Questionários de monitorização da terapêutica 17 a 20. ....	79

<i>Figura 12.6 - Questionários de monitorização da terapêutica 21 a 24. ....</i>	<i>80</i>
<i>Figura 12.7 - Questionários de monitorização da terapêutica 25a 28. ....</i>	<i>81</i>
<i>Figura 12.8 - Questionários de monitorização da terapêutica 29 a 32. ....</i>	<i>82</i>
<i>Figura 12.9 - Questionários de monitorização da terapêutica 33 a 36. ....</i>	<i>83</i>
<i>Figura 12.10 - Questionários de monitorização da terapêutica 37 a 40. ....</i>	<i>84</i>
<i>Figura 12.11 - Questionários de monitorização da terapêutica 41 a 44. ....</i>	<i>85</i>
<i>Figura 12.12 - Questionários de monitorização da terapêutica 45 a 48. ....</i>	<i>86</i>
<i>Figura 12.13 - Questionários de monitorização da terapêutica 49 a 52. ....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 12.14- Questionários de monitorização da terapêutica 53 e 54. ....</i>	<i>88</i>

# Índice de quadros

<i>Quadro 6.1- Exemplos de formulações de base cronoterapêutica. [106].....</i>	<i>56</i>
---	-----------



## Lista de siglas

- ACTH** (hormona adrenocorticotrópica)
- ADN** (ácido desoxirribonucleico)
- AINEs** (anti-inflamatórios não esteroides)
- AR** (artrite reumatoide)
- ARA** (antagonista do recetor da angiotensina II)
- AUC** (área sob a curva)
- BECs** (bloqueadores da entrada de cálcio)
- BMAL1** (*brain and muscle ARNT-like protein 1*)
- CDK1** (*cyclin-dependent kinase*)
- CLOCK** (*circadian locomotor output cycles kaput protein*)
- C<sub>máx</sub>** (concentração plasmática máxima de fármaco)
- CREB** (*cAMP response element-binding protein*)
- CRY** (*cryptochrome protein*)
- CYP450** (citocromo P450)
- ECG** (eletrocardiograma)
- FEV** (volume expiratório máximo)
- FSR** (Fluxo sanguíneo renal)
- GSH** (glutathiona)
- HMG-CoA** (3-hidroximetilglutaril coenzima A)
- HTA** (hipertensão arterial)
- IECAs** (inibidores da enzima de conversão da angiotensina)
- IL-6** (interleucina 6)
- MAPA** (monitorização ambulatorial da pressão arterial)
- mARN** (ácido ribonucleico mensageiro)
- NCBI** (*National Center for Biotechnology Information Search Database*)
- NSQ** (núcleo supraquiasmático)
- OAT3** (transportador de aniões orgânicos 3)
- PA** (pressão arterial)

**PCR** (reação em cadeia de polimerase)  
**PEF** (débito expiratório máximo instantâneo)  
**PER** (*period circadian protein homolog*)  
**P-gp** (glicoproteína-P intestinal)  
**PSH** (tiol plasmático)  
**REV-ERB $\alpha$**  (*reverse erythroblastosis virus  $\alpha$* )  
**RORs** (*retinoid-related orphan nuclear receptors*)  
**siARN** (ácido ribonucleico silenciador)  
**TFG** (taxa de filtração glomerular)  
**TNF** (fator de necrose tumoral)  
**WEE1** (*WEE1 G2 checkpoint kinase*)

# Resumo

O campo da farmacoterapia evolui constantemente e sabe-se agora que o fator **tempo** poderá constituir uma grande influência nesta área. Esta dissertação aborda principalmente a importância do horário de administração de certos medicamentos tendo em conta os ritmos biológicos da fisio(pato)logia humana que é influenciada pelos ciclos de luz/escuridão ao longo das 24 horas. Deste modo, foi efetuada uma extensa pesquisa bibliográfica que possibilitou a abordagem de vários tópicos relativos à cronoterapia como a sua fundamentação científica, primeiras investigações, dessincronização de ritmos biológicos e as suas consequências no desenvolvimento de doenças, importância do horário de administração de fármacos e também novos desenvolvimentos na área. Inclusive, foi elaborado um pequeno estudo que consistiu na realização de um questionário a utentes de farmácia comunitária com o objetivo de compreender os respetivos hábitos e conhecimentos em relação à sua terapêutica. Com este trabalho, pode-se concluir que o horário de administração e os ritmos biológicos têm um papel bastante relevante no que toca à eficácia da terapêutica e desenvolvimento de algumas doenças por dessincronização do relógio biológico evidenciando-se pertinente o aprofundar de conhecimento nesta área de modo a possibilitar o desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais adequadas e inovadoras, posologias mais rigorosas e tecnologias de previsão de ritmos biológicos para precaver certas doenças.

**Termos-chave:** cronoterapia, cronofarmacologia, ritmo circadiano e horário de administração.



# Abstract

The field of pharmacotherapy is constantly evolving and it is currently known that **time** may be a major influence in this area. This dissertation mainly addresses the importance of the schedule of administration of certain medications taking into account the biological rhythms of human (patho)physiology which is influenced by the cycles of light/darkness throughout the 24 hours. In this way, an extensive bibliographic research was carried out to approach and discuss several topics related to chronotherapy such as its scientific basis, first investigations, desynchronization of biological rhythms and their consequences on the development of diseases, the importance of drug administration schedules and also new developments in the field. Additionally, a small study was carried out, which consisted of a community pharmacy questionnaire to customers in order to understand their habits and knowledge in relation to their therapeutic regimen. With this work, it can be pointed out that the time of administration and biological rhythms play a very important role with regard to the effectiveness of the therapy and the development of some diseases due to the lack of synchronization of the biological clock. Therefore, it seems that deepening knowledge in this area is essential in order to enable the development of more appropriate and innovative pharmaceutical formulations, more rigorous dosages and technologies for predicting biological rhythms to prevent certain diseases.

**Keywords:** chronotherapy, chronopharmacology, circadian rhythm and administration schedule.



# 1.Introdução

Esta dissertação enquadra-se na área das Ciências Farmacêuticas, sendo que o tema apresentado é a cronoterapia. De um modo geral, esta ciência estuda qual o impacto do horário de administração na eficácia terapêutica de alguns medicamentos. Ao longo da monografia são abordados vários tópicos como a história da cronoterapia, componente genética associada, cronofarmacoterapia de alguns fármacos e algumas inovações nesse campo. Para a elaboração da dissertação, a metodologia maioritariamente aplicada baseou-se numa pesquisa bibliográfica realizada ao longo de cerca de 6 meses. No decurso deste período foram consultados vários motores de busca recorrendo principalmente ao *National Center for Biotechnology Information Search Database* (NCBI) sendo que algumas das palavras-chave utilizadas foram: *cronoterapia*, *cronofarmacologia*, *ritmo circadiano* e *horário de administração*. Como complemento ao trabalho, foi efetuado um pequeno estudo com o intuito de avaliar o conhecimento que os utentes de uma Farmácia Comunitária apresentam relativamente aos medicamentos tomados e a respetiva adesão à terapêutica.

Pode-se afirmar que a matriz ou origem do tema em estudo, são os movimentos de rotação da Terra em torno do seu eixo a cada 24 horas, devido aos quais a maioria dos organismos estão sujeitos a flutuações previsíveis de luz e temperatura. Estas variações diárias são captadas e antecipadas por um largo espectro de espécies, desde cianobactérias a humanos, sendo que estes organismos foram capazes de desenvolver relógios biológicos endógenos regulados pelo ambiente circundante. Assim, a fisiologia dos seres vivos e respetivas funções internas estão intimamente entrelaçadas com o ciclo geofísico do nosso planeta.

[1]

Esta relação aplica-se, por exemplo, à disponibilidade reprodutiva simultânea de parceiros sexuais, à época de floração de plantas, à hibernação anual de inverno e à migração pontual de pássaros. [2]

Para uma melhor compreensão dos ritmos acima descritos surgiu a cronobiologia, o ramo da área da biologia que examina fenómenos cíclicos (periódicos) nos organismos vivos e a sua adaptação aos ritmos solar e lunar, fenómenos esses que são conhecidos como

ritmos biológicos. <sup>[3]</sup> O principal objetivo desta ciência consiste em abordar questões relativas às causas, utilidade e significado prático de tais estruturas temporais. <sup>[2]</sup>

A palavra cronobiologia deriva do grego antigo *χρόνος* (*chrónos*, que significa "tempo") e de biologia, que é a ciência que estuda a vida. <sup>[4]</sup> O desenvolvimento da cronobiologia pode ser comparado ao da genética pois da mesma forma que a genética conduziu à genómica (mapeamento do genoma), a cronobiologia levou à cronómica, o mapeamento de cronomas (estruturas do tempo). <sup>[5]</sup>

Os estudos cronobiológicos englobam a aplicação de várias áreas das quais fazem parte: anatomia comparada, fisiologia, genética, biologia molecular, comportamento de organismos dentro da mecânica dos ritmos biológicos, entre outras. <sup>[5]</sup>

## 2. Cronobiologia: Breve abordagem histórica

Desde muito cedo na história que se verificam comportamentos e outras propriedades cíclicas e rítmicas nos seres vivos. No século XVIII, surgiu a curiosidade por parte da comunidade científica de entender melhor esta característica dos organismos. Assim, em 1729, o astrônomo francês *Jean Jacques d'Ortous de Mairan* elaborou uma experiência para o estudo dos ritmos biológicos. <sup>[6]</sup> Neste estudo, que foi considerado um dos primeiros na área da cronobiologia, foi usada uma planta “sensível”, a *Mimosa*. As folhas desta planta uniam-se à noite, durante a escuridão, e abriam durante o dia ao receberem a luz solar, sendo que estes movimentos eram repetidos diariamente. Por esta razão sempre se pensou que este movimento rítmico derivava exclusivamente da iluminação que a planta recebia ao longo do período de 24 horas. Com base no estudo cuja metodologia consistia em colocar as plantas em constante escuridão e observar o seu comportamento, verificou-se que a abertura e fecho das folhas se mantinha igual ao cenário de exposição diária normal, como se estas conseguissem perceber igualmente o dia e a noite. Esta foi a primeira evidência experimental da presença de uma ritmicidade endógena na abstinência de influências ambientais externas. <sup>[6]</sup>

Apesar das fortes evidências de ritmos diários endógenos através do trabalho de *de Mairan*, muitos céticos continuavam a questionar a sua plausibilidade pois acreditavam que alterações diárias na temperatura ou sinais geofísicos inespecíficos poderiam ser as causas para as oscilações rítmicas das folhas. <sup>[7]</sup>

Após quase um século, o botânico suíço *Augustin de Candolle* constatou que o movimento das folhas da *Mimosa* respondia também a fonte de luz artificial tendo sido capaz de alternar o ciclo das plantas ao colocá-las sob luz artificial durante a noite e em escuridão durante o dia. <sup>[8]</sup> Após algum tempo, as plantas foram capazes de se adaptar a estas condições alteradas, abrindo as suas folhas à noite e unindo-as durante o dia. É de notar que quando as lâmpadas funcionavam ininterruptamente durante 24 horas o movimento de abertura e fecho das plantas mantinha-se. Porém, neste caso as folhas da *Mimosa* não foram capazes de mimetizar o ciclo solar diário exato de 24 horas, falhando o comprimento do dia por algumas horas demonstrando que os ciclos são endógenos e não totalmente dependentes de estímulos ambientais. <sup>[2]</sup>

Estas experiências acabaram por estabelecer que existe um relógio biológico capaz de regular ritmos diários fisiológicos e comportamentais, que pode ser instruído a corresponder a condições ambientais alteradas sendo, porém, controlado endogenamente.

[9]

Os estudos cronobiológicos foram com o tempo abrangendo os ritmos comportamentais dos animais, inclusive humanos.

## 3. Funcionamento do relógio biológico

### 3.1 Ritmos biológicos

*Franz Halberg*, cientista romeno e considerado um dos fundadores da cronobiologia moderna, inventou em 1959 o termo “circadiano” que deriva do latim *circa* e *diem* (*circa* = cerca de + *diem* = dia) para se referir a ritmos diários que são verdadeiramente gerados internamente, ou seja, ritmos com um período de cerca de 24 horas que continuam a oscilar mesmo na ausência de qualquer contribuição ambiental. <sup>[1]</sup>

O período de um ritmo corresponde ao tempo necessário para ser completado um ciclo, o que em condições constantes é denominado de período livre. Normalmente os ritmos não são completamente livres pois os organismos estão sujeitos às variações ambientais. Na ausência de estímulos ambientais temporais, como luz e temperatura, e provavelmente devido a fatores fisiológicos o ritmo circadiano parece desviar-se um pouco a cada dia, começando um pouco mais cedo (período circadiano curto) ou um pouco mais tarde (período circadiano longo). *Aschoff* estudou vários organismos e detetou que a duração do período, em condições constantes, é diferente para organismos diurnos e noturnos: aumenta quando os organismos noturnos estão sujeitos a intensidades de luz superiores às habituais, enquanto que diminui nos organismos diurnos, sendo que este princípio foi denominado de Regra de *Aschoff* ou regra circadiana. <sup>[10]</sup> Esta variação no período dos organismos é considerada como uma adaptação dos mesmos aos novos estímulos e, provavelmente, o período é encurtado nos organismos diurnos pois visto que a intensidade de luz é maior não necessitam de “tanto tempo para completarem o seu ciclo”, enquanto que, nos organismos noturnos se verifica o contrário, necessitam de mais tempo para completarem o seu ciclo. A fase de um ritmo pode ser alterada por exposição transitória a certas pistas ambientais e muitos organismos usam as variações de luz/escuridão para sincronizar e manter o seu ritmo de aproximadamente 24 horas. <sup>[1],[11]</sup>

Todavia, existem ritmos biológicos que podem ter uma periodicidade diferente de 24h. Um ritmo ultradiano é um ciclo capaz de se repetir várias vezes ao longo do período diário (24 horas), tendo-se como exemplo os batimentos cardíacos ou a respiração. De forma inversa, existem os ritmos infradianos, como é o caso do ciclo menstrual da mulher, que apresentam uma duração superior ao período diário. <sup>[12]</sup>

Para ser útil e poder captar certas mudanças ambientais e eventos específicos, o organismo deve estar sincronizado com os fatores abióticos, como a luz e a temperatura. Porém, mesmo na abstinência destes estímulos, o relógio biológico mantém a sua funcionalidade oscilatória e controla vários processos como o batimento cardíaco que continua a bombear sangue a um ritmo uniforme. <sup>[6]</sup>

Em condições excepcionais, como em laboratório, é possível retirar ao ser vivo pistas de tempo ambiental, denominadas de *zeitgebers*. Esta palavra deriva do alemão e significa temporizadores, sendo que o ciclo luz/escuro e oscilações de temperatura derivadas da alternância dia/noite são *zeitgebers* que proporcionam ao sistema temporal endógeno uma regulação ajustada para um período de 24 horas, correspondendo ao período exógeno rotacional da terra. <sup>[13]</sup>

Com base nos imensos estudos e ensaios desenvolvidos ao longo dos anos foi possível definir o termo “ritmo circadiano” com base em três características. <sup>[6]</sup> Primeiramente e como já referido acima, é um período endógeno de aproximadamente 24 horas que só consegue ser exatamente de 24 horas quando da influência de um ciclo ambiental com a mesma duração. <sup>[6]</sup> Esta influência ambiental constitui o segundo ponto característico do ritmo circadiano, a capacidade de sincronização com o ambiente, sendo a temperatura e a luz os dois estímulos externos mais importantes. <sup>[6]</sup> A terceira característica é a compensação de temperatura, dado que pequenas variações de temperatura parecem ter pouco ou nenhum efeito no comprimento do período circadiano. <sup>[6]</sup> Assim, o efeito da temperatura na velocidade de diferentes reações bioquímicas é medido pelo valor  $Q_{10}$ , definido como a razão da velocidade de um processo a uma determinada temperatura e a sua velocidade a uma temperatura 10°C mais baixa, cujo valor para ritmos circadianos assume a dimensão de 1. Existe ainda uma quarta característica, antes considerada uma das mais intrigantes, que consiste na persistência de ritmicidade na abstinência de sinais periódicos externos. <sup>[6]</sup>

Os ritmos circadianos incluem, mas não se limitam a metabolismo, função do sistema imunitário, temperatura corporal, pressão arterial (PA) e secreções endócrinas. <sup>[14]</sup>

### 3.2 Componente genética

Ao longo dos últimos anos, as abordagens cada vez mais recorrentes e desenvolvidas da genética molecular permitiram revelar o mecanismo básico por detrás do relógio circadiano celular. <sup>[13]</sup>

A geração de ritmos é uma propriedade intrínseca de células, sendo estes dirigidos por um oscilador molecular baseado em *feedback loops* negativos de transcrição/pós-tradução. Visto que a expressão de um ritmo requer um sistema integrado, a mutação de genes responsáveis pelo desenvolvimento e função deste sistema pode levar a ritmos anormais. <sup>[15]</sup>

Em 1971, foi desvendado o primeiro “*clock gene*” em mutantes de *Drosophila melanogaster*, sendo posteriormente denominado de *period* (*per*). Neste estudo, foram apresentados fenótipos mutantes de período longo, curto e arritmico por mutação de um único *locus* do cromossoma X. <sup>[15]</sup> O relógio intrínseco permite que comportamentos como a eclosão e locomoção sigam um padrão de aproximadamente 24 horas por cada ciclo na ausência de pistas ambientais. Porém, mostrou-se que a mutação deste *locus* poderia gerar fenótipos nos quais o ritmo do oscilador é alterado. <sup>[15]</sup>

Já em 1972, dois laboratórios mostraram que a inativação de uma área específica do hipotálamo bastante discreta, o núcleo supraquiasmático (NSQ), levava à perda permanente de ritmos circadianos. <sup>[16],[17]</sup> A descoberta desta área neuronal proporcionou fortes evidências do controlo endógeno da ritmicidade circadiana.

O NSQ é composto por cerca de 20 000 células que são organizadas de maneira a formar um relógio a nível tecidual. Este núcleo está localizado acima do quiasma ótico, através do qual é capaz de receber informação fótica que tem como utilidade sincronizar a sua atividade com o ciclo diário de luz/escuridão. <sup>[18]</sup> A receção de informação fótica resulta na ativação da *cAMP response element-binding protein* (CREB) em neurónios pós-sinápticos do NSQ, que por sua vez estimula a transcrição do gene *per* e, assim, redefine a fase do relógio central. <sup>[19]</sup>

O relógio circadiano é representado como tendo três componentes principais: vias de entrada, oscilador central e vias de saída que se encontram representados na **figura 3.1**. O oscilador central, o NSQ, é o responsável por produzir ritmos biológicos endógenos que sincronizam o organismo, podendo ser influenciado pelas vias de entrada como sinais fóticos provenientes de neurónios sensitivos da retina ou temperatura. As vias de saída são as que envolvem conexões a nível neuronal e geram sinais para os locais-alvo, nomeadamente a nível periférico regulando assim processos biológicos controlados pelo relógio endógeno. Um mecanismo de *feedback* notável são as hormonas secretadas sistemicamente que podem influenciar o sistema circadiano a todos os níveis, incluindo as vias de entrada, o oscilador central e as vias de saída. <sup>[11]</sup>



Figura 3.1 - Representação dos componentes do relógio circadiano. O relógio circadiano pode ser representado como tendo vias de entrada, oscilador central (Núcleo Supraquiasmático) e vias de saída. O oscilador central é o responsável por produzir ritmos endógenos biológicos podendo estar sincronizado com o ambiente através de vias de entrada como sinais de luz ou temperatura. As vias de saída são as responsáveis por levar os ritmos do relógio até aos seus alvos, a nível periférico, de modo a permitir a execução de atividades rítmicas. Adaptado de [1].

Após a caracterização do NSQ como sendo o responsável por coordenar o relógio circadiano, evidências adicionais surgiram demonstrando que tanto *in vivo* <sup>[20]</sup> como *in vitro* <sup>[21]</sup> o NSQ tem a capacidade de manter a ritmicidade mesmo quando isolado.

Quando transplantado de um dador para um hospedeiro com o NSQ lesionado, o hospedeiro foi capaz de recuperar a capacidade de ritmicidade e reprogramar o comportamento com o período do dador e não do próprio. <sup>[22]</sup>

A despolarização neuronal durante o dia é causada por correntes persistentes de  $\text{Na}^+$  e oscilações em bombas de cloreto, canais de  $\text{K}^+$  e de  $\text{Ca}^{2+}$  que levam ao aumento da

excitabilidade dos neurónios do NSQ e facilitam a atividade neuronal espontânea, que ocorre mesmo na ausência de impulso sináptico, conferindo deste modo ao NSQ o seu ritmo endógeno. [18] À noite, ocorre o inverso, com a hiperpolarização dos neurónios, o disparo neuronal é inibido e o NSQ é silenciado. Este ritmo circadiano na atividade elétrica regula a transcrição e tradução oscilatória de genes que fazem parte do relógio dentro de neurónios do NSQ.

Nos mamíferos, o núcleo do *feedback loop* negativo de transcrição/pós-tradução é constituído por dois **ativadores de transcrição** denominados:

- *circadian locomotor output cycles kaput protein* (CLOCK);
- *brain and muscle ARNT-like protein 1* (BMAL1).

Neste núcleo existem também dois **repressores de transcrição**:

- *period circadian protein homolog* (PER);
- *cryptochrome protein* (CRY).

O mecanismo deste núcleo de *feedback loop* é gerado dentro de cada célula e é o principal responsável pela geração de ritmicidade, sendo este representado na **figura 3.2**.

Durante a manhã, o CLOCK e o BMAL1 ativam a transcrição dos genes *per* (1,2 e 3) e *cry* (1 e 2) ligando-se ao promotor dos mesmos. [7] Ao longo do dia, estes genes repressores são traduzidos e conseqüentemente as respetivas proteínas PER e CRY formam dímeros que ao final do dia se movem do citoplasma para o núcleo inibindo a transcrição dos genes correspondentes aos seus ativadores (*clock* e *bmal1*). O sinal de

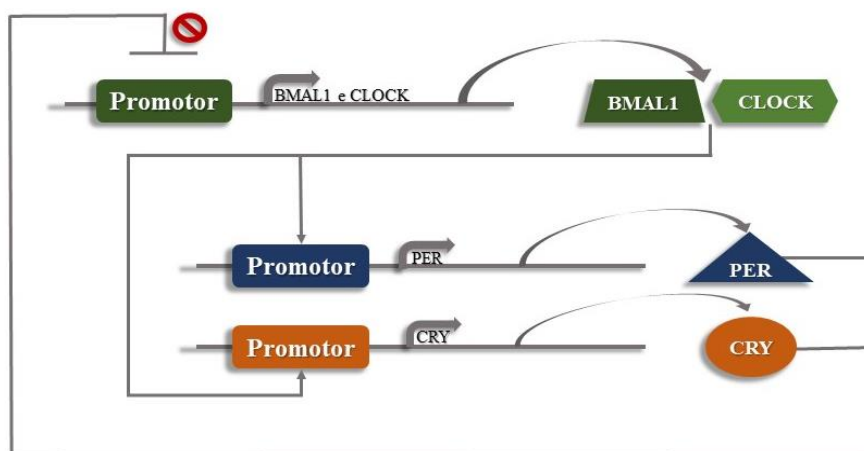


Figura 3.2 - Mecanismo primário de feedback loop negativo responsável pelo funcionamento do relógio endógeno. Adaptado de [7].

movimentação das proteínas para o núcleo é promovido por cinases reguladoras que fosforilam as proteínas repressoras levando à sua degradação.

O *retinoid-related orphan nuclear receptor* (ROR) é um ativador do *bmal1*, enquanto o *reverse erythroblastosis virus  $\alpha$*  (REV-ERB $\alpha$ ) regula negativamente o *bmal1*.<sup>[23]</sup> Os elementos de ligação REV-ERB $\alpha$ /ROR agem de forma a regular a transcrição do gene *bmal1* através de um *feedback loop* secundário. Este feedback secundário produz ritmicidade na expressão de BMAL1 estabilizando o trabalho do relógio endógeno central.

No que diz respeito ao período, amplitude e fase do oscilador estes são em grande parte definidos por modificações pós-transcricionais ao nível de transporte nuclear pelas cinases do complexo repressor.<sup>[24]</sup>

Apesar destes genes e outros componentes que fazem parte do relógio celular estarem bem caracterizados, o mecanismo pelo qual controlam a ritmicidade de todo o organismo assim como toda a sua expressão sincronizada ainda não é bem compreendida.<sup>[25]</sup> Porém, sabe-se que este circuito molecular não está só presente no NSQ mas em quase todas as células periféricas, expressando as suas próprias oscilações sob influência do NSQ e sinais periféricos.<sup>[18]</sup>

Assim, apesar da existência de diversas vias e mecanismos moleculares diferentes e específicos para cada tecido cuja relação ainda não é totalmente conhecida, acredita-se que pelo menos a base genética dos ritmos biológicos seja semelhante em muitos dos tecidos.<sup>[24]</sup> Pensa-se que a sincronização do sistema central com o periférico poderá ser efetuada através de uma variedade de processos dependentes de sinais sanguíneos, ciclos de alimentação/jejum e ritmo de temperatura corporal.<sup>[19]</sup>

A nível periférico, o sistema circadiano revela também extrema importância sendo o fígado, mais especificamente os hepatócitos, cruciais no metabolismo de fármacos. Um exemplo é a variação de toxicidade do acetaminofeno em roedores em função do tempo, na medida em que esta se evidencia mais alta durante o dia e mais baixa durante a noite.<sup>[26]</sup> Por outro lado, um estudo em roedores no qual foi efetuada a deleção do gene *bmal1* ou *clock* demonstrou a perda de ritmo na toxicidade hepática deste fármaco.<sup>[27]</sup> Neste contexto, uma das hipóteses mais fortes para a cronotoxicidade observada relaciona-se com a disponibilidade de glutathione.<sup>[27]</sup> O acetaminofeno é maioritariamente metabolizado por conjugação direta com sulfato ou ácido glucurónico, no entanto, o

citocromo P450 (CYP450) converte parte deste composto num metabolito tóxico, o N-acetil-p-benzo-quinona-imina (NAPQI). Os níveis de glutathione aumentam e diminuem consoante as fases de alimentação e jejum, respetivamente. Na presença de níveis de glutathione elevados este composto tóxico pode ser eliminado eficientemente por conjugação, porém, quando esta se encontra em baixos níveis, o NAPQI forma aductos macromoleculares e espécies reativas de oxigénio e azoto capazes de danificar processos e proteínas celulares. Assim, tendo em conta que os roedores são animais de vivência noturna, a toxicidade do acetaminofeno durante o dia é tendencialmente mais elevada uma vez que é a altura correspondente ao período de descanso dos ratos, no qual estes se encontram maioritariamente em jejum.

### 3.3 Dessincronização de ritmos e conseqüente desenvolvimento de patologias

As espécies diurnas e noturnas, como os humanos e os ratos respetivamente, apresentam os ritmos de atividade/descanso 180° desfasados. Porém, parece haver a mesma conservação de ritmicidade no que toca ao NSQ fundamental: atividade elétrica, neurotransmissão, mecanismos de relógio molecular e produção de melatonina. [28]

Todavia, as perturbações no sistema circadiano, levam a uma falta de coordenação entre os componentes deste sistema causando ruturas no seu funcionamento e podendo levar ao desenvolvimento de certas doenças como cancro, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares ou infecciosas. Alguns sinais não-fóticos como horários de refeição, atividade física e hábitos sociais podem ter impacto no sistema circadiano. [29]

Um dos primeiros estudos a examinar os efeitos metabólicos de um horário de alimentação restrito em ratos com acesso livre a uma roda de exercício revela indícios da relação entre o desenvolvimento de patologias metabólicas e o horário de refeição. [30] Neste estudo, os ratos foram separados em dois grupos no qual um dos grupos era alimentado durante o dia, ou seja, durante o seu período de descanso e o outro grupo era alimentado durante a noite, durante o seu período de atividade e período normal de alimentação. Os ratos foram alimentados segundo uma dieta rica em gordura e sacarose ao longo de 2 semanas. O peso corporal e o consumo diário de alimentos aumentaram 9% e 10%, respetivamente, no grupo alimentado durante o dia em relação ao grupo

alimentado à noite, o que demonstra que o grupo alimentado no horário em que não é habitual aumentou de peso e aumentou o seu consumo de alimentos. <sup>[30]</sup> Foram também medidos os níveis de expressão de genes relacionados à regulação do apetite no hipotálamo para avaliar o efeito da alteração no horário de refeição. A expressão dos genes *Npy* e *Agrp* foi 1,5 e 2,2 vezes maior, respectivamente, em ratos alimentados durante o dia em comparação com ratos alimentados durante a noite. A expressão máxima de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) de genes envolvidos no metabolismo da glicose, como *Gck*, *Slc2a2* e *Pdk4*, foi 2,3, 5,0 e 2,9 vezes maior, respectivamente, nos fígados dos ratos alimentados durante o dia comparativamente aos ratos alimentados à noite. Estas descobertas sugeriram que o horário de alimentação no período de descanso, ou seja, durante o dia é capaz de induzir resistência à leptina, a hormona responsável por reduzir a ingestão alimentar, aumentar o gasto energético e regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras. <sup>[30]</sup>

Em relação a hábitos sociais tem-se como exemplo o consumo de álcool que é capaz de suprimir a produção de melatonina, causando assim redução do nível de melatonina na corrente sanguínea. <sup>[31]</sup> Os baixos níveis de melatonina têm sido associados a vários distúrbios, principalmente distúrbios do sono e desenvolvimento de cancro, este último caso é brevemente abordado no **capítulo 4.2** em relação aos trabalhadores por turnos.

A dessincronização do relógio biológico pode ser o resultado de vários fatores, nomeadamente a ocorrência de mutações em genes do relógio biológico que podem resultar em alterações dos ritmos biológicos como no caso da síndrome familiar da fase avançada do sono e levar a doenças cardiovasculares, como a cardiomiopatia. <sup>[32]</sup>

O desenvolvimento de cardiomiopatia foi verificado em ratos que sofreram a deleção do gene *bmall* e que, posteriormente, com a idade sofreram um adelgaçamento das paredes do miocárdio, dilatação do ventrículo esquerdo e diminuição do desempenho cardíaco. <sup>[33]</sup>

A dessincronização do sistema circadiano pode também ser causada por doenças crónicas de duas maneiras: perturbação do núcleo central do NSQ e dos mensageiros fisiológicos que este produz ou perturbação diretamente nos ritmos de expressão génica nos órgãos periféricos. <sup>[34]</sup> Tecidos tumorais podem apresentar uma organização circadiana corrompida e desorganizada devido a alterações genéticas ou epigenéticas de genes do

relógio levando à perda de funcionalidade do relógio a nível celular ou a dessincronização de células a nível tecidual. <sup>[34],[35]</sup>

Alguns fármacos podem também ser os responsáveis pela quebra e dessincronização de ciclos circadianos, incluindo fármacos anticancerígenos, agentes anti-inflamatórios ou fármacos usados nos tratamentos de doenças autoimunes e metabólicas. <sup>[36],[37]</sup>

A vida dos humanos em sociedades industrializadas com o uso abusivo de luz artificial e trabalhos por turnos mostra que estes estão constantemente expostos a condições nas quais o relógio interno é dessincronizado do ciclo normal de luz/escuridão. A dessincronização do relógio celular nos órgãos pode levar ao funcionamento ineficaz desse mesmo órgão. <sup>[18]</sup>



## 4. A Cronoterapia como ciência da saúde

### 4.1 Definição do conceito

Atualmente, a cronobiologia como ciência não está unicamente limitada ao campo da biologia, sendo o seu impacto reconhecido em diversas áreas como a medicina, farmacologia, psicologia e ecologia. <sup>[2]</sup>

O ritmo circadiano humano é baseado no ciclo de atividade e sono e fortemente influenciado pela nossa composição genética, como referido anteriormente. Grande parte das funções do corpo humano variam significativamente ao longo do dia. Estas variações, também designadas por ritmos biológicos são por sua vez capazes de causar alterações no estado da doença e na forma como o corpo reage à terapia, como por exemplo na variação da concentração plasmática dos fármacos ao longo do dia. <sup>[5],[38]</sup>

Tendo em conta as alterações fisiológicas causadas por distúrbios dos ritmos biológicos existe um crescente interesse no estudo destes ritmos como alvo terapêutico. A área da ciência que estuda a influência dos ritmos biológicos na terapêutica assume o nome de cronoterapia e tem em vista otimizar e adequar o horário de administração de certos medicamentos e tratamentos de forma a maximizar o efeito terapêutico e minimizar efeitos adversos, garantindo que o fármaco se encontra no local de ação pretendido, na concentração adequada e no momento certo. <sup>[39],[40]</sup> Visa deste modo a instituição de um método de tratamento no qual a disponibilidade do fármaco *in vivo* deve, portanto, coincidir com o ritmo da patologia e do organismo. <sup>[38],[41]</sup>

A abordagem cronoterapêutica de um distúrbio é aplicável quando um ou vários dos fatores numerados abaixo é conhecido:

- Alvo do tratamento (quer seja um sintoma, célula e/ou órgão);
- Farmacocinética do medicamento;
- Incidência ou intensidade dos efeitos secundários em oposição aos efeitos terapêuticos. <sup>[12]</sup>

Os ritmos circadianos nos processos responsáveis pela fisiopatologia de algumas doenças causam também padrões na manifestação e severidade das mesmas. <sup>[42]</sup>

Tradicionalmente, a posologia dos fármacos segue o princípio da homeostasia, sendo os medicamentos administrados em intervalos de tempo específicos de forma a manter os

níveis de fármaco constantes ao longo do período de 24 horas.<sup>[38]</sup> Porém, a administração multidosada ao longo do dia pode resultar em baixa adesão do doente e consequente redução da eficiência do medicamento. Tendo em conta que os estudos cronobiológicos estabeleceram ritmos circadianos para inúmeras funções fisiológicas como a frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal, concentração plasmática de diversas hormonas, pH gástrico e função renal, em teoria, não podem ser obtidos resultados clínicos favoráveis caso as concentrações plasmáticas de certos fármacos se mantenham constantes pelo que a sua administração deveria, desta forma, apoiar-se na dinâmica das variações fisiológicas.<sup>[38]</sup> Em patologias cujos sintomas apresentam variação circadiana, como a asma e a hipertensão arterial (HTA), a libertação de fármaco deverá variar concomitantemente.<sup>[5]</sup> Assim, uma estratégia cronoterapêutica bastante relevante é a utilização de diferentes tecnologias no desenvolvimento de formulações de administração de medicamentos de libertação controlada, sendo este um tópico abordado no capítulo 5.

Apesar das reconhecidas variações nas funções fisiológicas, os estudos clínicos e pré-clínicos geralmente não procuram variar e otimizar o horário de administração de fármacos, deixando em aberto a possibilidade de uma melhoria da eficácia destes, uma redução da sua toxicidade, ou ambos.<sup>[1]</sup>

Mais recentemente, com a progressão da genómica e geração de dados multidimensionais longitudinais tornou-se possível uma nova abordagem aplicada à terapêutica surgindo novas metodologias que combinam matemática, estatística e tecnologia para o desenvolvimento de novos dispositivos e protocolos clínicos que permitem a individualização do tratamento.<sup>[24]</sup>

Através de uma pesquisa realizada por *Zheng Chen* numa base de dados pública usando a palavra “circadiano”, verificou-se a existência de mais de cem ensaios clínicos na área da cronoterapia.<sup>[41]</sup> Em soma aos tradicionais estudos de cronoterapia aplicada ao uso de fármacos nas patologias, alguns destes ensaios clínicos avaliaram o potencial de outras estratégias não farmacológicas, tais como a exposição a luz intensa, variação do horário de alimentação e alteração de níveis de melatonina.<sup>[41]</sup>

## 4.2 Primeiras investigações

Uma das primeiras evidências que associou o relógio biológico ao desenvolvimento de doenças foi um estudo epidemiológico que demonstra o aumento da incidência de cancro da mama em trabalhadores por turnos a longo-prazo. <sup>[43]</sup>

A hipótese da exposição à luz durante a noite colocou a hormona melatonina no centro do processo de desenvolvimento de cancro baseando-se no facto de esta hormona ser uma das grandes responsáveis por eliminar espécies reativas de oxigénio. <sup>[37]</sup> Uma vez que a melatonina é ritmicamente produzida à noite, é suprimida pela incidência de luz tornando a oncogénese mais provável quando os indivíduos estão expostos à luz durante a noite, o que acontece frequentemente em trabalhadores por turnos. <sup>[37]</sup> A identificação de indivíduos cujo sistema circadiano poderia ter impacto no desenvolvimento de doenças pode ter sido um dos fatores cruciais que levou às futuras investigações deste como possível alvo terapêutico.

Com vista a um melhor entendimento da atividade dos fármacos no organismo tendo em conta as variações circadianas das funções fisiológicas, em 1960 e 1970 foram realizadas inúmeras experiências. Uma delas referente à suscetibilidade de ratos à morfina durante o período de 24 horas. <sup>[44]</sup> Foi demonstrado que a eficácia de uma dose fixa de morfina sofre influências circadianas sendo a suscetibilidade ao fármaco maior no período noturno no qual havia uma letalidade superior. Através da comparação do pico máximo de concentração da morfina por volta das 21h com outros fármacos que atuam no sistema nervoso central, pensa-se que este horário de maior suscetibilidade possa estar preferencialmente relacionado com a sua atividade estimulante em detrimento da depressora, sendo que a morfina é um fármaco de atividade mista. <sup>[44]</sup> Tem-se como exemplo de comparação a lidocaína que também apresenta um pico máximo de concentração por volta das 21h, e em grandes concentrações, evidencia um efeito estimulante do sistema nervoso central sendo capaz de provocar convulsões enquanto que em baixas doses tem um efeito sedativo. <sup>[44]</sup>

Uma outra notável aplicação da cronoterapia, desta vez em humanos, foi no tratamento da asma. Evidências clínicas apontam que uma grande parte dos doentes asmáticos experienciam mais sintomas durante a noite, em particular entre as 02:00 e as 06:00 horas. <sup>[45]</sup> Como consequência, a administração de teofilina à noite, afigura-se bastante benéfica pois promove uma maior broncodilatação nas horas mais críticas, reduzindo o risco de

crises asmáticas em comparação com o tratamento convencional cuja posologia é de duas vezes por dia. <sup>[45]</sup> Este estudo é abordado de forma mais detalhada no **capítulo 5.2**.

### 4.3 Cronofarmacologia

A observação de um comportamento dinâmico e por vezes rítmico dos fármacos no organismo levou ao desenvolvimento de novas subáreas da cronofarmacologia como a cronofarmacocinética, o estudo das alterações temporais na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos e à cronofarmacodinâmica, a organização rítmica dos alvos terapêuticos. <sup>[24],[38]</sup>

#### 4.3.1 Cronofarmacocinética

Alterações circadianas na secreção de ácido gástrico, motilidade gastrointestinal, fluxo sanguíneo gastrointestinal, ligação a proteínas, atividade de enzimas hepáticas, fluxo sanguíneo renal e pH urinário podem desempenhar um papel crucial na variação dependente do tempo da concentração plasmática de alguns medicamentos e consequentemente no que diz respeito à sua eficácia e toxicidade. <sup>[38]</sup>

#### **Absorção**

*Shiga et al.* (1993) realizou um estudo cruzado com o objetivo de comparar a absorção de dois bloqueadores  $\beta$  diferentes usados frequentemente no tratamento de HTA e arritmias, sendo estes o propranolol (lipofílico) e o atenolol (hidrofílico). O objetivo do estudo era compreender se um fármaco lipofílico é mais rapidamente absorvido durante o dia do que durante a noite em comparação com a absorção de um fármaco hidrofílico. <sup>[46]</sup> Com base nos valores de concentração plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) dos fármacos e na área sob a curva (AUC), ambos obtidos num espaço de 24 horas, chegou-se à conclusão de que o propranolol era mais rapidamente absorvido após administração matinal do que noturna enquanto os respetivos valores relativos ao atenolol não mostravam diferenças estatisticamente significativas. <sup>[46]</sup> O mecanismo mais provável capaz de explicar esta propriedade farmacocinética baseia-se no esvaziamento gástrico mais rápido pela manhã associado a uma melhor perfusão gastrointestinal e auxílio do ácido biliar responsável por dissolver agentes lipofílicos. A produção e fluxo deste ácido são superiores durante o período de maior atividade, que por norma é diurno, percebendo-se assim que o ritmo circadiano da secreção de ácido biliar influencia a absorção de fármacos lipofílicos.

Sendo o fluxo sanguíneo do trato intestinal uma variável da farmacocinética pensa-se que este possa influenciar a eficácia dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pois foi sugerido que a absorção matinal destes fármacos é maior do que a noturna. <sup>[38]</sup> Este facto pode ser explicado por um maior fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal de manhã comparativamente à noite.

Em relação à variação da concentração de proteínas transportadoras, um estudo longitudinal revela a ligação entre a hora de envenenamento e a % de morte na população. Este estudo envolveu 14480 doentes que foram admitidos no hospital de Sri Lanka após envenenamento com sementes de oleandro entre 2002 e 2009. <sup>[47]</sup> Verificou-se uma diminuição das fatalidades se a dose fosse administrada ao final da tarde em vez de manhã (diminuição de cerca de 50%). Foi sugerido a influência da glicoproteína-P intestinal (P-gp), um transportador de efluxo cuja atividade é maior ao final do dia, diminuindo a absorção dos glicosídeos da semente e como consequência a concentração destes compostos no sangue, reduzindo a cardiotoxicidade. <sup>[47]</sup>

A expressão de P-gp no intestino é rítmica e ditada por fatores de transcrição circadiana. <sup>[48]</sup> Entre vários estudos da ritmicidade da proteína, um estudo realizado em roedores expostos a um ciclo alternado de 12 horas de luz/escuridão indica oscilações circadianas nos níveis de mRNA, níveis de proteína e atividade da P-gp no intestino delgado ao longo de 24 horas. <sup>[48]</sup> Observou-se um aumento nos níveis de expressão do gene *Abcb1a* por volta do fim do período que simulava o dia, com a expressão da proteína a atingir o pico entre as 8 horas e 12 horas de luz. <sup>[48]</sup> Consequentemente, a acumulação de digoxina (substrato da P-gp) no jejuno isolado foi significativamente menor às 12 horas de exposição à luz, revelando maior efluxo no fim do dia, pelo fim do período de descanso dos roedores. Possivelmente, esta relação deve-se ao desfaseamento entre o aumento da expressão do transportador e a sua atividade ou efeitos da sua atividade. Assim, os níveis de mRNA, os níveis de proteína e o efluxo demonstraram ritmicidade diária. <sup>[48]</sup>

## **Metabolismo**

O Citocromo-P450 3A é uma subfamília de enzimas responsáveis pela metabolização de muitos fármacos. O padrão de atividade deste complexo parece ser diurno levando assim a que muitos fármacos, como são exemplo os bloqueadores da entrada de cálcio (BEC) e até hormonas geradas endogenamente como é o caso do cortisol apresentem variações farmacocinéticas no seu metabolismo dependendo da hora do dia. <sup>[49]</sup>

Através de um estudo em células hepáticas humanas mostrou-se a oscilação rítmica de aproximadamente 24 horas da expressão de mRNA e de proteína do CYP3A4, sendo esta regulada pela expressão de dois fatores de transcrição, o *D-site-binding protein* e *E4 promoter-binding protein*.<sup>[50]</sup> Ambos os fatores são regulados pela transcrição do gene *clock*, mostrando a relação entre o sistema circadiano e o metabolismo de xenobióticos. O ritmo de metabolização de testosterona foi também estudado como índice da atividade enzimática do CYP3A4 estando este de acordo com os respetivos níveis de proteína da isoenzima.<sup>[50]</sup>

Para análise do impacto da variação circadiana do CYP3A4 na farmacocinética dos fármacos usou-se o midazolam como fármaco padrão. Um grupo de oito mulheres e oito homens foram sujeitos a administração em bólus intravenoso com início às 13 horas, seguido de uma infusão intravenosa por 30 horas. As concentrações de midazolam e 1-OH midazolam foram quantificadas de hora a hora sendo que a magnitude de variação da metabolização do fármaco a metabolito foi de aproximadamente 10%, sendo o pico de atividade da enzima metabolizadora por volta das 15:00 horas e o mínimo de atividade por volta das 03:00 horas. Estes resultados indicam que este fármaco, assim como outros fármacos metabolizados por esta enzima possam ter uma maior eficácia terapêutica quando administrados à noite pois é quando a enzima está aparentemente menos ativa. Porém, sendo um estudo de pequena escala seriam necessárias investigações adicionais para comprovar esta hipótese.<sup>[49]</sup>

De entre os membros do CYP450, foi analisada a ritmicidade de expressão do CYP2E1 tendo como substrato a clorzoxazona, um relaxante muscular que sofre hidroxilação maioritária por parte deste CYP.<sup>[51]</sup> Neste estudo analisou-se a ritmicidade do mRNA e proteínas de CYP no fígado de ratos. Verificando-se a ritmicidade destes parâmetros, avaliou-se o impacto destas alterações circadianas na farmacocinética da clorzoxazona através da medição de atividade do CYP2E1 pela formação de 6-hidroxi-clorzoxazona. Verificou-se que a expressão de mRNA de CYP2E1 no fígado mostrou um mínimo às 6:00 horas e um pico máximo às 21:00 horas ( $0,89 \pm 0,04$  nmol/min/mg de proteína vs  $2,04 \pm 0,38$  nmol/min/mg de proteína,  $p < 0,05$ ), enquanto o conteúdo de proteína foi máximo às 3:00 horas, durante a fase noturna.<sup>[51]</sup> A atividade de hidroxilação do CYP2E1 microsomal no fígado foi máxima às 6:00 horas, altura em que foi significativamente maior que a atividade mínima às 12:00 horas ( $2,82 \pm 0,29$  nmol/min/mg de proteína vs  $1,24 \pm 0,10$  nmol/min/mg de proteína,  $p < 0,05$ ).<sup>[51]</sup> Este atraso entre o pico de

concentração de proteína e atividade de hidroxilação foi apontado como sendo devido à modificação da conformação da proteína para gerar a enzima ativa. [51]

## Excreção

O rim é o órgão responsável pela eliminação de resíduos metabólicos do corpo, como a ureia e a creatinina, é também importante na eliminação de fármacos através da urina.

Vários estudos apresentaram evidências de variação circadiana em diferentes parâmetros associados à função renal. Em indivíduos normais, a taxa de filtração glomerular (TFG) medida pela depuração de inulina e creatinina, atinge o máximo durante o dia, com pico por volta das 6:00 horas e um mínimo pelo início da noite. [52] O mesmo se verifica em relação ao fluxo sanguíneo renal (FSR) conforme medido pela depuração de para-aminohipurato, sendo o pico durante o dia, por volta das 14:00 horas. [52] Assim, o ritmo na TFG e FSR, representado na **figura 4.1** juntamente com os dados de eliminação de inulina e creatinina, é hipoteticamente proporcional à necessidade de eliminar um volume maior de urina durante o período de atividade. Também é relevante notar que a depuração da inulina e creatinina, dois marcadores importantes usados para avaliação da TFG, não apresentam a mesma variação circadiana. Este facto, deve-se provavelmente à grande quantidade de secreção de creatinina que ocorre no túbulo proximal e sugere que a depuração da creatinina não é um bom biomarcador em relação às variações diurnas da TFG. [52]

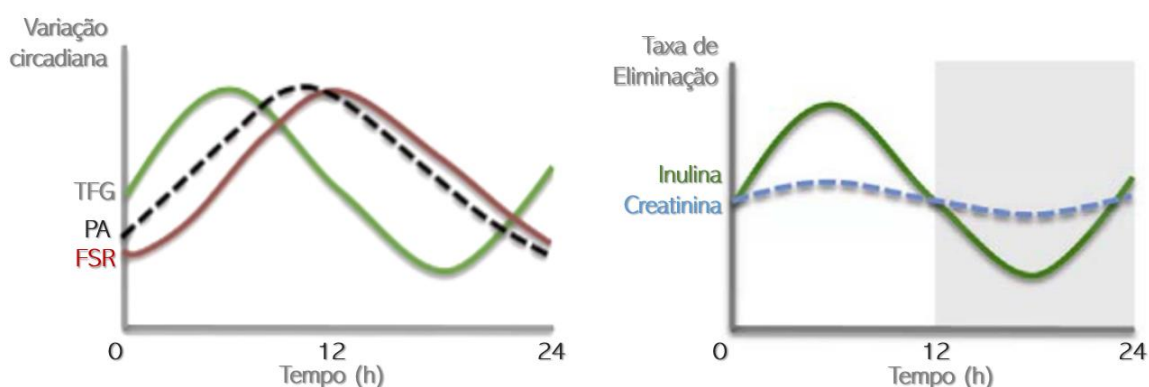


Figura 4.1 - Através dos gráficos é possível observar a variação de alguns parâmetros da função renal (TFG - Taxa de filtração glomerular; PA - Pressão arterial; FSR - Fluxo sanguíneo renal), à esquerda e a variação circadiana da inulina e creatinina, à direita. Adaptado de [52].

Recentemente, o relógio circadiano nos túbulos renais mostrou desempenhar um papel importante na excreção de fármacos. Através de um estudo, foi possível observar valores

de excreção alterados quando o gene *bmal1* foi inativado especificamente ao longo do comprimento do nefrônio de ratos. [53] Através de uma análise PCR (reação em cadeia de polimerase) foi possível observar que a ausência de *bmal1* resulta numa atenuação significativa nas oscilações circadianas da expressão de mRNA de *cry* e *per*. [53]

O transportador de aniões orgânicos 3 (OAT3 [Slc22a8]) contribui significativamente para a excreção de creatinina (ácido fraco) no rim de ratos. A expressão de OAT3 é reduzida em ratos com deleção do *bmal1*. [53] Esses resultados foram confirmados por PCR representados na **figura 4.2**. Como o OAT3 está envolvido no transporte de uma variedade de ácidos orgânicos, incluindo vários fármacos clinicamente importantes, foi testada a possibilidade de os relógios circadianos tubulares controlarem as propriedades farmacológicas da furosemida, um diurético que é excretado ativamente através do OAT3. [53] Os ratos com deleção de *bmal1* exibiram menor excreção urinária de furosemida após administração de um único bólus de fármaco de 0,3 mg/g de peso corporal (**figura 4.2**). Através dos resultados deste estudo é possível concluir que as variações circadianas envolvidas nos parâmetros da função renal poderão ter influência na cronofarmacoterapia de alguns fármacos.

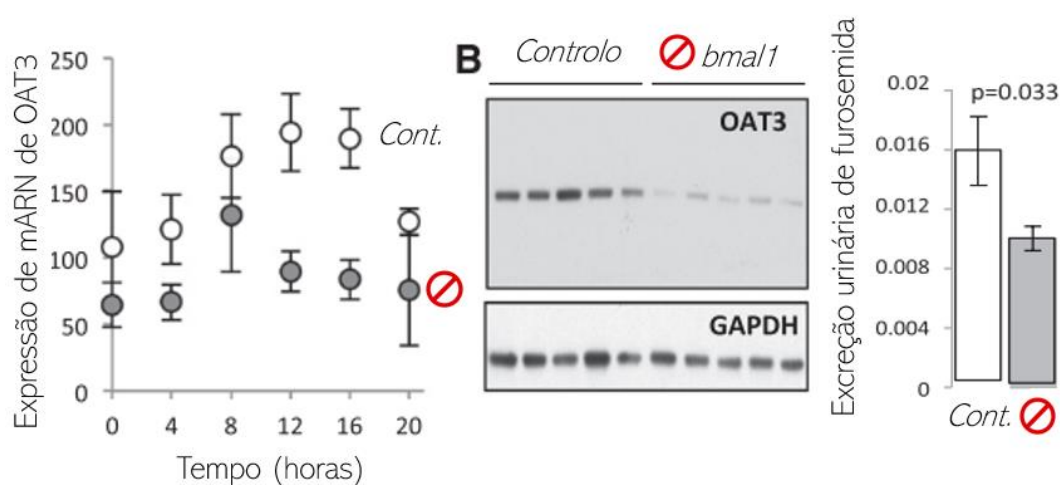


Figura 4.2 - Representação da diminuição da expressão de ARN (à esquerda) e proteína de OAT3 (ao centro). Diminuição da excreção urinária de furosemida (à direita) em ratos que sofreram deleção do gene *bmal1*. Adaptado de [53]

#### 4.3.2 Cronofarmacodinâmica

As variações circadianas nos parâmetros associados à interação do recetor com ligandos (por exemplo, fármacos, hormonas, neurotransmissores) estavam entre os primeiros processos biológicos a serem caracterizados farmacodinamicamente. Os resultados

determinaram a existência de variações diurnas na potência (relacionada à ocupação do recetor), eficácia (relacionada ao sistema de sinalização intracelular e na resposta do tecido), afinidade (relacionada à ligação do recetor) e no nível e atividade dos componentes de sinalização a jusante ativados pela ligação ligando-recetor, incluindo enzimas, metabolitos e até mensageiros secundários. <sup>[54]</sup>

O imatinib é um fármaco capaz de inibir o funcionamento de vários recetores com atividade tirosina-cinase como o recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas, vulgarmente envolvidos em processos de replicação de ADN (ácido desoxirribonucleico). <sup>[55]</sup> A influência do horário de administração do fármaco na capacidade de inibição de crescimento tumoral foi investigada em ratos, tendo sido observado uma inibição mais acentuada do crescimento das células tumorais implantadas, mediante a administração do fármaco no início do dia. <sup>[55]</sup> Verificou-se também que a inibição da angiogénese (crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos existentes) e dos recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas foi igualmente superior na fase diurna, potencialmente indiciando uma maior eficácia terapêutica quando a administração deste fármaco é coincidente com o nível mais elevado de atividade deste tipo de recetores. Este estudo é abordado de forma mais completa no **capítulo 5.4.** <sup>[55]</sup>



## 5. Aplicação da cronoterapia nas patologias

### 5.1 Cronoterapia na Hipertensão Arterial

Algumas doenças cardiovasculares como a HTA e a angina do peito seguem um ritmo circadiano bem definido comprovado por estudos epidemiológicos que demonstram um maior risco de angina, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral no horário matinal. [38]

Os passos principais do mecanismo de regulação da pressão arterial (PA) estão dependentes do sistema circadiano, assim a eficácia dos fármacos anti-hipertensores pode estar igualmente dependente do tempo podendo ser evidentes as suas implicações a nível farmacocinético e farmacodinâmico. [56]

Tendo em conta o **padrão diário de variação da PA**, os indivíduos podem ser classificados em 4 grupos [57]:

- **Dipping normal:** 10% - 20% de redução da PA noturna vs. PA diurna (sendo que este se considera como sendo o padrão de variação de PA de uma pessoa saudável);
- **Dipping extrema:** > 20% de redução da PA noturna vs. PA diurna;
- **Non-dipping:** < 10% da redução da PA noturna vs. PA diurna;
- **Dipping inversa:** PA noturna > PA diurna.

Normalmente, a PA de um doente hipertenso aumenta rapidamente de manhã ao despertar, apresenta o pico a meio da tarde e volta a diminuir ao anoitecer sendo mais baixa na fase de descanso. [38] No mercado, existem medicações cronoterapêuticas com uma formulação de libertação prolongada que permite libertar o fármaco anti-hipertensor durante o período de maior risco de ocorrência de complicações cardiovasculares (ex: Adalat CR e Lomir ® Sro) sendo que esta medicação é administrada por volta das 22:00 horas e efetivamente libertada entre as 6:00 horas e as 12:00 horas. [38]

*Matsuo et al.* desenvolveu uma formulação de cloridrato de diltiazem para o tratamento da cardiopatia isquémica e HTA, que pelo facto de permitir uma libertação prolongada do fármaco, contribui para um melhor controlo de sintomas temporais, ou seja, sintomas que são mais perceptíveis e de maior gravidade a certa altura do dia. [58]

## **Bloqueadores $\alpha$ -adrenérgicos**

A doxazosina é um antagonista seletivo dos recetores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Como o sistema nervoso simpático controla habitualmente a pressão arterial com ações estimulantes sobre recetores  $\alpha$ , o seu bloqueio causa vasodilatação. Assim, este fármaco é usado no tratamento da HTA. Uma formulação de libertação prolongada foi investigada para comparação da eficácia entre a administração diurna e noturna em 91 indivíduos. [59] Através de monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) antes e após três meses de tratamento, os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram comparados. Os resultados evidenciaram que tanto a administração da formulação ao acordar como ao deitar reduzia os valores médios diurnos de PAS e de PAD de maneira semelhante, porém só a administração ao deitar mostrava reduções significativas dos valores médios noturnos de PAS e de PAD. [59] Assim a média global de PA para o período de 24 horas foi um pouco menor nos indivíduos com tratamento noturno em comparação com os indivíduos com tratamento diurno. No grupo noturno verificou-se uma redução de PAS e PAD de 6.9 e 5.9 mm Hg respetivamente comparando com a linha de base, sendo que no grupo diurno a redução foi de apenas 1.8 e 3.2 mm Hg. [59]

## **Inibidores da enzima de conversão da angiotensina**

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que é capaz de produzir vasoconstricção, ocorre a meio da noite podendo este ser um fator contribuinte para um maior risco cardiovascular pela madrugada. Assim, um anti-hipertensor mais específico para redução da PA diurna, com ação neste sistema, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), podem ser úteis na prevenção de eventos cardiovasculares em indivíduos com HTA. [60]

O ramipril é um IECA que foi utilizado num estudo de comparação de eficácia de administração ao acordar e ao deitar. Este estudo teve a participação de 115 indivíduos que terminaram o tratamento com sucesso após 6 semanas. [61] Foi efetuado o MAPA durante 48 horas consecutivas antes e após o tratamento e verificou-se uma maior eficácia no controlo da PA durante a fase de descanso no grupo cujo fármaco foi administrado ao deitar em comparação com os indivíduos que o administravam ao acordar ( $p < 0,001$ ). Segundo os critérios do estudo uma PA controlada deve encontrar-se abaixo dos 135/85 mmHg. [61] Houve uma diminuição de 8,4 e 6,2 mmHg na PAS e PAD médias

respetivamente, no grupo de administração diurna, sendo que 43% dos indivíduos pertencentes a este grupo apresentaram valores de PA controlada de acordo com os critérios do estudo. <sup>[61]</sup> No grupo de administração noturna, os valores de PAS e PAD médios reduziram 11,2 e 9,5mmHg respetivamente, sendo que 65% dos indivíduos deste grupo apresentaram valores controlados de PA. <sup>[61]</sup> Para além disso, a proporção de doentes com perfil *non-dipping* aumentou no grupo de administração ao acordar, mas diminuiu significativamente de 32% para 14% com o tratamento ao deitar. <sup>[61]</sup> A administração matinal, ao despertar, apresenta duração de ação de 16 horas e, portanto, a eficácia da terapêutica é significativamente reduzida não apenas durante as horas de sono noturno (coincidente com as horas nas quais a concentração de ramipril já reduziu para mais de metade), mas também durante as horas imediatamente após acordar. É também importante referir o padrão circadiano da TFG, com máximo durante o dia e mínimo à noite, tendo-se assim a expectativa que o ramipril seja eliminado mais lentamente durante a noite proporcionando um maior efeito terapêutico. <sup>[61]</sup>

### **Antagonistas do receptor da angiotensina II**

O olmesartan é um antagonista do recetor da angiotensina II (ARA), que em dose única diária de 20-40 mg mostrou ser eficaz durante todo o período de 24 horas, provavelmente devido ao seu tempo de semivida relativamente longo ( $\approx$ 13 horas).

A eficácia deste fármaco foi avaliada com o propósito de compreender as diferenças na administração ao acordar e ao deitar. Foi aplicado o MAPA antes e após o tratamento de três meses a 123 indivíduos verificando-se igual eficácia na diminuição de PA no período médio de 24 horas para ambos os tratamentos. <sup>[60]</sup> Porém, foram detetadas diferenças significativas no declínio da PA ao deitar em comparação à média da PA ao acordar resultando numa diminuição da proporção de indivíduos *non-dipper*, sendo que no grupo de administração matinal não se verificaram alterações significativas em relação à linha de base e no grupo de administração noturna a diminuição foi de 37% para 19%. <sup>[60]</sup> Estes dados são positivos visto que o perfil *non-dipping* está associado a um aumento de eventos cardiovasculares. <sup>[60]</sup>

### **Diuréticos**

A torasemida é um diurético da ansa de Henle de longa duração responsável por inibir o transportador de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  envolvido na reabsorção de sal e água do filtrado renal. Consequentemente, é capaz de aumentar o volume e diminuir a concentração da urina. É

frequentemente usado no tratamento da HTA em regime de mono- ou politerapia. Na sequência de um estudo de comparação de eficácia dependendo do horário de administração em 113 doentes, foi efetuado o MAPA antes e após o tratamento de seis semanas. <sup>[62]</sup> Após o término do tratamento verificou-se uma eficácia significativamente superior no grupo de tratamento de administração ao deitar em comparação com o tratamento ao acordar em relação ao padrão diário de PA. No grupo de administração noturna a diminuição de PAS e PAD foi de 14,8 e 9,5 mmHg respetivamente, enquanto que no grupo diurno foi de 6,4 e 3,4 mmHg. A proporção de doentes com PA controlada ao longo das 24 horas, aumentou significativamente de 23% para indivíduos tratados pela manhã ao acordar para quase três vezes essa percentagem (64%) entre indivíduos tratados ao deitar. <sup>[62]</sup> Estes valores são clinicamente relevantes, uma vez que o número de doentes que precisam de uma dose mais elevada de diurético (associado ao aumento eventual dos efeitos colaterais) ou da prescrição de um segundo agente anti-hipertensor (com o aumento inerente do custo do tratamento) é significativamente diminuído quando a torasemida é administrada uma vez ao dia ao deitar em vez do esquema terapêutico mais comum de tratamento, ou seja, uma vez ao dia pela manhã. <sup>[62]</sup>

### **Bloqueadores da entrada de cálcio**

A nifedipina é um bloqueador da entrada de cálcio (BEC) bastante utilizado no controlo da HTA que ao bloquear uma grande percentagem dos canais lentos de cálcio dependentes de voltagem existentes nas células musculares cardíacas e lisas vasculares leva à diminuição da sua excitabilidade e contractilidade. Isto porque é o influxo de cálcio que ativa a interação da actina e miosina (proteínas contráteis do músculo) para que a contração muscular ocorra. O período de relaxamento é prolongado, o que leva à diminuição da frequência cardíaca e vasodilatação. Visto que apresenta um tempo de semivida relativamente curto ( $t_{1/2} = 2$  a 5 horas), requer a administração de mais do que uma dose diária para ter um efeito terapêutico eficaz ao longo das 24 horas. <sup>[63]</sup> Com o intuito de melhorar o seu perfil farmacocinético, foi desenvolvida uma formulação de libertação controlada para libertar o fármaco no trato intestinal a um ritmo constante tendo sido posteriormente testada num grupo de 238 indivíduos. <sup>[63]</sup> Usando os métodos e um *design* de estudo bastante semelhantes aos aplicados no estudo da torasemida acima referido, demonstrou-se que a proporção de indivíduos com perfil *non-dipping* diminuiu significativamente no grupo de tratamento com administração do fármaco ao deitar em comparação com a administração ao acordar. <sup>[63]</sup> A proporção de doentes com perfil *non-*

*dipping* não sofreu alterações significativas após a ingestão de nifedipina ao acordar comparado com a linha de base, mas esta proporção foi reduzida de 58% para 39% quando a nifedipina foi administrada à noite. Este estudo relevou também que a redução na PA com o tratamento ao deitar foi superior tanto para a PAS como para a PAD. <sup>[63]</sup> Sabe-se que o tempo até ao pico máximo de concentração é significativamente maior para a formulação de libertação prolongada do que para a formulação de nifedipina padrão. Este mesmo pico máximo é menor após administração matinal em comparação com a administração noturna de nifedipina. Uma hipótese para este acontecimento deriva da probabilidade de as enzimas responsáveis pela metabolização deste fármaco estarem mais ativas pela manhã.

### **Politerapia**

A combinação de ARAs com BECs é muitas vezes vantajosa na medida em que a sua ação é complementar proporcionando um efeito eficaz, bem tolerado e seguro. Um estudo que engloba a combinação do valsartan (ARA) e amlodipina (BEC) procurou verificar as possíveis diferenças de eficácia na administração diurna comparada com a administração noturna desta combinação de fármacos. <sup>[64]</sup> 203 indivíduos foram capazes de terminar o estudo no qual foram divididos em 4 grupos distintos: grupo de administração de ambos os fármacos ao deitar, grupo de administração de ambos os fármacos ao acordar e dois grupos de administração de um dos fármacos ao acordar e o outro ao deitar. O tratamento teve a duração de 12 semanas, antes e após o tratamento cada indivíduo foi encaminhado a uma visita hospitalar com o intuito de colocar o dispositivo para a realização do MAPA durante 48 horas consecutivas. Após 12 semanas de tratamento, a redução da PA em relação à linha de base (valores de PA antes do tratamento) foi maior quando os dois medicamentos foram administrados ao deitar <sup>[64]</sup> (redução de 17,4 / 13,4 mmHg na média de 48 horas da PAS / PAD com os dois medicamentos ao acordar; redução de 15,1 / 9,6 mmHg com valsartan ao despertar e amlodipina ao deitar; redução de 18,2 / 12,3 mmHg com valsartan ao deitar e amlodipina ao despertar e redução de 24,7 / 13,5 mmHg com ambas as medicações ao deitar). A PA durante o sono foi também mais bem controlada nos indivíduos aos quais foram administradas ambas as medicações ao deitar. O presente estudo documenta uma eficácia significativamente superior da redução da PA com a combinação valsartan / amlodipina ingerida à hora de dormir em comparação com qualquer um dos outros esquemas terapêuticos avaliados. <sup>[64]</sup>

Uma outra combinação fixa, desta vez de amlodipina (BEC) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico) num único comprimido foi testada para avaliar a eficácia consoante o horário de administração. Foram estudados 80 indivíduos durante um período de tratamento de 12 semanas. <sup>[65]</sup> Antes e após o tratamento foi efetuado o MAPA a partir do qual foi possível tirar algumas conclusões comparativas em relação à eficácia dos dois tratamentos. Após o tratamento de 12 semanas, a PA média diurna tendeu a ser menor no grupo que tomou o complexo de amlodipina ao deitar do que no grupo que tomou o complexo de amlodipina pela manhã, embora a significância estatística não tenha sido alcançada. <sup>[65]</sup> No entanto, verificou-se a existência de significância estatística na diminuição da PA média de 24 horas e da PA média noturna no grupo que tomou o complexo de amlodipina ao deitar comparado com o grupo que tomou o complexo de amlodipina pela manhã. <sup>[65]</sup> Consequentemente, houve um aumento significativamente maior ( $p < 0.001$ ) no declínio noturno da PA em relação à média diurna (um índice de queda da PA) quando o complexo de amlodipina foi tomado à hora de dormir. Assim, a redução na frequência de *non-dippers* foi de apenas 8,0% no grupo da manhã, no entanto, a redução na frequência de indivíduos *non-dippers* foi altamente significativa em relação à linha de base quando a mesma dose do complexo de amlodipina foi administrada à hora de dormir, assumindo o valor de 25%. <sup>[65]</sup>

Em 2014, foi realizada uma meta-análise que demonstra que os estudos de administração noturna apresentam evidências de que este esquema terapêutico diminui significativamente o risco relativo para eventos cardiovasculares comparado com a administração única pela manhã ou administração múltipla. <sup>[66]</sup>

Através dos estudos apresentados pode-se tirar a conclusão de que a administração de anti-hipertensores ao deitar não causa qualquer dano ou prejuízo e pode inclusivamente ser mais benéfica e mais eficaz na população com HTA comparativamente à administração destes fármacos ao acordar. Porém, muitos dos estudos apresentam amostras pequenas e alguns aplicam *designs* complicados fazendo com que as conclusões destes estudos não possam ser generalizadas e aplicadas com robustez e exatidão. É também provável que a politerapia (administração de dois ou mais fármacos) e a presença de co-morbilidades como são exemplo a diabetes e a disfunção renal, possam afetar a farmacocinética e a eficácia terapêutica destes fármacos, afigurando-se por este motivo necessário mais estudos neste campo tendo estes múltiplos fatores em conta. <sup>[57]</sup>

## **Prevenção de eventos cardiovasculares, a aspirina**

A cicloxigenase 1 é o principal alvo da aspirina de baixa dose que é usada na prevenção secundária de ataques cardíacos. Afeta a função das plaquetas inibindo a cicloxigenase 1 e impede dessa forma a formação do tromboxano A2 (agente agregante plaquetar). A aspirina tem um tempo de semi-vida relativamente curto ( $t_{1/2}=2$  a 3 horas) e os ataques cardíacos, como referenciado anteriormente, apresentam um ritmo circadiano. Assim, a aspirina pode ter um horário de administração ótimo, sendo esta suposição suportada por dados clínicos que sugeriram a administração noturna de aspirina para melhoria dos seus efeitos cardioprotetores. <sup>[67]</sup> Foi efetuado um estudo de comparação de eficácia da administração da aspirina ao acordar e ao deitar do qual fizeram parte 257 indivíduos hipertensos. <sup>[67]</sup> Os indivíduos efetuaram MAPA antes e após 3 meses de tratamento. Após comparação dos resultados foi possível observar diferenças significativas no grupo ao qual a aspirina foi administrada ao deitar, mas não no grupo que a recebeu ao acordar. A média da PAS e PAD ao longo do dia diminuiu em 7,2 e 4,9 mmHg, respetivamente em relação aos valores da linha de base no grupo que recebeu a aspirina ao deitar, enquanto que no outro grupo não foram verificadas diferenças significativas. <sup>[67]</sup> Possíveis explicações para este benefício de administração ao deitar poderão estar relacionadas com o facto de a aspirina ter ação inibitória na renina, visto que esta enzima exhibe o pico de atividade durante a noite e também devido ao aumento da produção noturna de NO. <sup>[67]</sup>

## **5.2 Cronoterapia da asma**

A asma é uma doença caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas e por sintomas respiratórios como sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse. Estes sintomas juntamente com uma limitação do fluxo expiratório do ar apresentam um padrão circadiano de variação de intensidade. <sup>[68]</sup>

Estima-se que os sintomas de asma ocorram com uma frequência de cerca de 50-100x superior à noite comparativamente ao período diurno. <sup>[38]</sup> Sabe-se que os níveis de cortisol (substância anti-inflamatória) são maiores ao acordar e menores a meio da noite e a concentração de histamina (mediador de broncoconstrição) tem o seu pico a coincidir com o nível mais elevado de broncoconstrição, que ocorre sensivelmente por volta das 4:00 horas. <sup>[38]</sup>

A teofilina é um agente broncodilatador que nos anos 90 era usada para o controlo da asma como formulação de libertação prolongada administrada duas vezes ao dia, de forma a manter os níveis de concentração plasmática constantes. Porém, visto que os sintomas da asma e as características funcionais das vias aéreas variam ao longo do dia, é clara a necessidade de adequar o tratamento o melhor possível às características temporais da doença. Assim, foi efetuado um estudo de comparação de eficácia entre duas formulações: uma formulação administrada duas vezes por dia (TheoOur®), e uma formulação de administração única diária (Euphylong®), ao anoitecer, concebida de maneira a libertar o fármaco durante a noite, especialmente entre as 2:00 e as 6:00 horas. [45] Após o ensaio cruzado, verificou-se que com o tratamento com Euphylong®, o débito expiratório máximo instantâneo (PEV) e o volume expiratório máximo (FEV) assumiram valores superiores no período noturno mais crítico, durante o qual a função pulmonar é mais reduzida. [45] Assim a formulação de Euphylong® mostrou-se mais eficaz, sendo os sintomas registados também em menor grau aquando do uso desta formulação. Com base neste e noutros estudos mostrou-se que o tratamento baseado na administração de uma dose única de teofilina às 20:00 horas exibe um efeito broncodilatador superior ao do tratamento convencional de administração duas vezes ao dia, sendo por este motivo referido como sendo o mais eficaz. As diferenças na eficácia entre os dois tratamentos de teofilina estudados estão relacionadas com a sua farmacocinética específica. A formulação administrada apenas à noite (Euphylong®) foi elaborada intencionalmente para gerar um elevado grau de concentração de teofilina sérica durante a noite para corresponder à necessidade de maior broncodilatação durante o período noturno crítico. Por outro lado, a formulação administrada duas vezes por dia (TheoOur®) foi especificamente formulada para gerar uma concentração de teofilina sérica não variável durante todo o período de 24 horas. [45]

A ciclesonida é um pró-fármaco glucocorticosteroide inalatório usado no tratamento da asma. Este pró-fármaco foi utilizado num estudo que contou com a participação de 209 indivíduos asmáticos, sendo que estes foram separados em dois grupos de tratamento: administração do fármaco ao acordar ou administração do fármaco ao deitar. [69] Cada indivíduo administrava o medicamento à hora definida para o tratamento e o placebo na hora alternativa, consoante o grupo respetivo, durante 8 semanas. [69] Ao comparar o PEV pela manhã antes e após o tratamento, pode-se verificar que no grupo da manhã o PEV aumentou 8 e 3 L/min após 4 e 8 semanas de tratamento respetivamente, não sendo estes

resultados significativos. No grupo noturno, o PEV aumentou 24 e 30 L/min após 4 e 8 semanas de tratamento, respetivamente, sendo estes resultados significativos comparados com o grupo da manhã. [69]

Apesar da falta de estudos fiáveis e conclusivos, pensa-se que a administração de corticosteroides inalados e sistémicos pode ser mais benéfica ao fim da tarde do que pela manhã devido ao seu efeito anti-inflamatório que pode compensar a escassa concentração de cortisol durante a noite. [68]

### 5.3 Cronoterapia da artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune, estando deste modo fortemente relacionada com o sistema imunológico que por sua vez apresenta uma ligação bastante próxima com o sistema circadiano. Vários processos imunológicos, como a suscetibilidade à infeção, recrutamento de células imunes ou níveis sistémicos de citocinas pró-inflamatórias, estão sob o seu controlo tendo sido relatadas variações diárias na intensidade dos sintomas de doenças que envolvem este sistema, como a AR e osteoartrite. [70],[71]

A AR está vulgarmente associada à dor e rigidez nas articulações e os seus sintomas tendem a ser mais graves pela manhã. Tais variações estão relacionadas com aumentos noturnos nos níveis sistémicos de citocinas pró-inflamatórias que geralmente atingem o pico no início do dia. [72] Estas informações levaram a uma investigação de relevância clínica no que diz respeito ao horário de administração de fármacos utilizados no tratamento desta doença proporcionando o desenvolvimento de várias formulações de prednisona de libertação prolongada, que permitem atingir a exposição máxima ao fármaco a meio do período noturno, após uma administração à hora de deitar. [72]

A expressão rítmica de genes relógio como o *cry* encontra-se alterada na AR, sugerindo assim uma dessincronização do relógio central e do relógio local sinovial que pode alterar a resposta a mediadores inflamatórios. [72]

Durante a resposta inflamatória, existe uma relação entre o sistema imunitário e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal a qual se deve ao aumento de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF). O aumento destes fatores inflamatórios induz a produção da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e de cortisol

que por sua vez exercem um controlo negativo no hipotálamo e na inflamação. Apesar dos indivíduos com AR apresentarem níveis séricos matinais de IL-6 superiores aos dos indivíduos normais, os níveis de cortisol e ACTH são semelhantes. Este desequilíbrio é apresentado como sendo a explicação mais provável para o controlo inadequado da inflamação, responsável pela ocorrência típica dos sintomas matinais. [73]

São vários os fatores considerados como integrantes da regulação periférica circadiana da

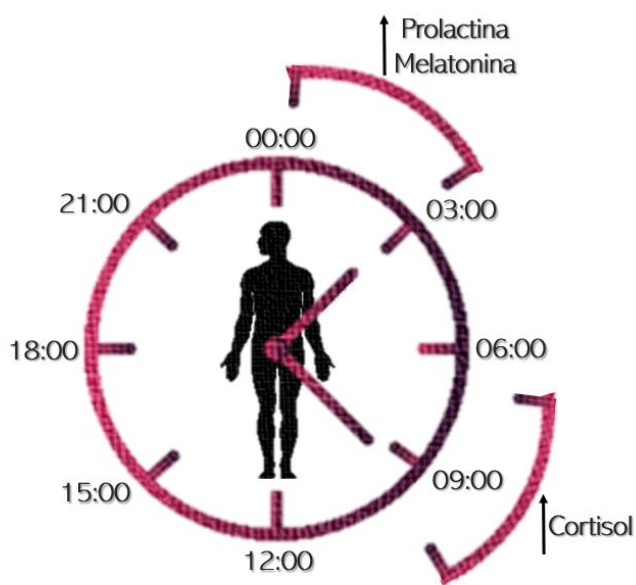


Figura 5.1- Picos máximos do cortisol, melatonina e prolactina ao longo do dia.

AR, sendo os mais importantes: o cortisol, a noradrenalina e o TNF, representando respetivamente os sistemas endócrino, nervoso e imune. À noite, os níveis de cortisol são baixos e ocorre um aumento da prolactina e melatonina (figura 5.1), estimulando desta forma a produção de TNF que atinge níveis de concentração mais elevados durante a noite exibindo o pico máximo por volta das 3:00 horas. [74]

Com base no exposto, foi desenvolvido um modelo matemático para a simulação da interação dos sistemas imuno-neuroendócrino tendo sido observado que em condições saudáveis, a administração da mesma dose de glucocorticoide é mais eficaz ao ser ministrada por volta das 20:00 horas, sendo o horário ótimo de administração correspondente às 2:00 horas em condições de AR. Com a otimização do horário de toma acredita-se ser possível alcançar um maior efeito inibitório sobre o TNF, facto que parece ser bastante relevante devido à possibilidade de este estar envolvido na transcrição de fatores envolvidos na cascata pró-inflamatória. [74]

Já em 1989 foi sugerido que uma dose única de glucocorticoide ao deitar poderia aliviar os sintomas matinais de AR. [75] Porém, devido ao tempo de semi-vida da prednisolona ( $t_{1/2}=2$  horas), a dose correspondente deste fármaco teria que ser administrada por volta das 2:00 horas de modo a que o seu efeito fosse notório pelo início da manhã. [75] Tendo

em conta que este horário de administração não é geralmente compatível com o ritmo circadiano de atividade/descanso do nosso organismo, surgiram as formulações de liberação prolongada. <sup>[76]</sup> Um estudo em 26 doentes com AR demonstrou que acordar os indivíduos às 2:00 horas para proceder à administração de prednisolona resultava numa maior redução dos sintomas matinais do que a mesma dose tomada às 7:30 horas. <sup>[75]</sup> Todavia, visto tratar-se de uma doença crónica cujo regime terapêutico é estabelecido a longo prazo, acordar os indivíduos para tomar a medicação afigura-se impraticável e pode inclusivamente afetar os ritmos biológicos levando ao aparecimento de outros distúrbios. <sup>[75]</sup>

Para evitar problemas de adesão à terapêutica devido a horários de administração inadequados, foi desenvolvida uma formulação de liberação prolongada de prednisona administrada ao fim do dia, tendo esta sido posteriormente comparada com a formulação *standard* de liberação imediata administrada de manhã. O estudo comparativo foi realizado em 288 doentes com AR durante 12 semanas e os resultados evidenciaram que a formulação de liberação prolongada promoveu uma maior redução da rigidez das articulações. <sup>[77]</sup> Assim, a formulação de liberação prolongada apresenta um melhor perfil terapêutico na medida em que o estímulo pró-inflamatório ocorre maioritariamente no início da manhã, altura em que os sintomas, por norma, são mais acentuados. A administração noturna da medicação proporciona um início de ação de cerca de 4 horas após a ingestão, abrangendo por um lado o horário em que os sintomas são mais intensos, e fornecendo por outro um fármaco com propriedades anti-inflamatórias nas horas em que o cortisol é menos secretado. Os indivíduos participantes neste estudo eram responsáveis por ter um diário no qual apontavam todos os dias a qualidade de sono, a hora à qual acordavam, a hora à qual tomavam o medicamento, a sensação subjetiva de rigidez nas articulações e durante quanto tempo. Curiosamente, as concentrações de IL-6 foram determinadas antes e após o tratamento, exibindo uma redução significativa aquando da utilização da formulação de liberação prolongada, não sofrendo qualquer alteração relevante no grupo de tratamento cuja administração de fármaco foi realizada pela manhã. <sup>[77]</sup>

Indivíduos com AR sob terapêutica com AINEs para o alívio da dor, devem tomá-los 4 a 6 horas antes do pico da dor, uma vez que a sua eficácia pode ser maior. Neste sentido, a administração de analgésicos deve ser preferencialmente realizada ao deitar visto que a maior parte dos doentes experiencia sintomas pela manhã. <sup>[38]</sup>

As recomendações publicadas pela liga europeia contra o reumatismo para a gestão da terapia com glucocorticoides cita que “*o horário pode ser importante, tendo em conta o ritmo circadiano da doença e a secreção natural de glucocorticoides*”. [78]

Os mecanismos terapêuticos do metotrexato na AR ainda não foram totalmente esclarecidos, mas sabe-se que o tempo de semi-vida do metotrexato é de 7 a 10 horas e o efeito terapêutico ideal foi observado após 2 a 3 meses de tratamento. [79] Para avaliar o horário de administração do metotrexato, decorreu um estudo no qual induziram AR em ratos através de injeções de colagénio de bovinos. [79] A gravidade da AR induzida foi registada para cada pata dos ratos através de um sistema de pontuações de gravidade de edema e eritema tendo em conta a sua abrangência ao longo da pata (tornozelo, pé e dedos) e a quantidade de patas afetadas. Os ratos foram divididos aleatoriamente em 5 grupos (n=8):

- Grupo 1: administração do fármaco 6 horas após o início do período de luz;
- Grupo 2: administração do fármaco 18 horas após o início do período de luz;
- Grupo 3: controlo positivo;
- Grupo 4: controlo negativo;
- Grupo 5: controlo normal (sem doença)

O metotrexato foi administrado ao grupo 1 quando os níveis de IL-6 começaram a diminuir e ao grupo 2 quando os níveis de IL-6 começaram a aumentar, uma vez ao dia por perfusão gástrica durante 56 dias. No grupo de 3, o metotrexato foi administrado uma vez por semana, enquanto que os grupo 4 e 5 receberam um volume igual de solução salina de tampão fosfato (PBS) simultaneamente. O grupo de controlo com PBS apresentou infiltração acentuada de células inflamatórias e hiperplasia sinovial, e a pontuação histopatológica média foi de  $11,7 \pm 2,6$ . [79] O grupo 3, tratado uma vez por semana, apresentou pontuação histopatológica média de  $9,07 \pm 1,98$ . [79] A pontuação histopatológica média no grupo 1 foi de  $7,43 \pm 1,28$ , enquanto que no grupo 2 foi de  $6,64 \pm 1,27$ . [79] Assim, pode-se idealizar que a eficácia do tratamento foi superior no grupo 2, no qual o metotrexato foi administrado quando os valores de IL-6 estavam a começar a subir.

## 5.4 Cronoterapia anticancerígena

O momento adequado da quimioterapia é particularmente relevante para os medicamentos anticancerígenos. Geralmente consistem em agentes terapêuticos frequentemente administrados perto da dose máxima tolerada provocando efeitos adversos cuja gravidade pode ser minimizada ao ser definido um horário de administração específico que promova um efeito terapêutico otimizado. <sup>[24]</sup> O índice terapêutico da radioterapia pode da mesma maneira ser melhorado. <sup>[24]</sup> Para além disso, geralmente os tecidos tumorais exibem pelo menos numa fase avançada, uma organização circadiana anormal. <sup>[80]</sup> Assim, a diferença na sincronização circadiana entre tecidos saudáveis e tecidos cancerígenos pode ser explorada no que diz respeito ao horário do tratamento para proteger especificamente células saudáveis enquanto se direciona a terapêutica para células cancerígenas. <sup>[24]</sup> O conhecimento das características rítmicas do metabolismo de medicamentos, assim como o ciclo de desintoxicação e divisão celular, tem sido usado para otimizar os tratamentos com base nos fundamentos da cronoterapia. <sup>[81]</sup>

Ritmos de 24 horas foram observados na síntese de ADN e atividade mitótica *in vitro* e *in vivo* em tecidos humanos e de roedores. Assim, é de extrema importância o correto funcionamento do sistema circadiano no ciclo celular pois exerce função reguladora na toxicidade de alguns fármacos anticancerígenos como o 5-fluorouracilo (5-FU), a oxaliplatina ou o irinotecano por exemplo. <sup>[29]</sup> Perturbações do sistema circadiano estão ligadas a resultados terapêuticos baixos especialmente em doentes oncológicos. <sup>[82]</sup>

As diferenças entre a administração convencional e cronomodulada de fármacos desta classe farmacoterapêutica baseia-se não só no horário de administração como também na duração da infusão e sequência de fármacos administrados. <sup>[83]</sup>

O sistema circadiano controla tanto o metabolismo de fármacos como a destoxificação celular, alterando a interação de certos fármacos com as suas moléculas-alvo, a reparação de ADN, apoptose e o ciclo celular ao longo das 24 horas. Visto que muitos fármacos anticancerígenos atuam numa fase específica do ciclo de divisão celular, a proliferação celular baseada no relógio circadiano representa um determinante crítico para a citotoxicidade de um fármaco desta classe. <sup>[34]</sup>

## 5-Fluorouracilo

Estudos demonstram que a toxicidade do 5-FU nos tecidos alvo dos humanos (por exemplo, medula óssea, pele, cavidade bucal e retal) é baixa durante a noite e alta durante o dia. <sup>[83]</sup> Assim, durante a noite, quando a *clearance* deste fármaco está aumentada a proporção de células saudáveis potencialmente afetadas pelo tratamento é menor. As enzimas anabólicas que produzem formas citotóxicas de 5-FU têm uma maior atividade durante o período noturno de ratos (período de atividade), quando o 5-FU é mais tóxico para os tecidos saudáveis. <sup>[84]</sup> A atividade da timidilato sintetase, que é a enzima alvo do 5-FU, também foi estudada nas células da mucosa oral de 6 voluntários saudáveis sendo que a atividade dessa enzima mostrou um ritmo circadiano com um vale entre a meia-noite e as 4:00 horas. <sup>[84]</sup> Conclui-se assim que o alvo molecular de 5-FU é menos ativo à noite. Podemos deste modo verificar a presença de um padrão cronofarmacodinâmico do fármaco, consistente com a sua menor citotoxicidade para a mucosa oral durante a noite. <sup>[83]</sup> A concentração da enzima responsável pelo metabolismo do 5-FU, a dihidropirimidina desidrogenase varia durante o período das 24 horas sendo maior entre as 00:00 e as 4:00 horas. <sup>[84]</sup> Em ratos, a menor toxicidade por parte do 5-FU ocorre por volta das 5:00 horas após o início do período de luz (período de descanso), calculando-se que corresponde aproximadamente às 4:00 horas nos humanos que aderem ao sono entre as 23:00 e as 7:00 horas. <sup>[84]</sup>

A capecitabina, é um pró-fármaco do 5-FU, bastante utilizado no tratamento do cancro colorretal. Uma dose única foi administrada a ratos em diferentes horários do dia correspondentes a momentos distintos do ciclo de descanso/atividade. <sup>[85]</sup> Os resultados do presente estudo apontam para níveis máximos de eliminação de 5-FU nos períodos de descanso e níveis mínimos durante os períodos de atividade. <sup>[85]</sup> A variação nos níveis plasmáticos de 5-FU pode ser devida à variação circadiana da atividade da dihidropirimidina desidrogenase, a enzima responsável pela metabolização do 5-FU. <sup>[85]</sup> Portanto, para obter altos níveis de AUC de 5-FU e, como consequência, melhor resposta à terapia, a administração de capecitabina no início da manhã e ao início da tarde (período de atividade dos humanos, quando supostamente a taxa de eliminação do fármaco é mínima) pode representar uma opção terapêutica benéfica para os doentes, pois ajudaria a evitar o metabolismo da 5-FU. <sup>[85]</sup>

## **Irinotecano**

Uma combinação de modelos *in vitro* e *in silico* foi usada para caracterizar a cronofarmacologia do irinotecano no tratamento de células de carcinoma do cólon humano. Este fármaco é um inibidor da topoisomerase tipo I, enzima responsável pelo adequado enrolamento das moléculas de ADN. O ritmo circadiano da expressão de mRNA de 3 genes relógio (*per 2*, REV-ERBa e *bmal1*) e de 4 genes-alvo responsáveis pela ativação, transporte e metabolismo do irinotecano (*ces2*, *abcb1*, *ugt1a1* e *top1*) foram pela primeira vez determinados a partir de linhas celulares Caco-2 com cancro do cólon humano. <sup>[86]</sup> Porém, na presença de ácido ribonucleico silenciador (siRNA) do *bmal1*, ocorre a disrupção do relógio circadiano eliminando a correlação do horário de administração e a eficácia terapêutica. A expressão circadiana das células em estudo levou ao desenvolvimento de um modelo capaz de prever as propriedades farmacocinéticas do irinotecano sendo a sua citotoxicidade menor quando administrado às 2:00 horas e maior às 14:00 e às 20:00 horas, correspondendo aos horários em que a concentração de topoisomerase tipo I é maior. <sup>[86]</sup> Concomitantemente, as concentrações intracelular e extracelular de SN38, o composto ativo do irinotecano, apresentaram diferenças significativas após administração nos diferentes horários, sendo a AUC<sub>0-6h</sub> maior quando este fármaco é administrado às 14:00 horas ( $341 \pm 3.3$  nmol/L·h) e 20:00 horas ( $489,7 \pm 2.59$  nmol/L·h) e menor quando administrado às 2:00 horas ( $265,13 \pm 4.5$  nmol/L·h). Foi também efetuada a quantificação de caspase-3, um marcador da ativação da indução de apoptose por fármacos demonstrando que a apoptose aumentou 52% e 63% às 14:00 e 20:00 horas respetivamente, comparado com o grupo de células não tratado, enquanto que no grupo de administração às 2:00 o aumento foi de apenas 14%. <sup>[86]</sup>

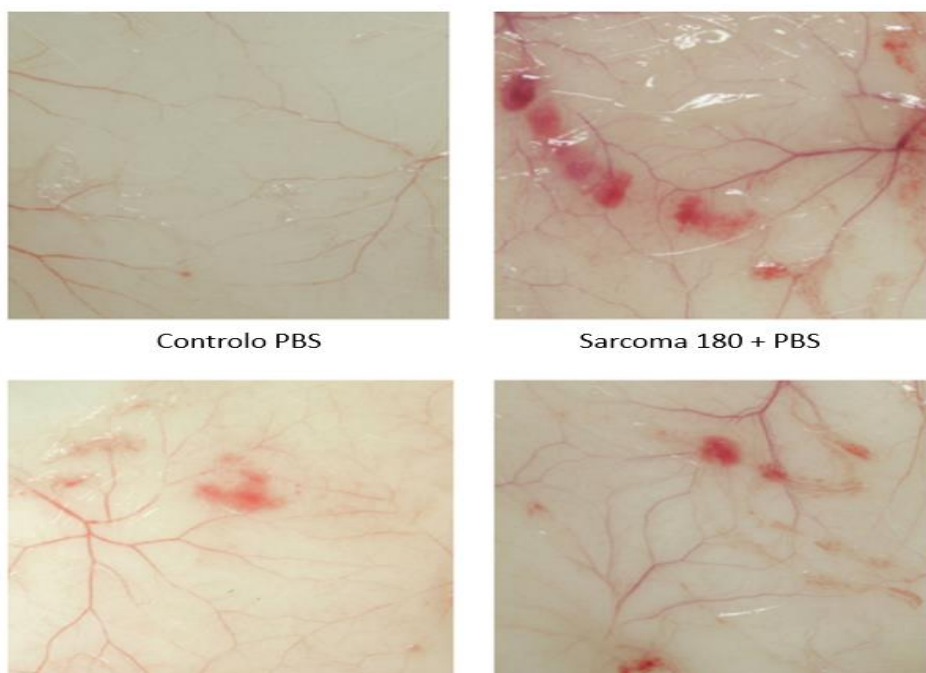
## **Oxaliplatina**

A oxaliplatina é um agente alquilante cujo mecanismo de ação se baseia na formação de pontes entre as cadeias de ADN inibindo a sua replicação e transcrição. A sua toxicidade não é específica a nenhuma fase do ciclo celular, porém, este fármaco pode formar complexos com compostos como tióis plasmáticos (PSH) ou glutathiona (GSH), perdendo a sua atividade. Tanto os PSH como a GSH apresentam variações circadianas, sendo os picos máximos às 16:00 horas e 12:00 horas respetivamente. Dados experimentais revelam uma maior citotoxicidade por parte da oxaliplatina as 4:00 horas do que às 16:00

horas devido a um efeito predominante na formação de complexos com o PSH, havendo uma maior disponibilidade de oxaliplatina na sua forma livre às 4:00 horas. [87]

### **Imatinib**

O imatinib é um inibidor da enzima tirosina cinase do recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas. Foi desenhado um estudo com este fármaco com o objetivo de examinar a influência do horário de administração na inibição do crescimento em diferentes tipos de tumor em ratos. [55] Os ratos foram divididos em dois grupos e foi administrado o fármaco às 9:00 horas ou às 21:00 horas. Após 19 dias de tratamento, verificou-se que o volume dos 3 tipos de tumor estudados (Sarcoma 180, *Lewis lung* carcinoma e melanoma B16) tinha reduzido significativamente no grupo de tratamento das 9:00 horas comparado com o do grupo das 21:00 horas. [55] A partir da **figura 5.2** é possível observar um menor desenvolvimento na angiogénese do grupo das 9:00 horas em relação ao grupo das 21:00 horas reforçando a ideia do menor desenvolvimento de tumor no primeiro grupo. Um mecanismo possível responsável pela variação de 24 horas na atividade da tirosina cinase dos recetores é a mudança dependente do tempo na extensão da ligação dos substratos aos recetores. Deste modo, a alteração rítmica na atividade da tirosina cinase dos recetores ao nível das células tumorais parece influenciar o efeito antitumoral do imatinib. [55]



*Figura 5.2 - Influência do horário de administração na capacidade de inibição do mecanismo de angiogénese associado ao crescimento do tumor por parte do imatinib. O grupo de administração de imatinib às 9:00 horas aparenta um menor desenvolvimento de novos vasos sanguíneos quando comparado com o grupo de administração às 21:00 horas ou o grupo controlo. Adaptado de [55]*

## REV-ERB $\beta$

REV-ERB $\beta$  é a variante expressa predominantemente em linhas celulares de cancro da mama, pele, fígado e próstata. <sup>[88]</sup> Este recetor nuclear tem um papel importante na viabilidade das células cancerígenas quando a autofagia está comprometida. A autofagia é um processo de auto-degradação no qual as células consomem partes de si próprias de forma a sobreviver à falta de nutrientes e *stress*. <sup>[55]</sup> Este processo suplanta as necessidades metabólicas das células cancerígenas durante a ativação de oncogenes e escassez de nutrientes ao reciclar o carbono e azoto intracelular. A inibição da autofagia é assim uma estratégia anticancerígena promissora. Por conseguinte, a inibição genética de REV-ERB $\beta$  contribui para o aumento da sensibilização para a citotoxicidade induzida por cloroquina, um agente inibidor da autofagia. <sup>[88],[89]</sup>

Como a expressão de REV-ERB $\beta$  segue um padrão oscilatório circadiano, estudos cronofarmacocinéticos de inibidores de autofagia podem melhorar a eficácia da cloroquina. Percebe-se assim que a combinação de um inibidor do REV-ERB $\beta$  e do processo de autofagia pode ser uma opção terapêutica bastante relevante. Com base neste pressuposto, foi identificado um antagonista REV-ERB $\beta$ , o ARN5187, que possui também propriedades lisossomotrópicas, ou seja, interferem no fluxo da autofagia através da inibição da função lisossomal, evitando assim a fase final de maturação dos autofagossomas que cedem os componentes citoplasmáticos aos lisossomas levando à degradação celular. <sup>[88]</sup> A junção destas duas propriedades numa só molécula evidencia-se importante na indução de uma disfunção metabólica que é incompatível com a viabilidade celular. <sup>[88]</sup>

## Outros estudos

Foi efetuado um estudo com o uso de um autómato, uma máquina que funciona de maneira automática e que é capaz de fornecer uma descrição do ciclo celular em termos de transição entre as suas diferentes fases cujo objetivo consistiu em avaliar a variação de citotoxicidade tanto do 5-FU como da oxaliplatina ao longo do dia com o intuito de aferir qual o horário de administração destes fármacos que proporciona a uma maior eficácia terapêutica. <sup>[87]</sup> O ciclo celular é regulado pelo relógio circadiano, sendo que a proteína *WEE1 G2 checkpoint kinase* (WEE1) segue um ritmo circadiano devido à indução pelas proteínas CLOCK e BMAL1 da expressão do gene *wee1*. <sup>[87]</sup> A proteína WEE1 fosforila

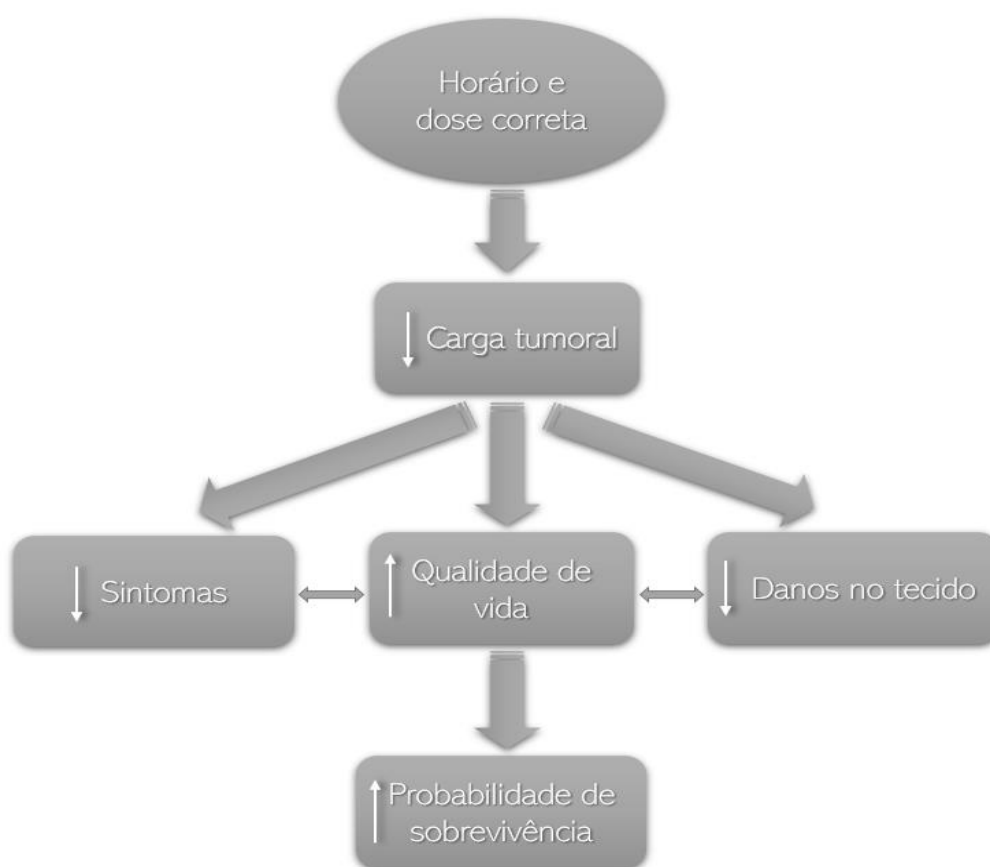
e conseqüentemente inativa a proteína *cyclin-dependent kinase* (CDK1) que controla a transição para as fases G2/M e conseqüentemente o início da mitose.<sup>[87]</sup>

O 5-FU, sendo um antimetabolito que substitui o uracilo na síntese de ADN provocando a apoptose celular, é citotóxico na fase de replicação celular, a fase S. Através deste modelo verificou-se que o efeito do 5-FU é mínimo às 4:00 horas e máximo às 16:00 horas.<sup>[87]</sup> A fase celular é determinada tendo em conta a hora do pico de concentração de WEE1 e CDK1. Às 4:00 horas a fração de células em fase S é mínima, logo a citotoxicidade é baixa, verificando-se o contrário às 16:00 horas, sendo este o pico máximo de citotoxicidade.<sup>[87]</sup>

Atualmente é sugerido que o relógio circadiano é capaz de suprimir proto-oncogenes e é capaz de estimular genes supressores de tumor. Tem-se como exemplo a ligação BMAL1/CLOCK e BMAL1/NPAS2 nos promotores de proto-oncogenes, regulando negativamente o proto-oncogene *c-Myc*, mas estimulando o supressor tumoral *wee1*.<sup>[80]</sup> A perda ou alteração de ritmicidade do relógio molecular e conseqüentemente dos genes controlados pelo relógio levam a um maior risco de desenvolvimento de cancro.<sup>[80]</sup>

Foi efetuado um outro estudo em 186 doentes com cancro colorretal metastizado aos quais foi aplicado um regime de tratamento de 5 dias com 5-FU, ácido folínico e oxaliplatina, repetindo-se este ciclo a cada 16 dias.<sup>[90]</sup> O tratamento foi efetuado através de uma bomba programável de multicanais para evitar interações químicas entre fármacos. Os doentes foram divididos em 2 grupos, cada um com 93 indivíduos, sendo que a um dos grupos foi administrado o tratamento convencional de infusão a ritmo constante durante 24 horas, e no outro grupo, o tratamento consistiu também numa infusão ao longo de 24 horas, porém, neste caso tratava-se de uma infusão cronoterapêutica na qual a oxaliplatina era administrada a partir das 10:00 horas e o 5-FU e o ácido folínico a partir das 22:00 horas.<sup>[90]</sup> O tratamento foi interrompido devido a efeitos tóxicos, atingindo cerca de 2 vezes mais doentes no grupo de tratamento a ritmo constante do que no grupo de tratamento cronoterapêutico, muitos desses efeitos a nível gastrointestinal e neurológico.<sup>[90]</sup> Verificou-se também que apenas 27 (29%) dos 93 doentes do grupo de tratamento a ritmo constante apresentaram uma resposta terapêutica enquanto que no grupo de tratamento cronoterapêutico esta resposta foi atingida em 51% dos doentes.<sup>[90]</sup> O tempo médio de tratamento foi entre os 4 e os 9 meses. A média de sobrevivência livre de progressão, ou seja, o tempo desde a randomização até à progressão objetiva do tumor ou morte foi de 7,9

meses e 9,8 meses nos grupos de tratamento a ritmo constante e tratamento cronoterapêutico, respetivamente. <sup>[90]</sup> Apesar destes resultados não apresentarem diferenças significativas, é possível verificar resultados mais favoráveis e uma maior tolerabilidade na utilização do tratamento cronoterapêutico, tanto neste como em outros estudos acima referidos realçando as possíveis vantagens de um horário de administração adequado que pode efetivamente diminuir os sintomas e danos tecidulares dos doentes, melhorar a sua qualidade de vida e, conseqüentemente, aumentar a probabilidade de sobrevivência, como exposto na **figura 5.3**. <sup>[90]</sup>



*Figura 5.3 - Possíveis benefícios da abordagem cronoterapêutica na quimioterapia. Adaptado de [90]*

### **Variabilidade genética entre géneros**

De modo a estabelecer se o género é um fator crítico e determinante no horário ótimo de administração da quimioterapia de referência contra o cancro colorretal com o uso de 3 fármacos (5-FU, oxaliplatina e ácido folínico) foi efetuada uma meta-análise com base em 3 ensaios clínicos de fase III. <sup>[91]</sup> Nos primeiros 2 ensaios, os doentes foram alocados a um de dois tratamentos durante 5 dias a cada 3 semanas: o chronoFLO que diz respeito a uma infusão cronoterapêutica ou o CONV, uma infusão convencional dos três fármacos.

[91] No terceiro ensaio o tratamento foi de 4 dias a cada 2 semanas onde foram também comparados 2 tipos de tratamento sendo um deles cronoterapêutico. [91] Desde 1990 a 2003 foram incluídos 842 indivíduos (345 mulheres e 497 homens) neste estudo sendo que o chronoFLO foi aplicado a 180 mulheres e 240 homens e o CONV a 165 mulheres e 257 homens. [91] Todos os indivíduos incluídos no estudo foram seguidos durante 9 anos, sendo que ao longo deste período foram recolhidos dados para avaliar a sua progressão. O principal ponto analisado foram as datas de progressão e morte desde que os doentes entraram no estudo. Verificou-se que em relação ao tempo desde a entrada no estudo até à morte por qualquer causa, a taxa de risco do chronoFLO em comparação com o CONV foi de 1,32 nas mulheres e 0,63 nos homens. [91] Os tempos médios de sobrevivência em homens foram de 20,8 e 17,5 com o tratamento chronoFLO e CONV, respetivamente, ao passo que nas mulheres, o tempo médio de sobrevivência foi de 16,6 e 18,4 meses com o tratamento chronoFLO e CONV, respetivamente. Esta toxicidade dependente do sexo pode estar na base de eventuais diferenças existentes ao nível do metabolismo e eliminação de medicamentos. Assim, a depuração de 5-FU, bem como a atividade da di-hidropirimidina desidrogenase, o seu principal agente metabolizador, encontram-se geralmente sub-regulados em mulheres quando comparado com os homens. [91]

### **Biomarcadores circadianos**

Apesar de os humanos partilharem cerca de 99,99 % do seu ADN, existe ainda uma pequena fração correspondente a 0,1% que pode variar entre eles e que determina em grande parte as diferenças interindividuais no risco de doença e resposta aos fármacos. [34]

É possível através da monitorização de biomarcadores circadianos específicos, a determinação da fase circadiana dos indivíduos, o que pode ser bastante relevante para a individualização de quimioterapia cronomodulada, aumentando a eficácia terapêutica. Porém, a disrupção de ritmos circadianos leva à deterioração dos resultados clínicos tanto para os tecidos saudáveis (determinando um aumento da toxicidade) como para as células cancerígenas (promovendo uma baixa eficácia). [36]

Alguns dos biomarcadores mais importantes são:

- **Monitorização da atividade/descanso** – A Actimetria é um método de excelência no que toca ao registo contínuo do ritmo de atividade e descanso dos doentes oncológicos através de um acelerómetro de relógio de pulso. Para resultados adequados deste parâmetro são necessárias medidas contínuas durante no mínimo 2 ou 3 dias. <sup>[34]</sup>
- **Temperatura corporal** – É um biomarcador tanto do sistema circadiano cujo ritmo é definido pelo NSQ como um sinal importante na coordenação dos relógios periféricos. <sup>[34]</sup>
- **Cortisol e melatonina** – São proteínas rítmicas consideradas desde os primórdios da cronobiologia como biomarcadores circadianos. A melatonina apresenta o seu pico máximo pelo início da noite e é inibida fortemente pela exposição à luz. Em contraste, a secreção de cortisol atinge o pico máximo pelo início da manhã. <sup>[34]</sup>

## 5.5 Cronoterapia da úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico

Regra geral, os utentes com úlcera péptica experienciam um maior grau de dor ao anoitecer perto da hora de deitar pois é quando existe uma maior secreção de ácido gástrico. <sup>[38]</sup>

Doentes com sintomas de refluxo maioritariamente à noite apresentam um risco maior de desenvolver doença do refluxo gastroesofágico. Foi efetuado um estudo no qual foi utilizado o rabeprazol, um inibidor da bomba de protões de modo a tentar compreender a sua diferença de eficácia ao ser administrado em dois horários diferentes. <sup>[92]</sup> Para este estudo foram selecionados 27 indivíduos após uma monitorização de pH gástrico na sequência de queixas de ardor e sensação de “fogo no peito” que ocorriam mais do que 3 vezes por semana sendo que dos 27 indivíduos considerados, apenas 20 correspondiam aos critérios de inclusão no estudo. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: grupo de tratamento precedente ao pequeno-almoço e grupo de tratamento precedente ao jantar, cerca de 30 minutos antes destas refeições. O estudo foi duplo-cego sendo que era administrado um placebo com 12 horas de diferença do fármaco. Os seguintes parâmetros foram analisados nos indivíduos em posição supina durante a noite: número de episódios

de refluxo gastroesofágico ácido, número de episódios de refluxo com duração > 5 min, duração do episódio de refluxo mais longo e exposição esofágica a pH < 4. [92] Na literatura médica, a subida abrupta noturna de ácido gástrico é definida como uma queda no pH gástrico para valores inferiores a 4 durante o período noturno em decúbito dorsal, com duração de mais de 1 h, entre 22:00 horas e as 06:00 horas. [93] Os valores médios de variação de pH do estômago encontram-se representados na **figura 5.4**. Na investigação em causa, o período noturno foi definido entre as 22:30 horas e as 06:30 horas. Devido a falha do aparelho de medição de 6 indivíduos, apenas os resultados de 14 indivíduos foram analisados.

A média total (24 horas) de exposição esofágica ao ácido antes do tratamento era de 11,6% sofrendo uma redução para valores de 6,4% e 3,3% nos grupos de tratamento pela manhã e à tarde, respetivamente. [92] A exposição esofágica

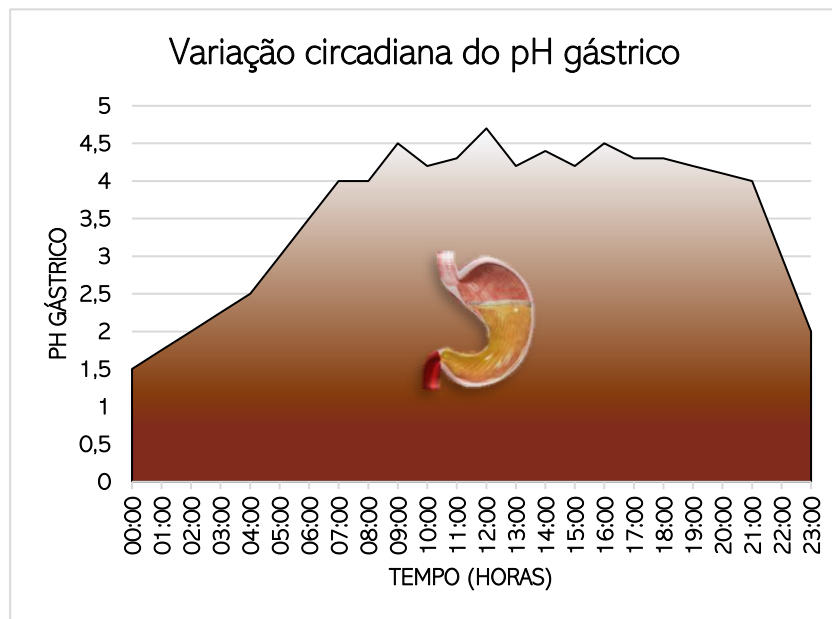


Figura 5.4 - Variação dos valores de pH do estômago ao longo do dia. Adaptado de [93].

noturna ao ácido diminuiu também significativamente no regime de administração noturna sendo o valor de diminuição de 3,4% neste grupo e 0,2% no regime da manhã.

[92] Em relação ao número de episódios noturnos este foi de aproximadamente 6 nos indivíduos do grupo de administração à noite e de 28 no grupo de tratamento da manhã.

[92] Curiosamente, apesar dos resultados deste estudo, na prática, muitos profissionais de saúde recomendam a toma de inibidores da bomba de prótons em jejum pela manhã (devido à necessidade dos mesmos serem pró-farmacos e necessitarem de um meio ácido para serem ativados) apesar do seu curto tempo de semi-vida (1 a 2 horas para o omeprazol e rabeprazol). [92]

## 5.6 Cronoterapia não farmacológica nos transtornos de sono e de humor

A melatonina, uma hormona produzida durante a noite pela glândula pineal é controlada pelo NSQ e é capaz de sincronizar os tecidos a nível periférico. A melatonina e os seus derivados sintéticos demonstraram amplas atividades biológicas, entre as quais se incluem efeitos promotores no sono e efeitos antioxidantes. <sup>[41]</sup>

Tal como a luz, a melatonina funciona como um *zeitgeber* importante, porém, de origem endógena. Devido aos seus efeitos promotores no sono, esta hormona é usada como medicamento para tratar distúrbios nos quais o ritmo circadiano é afetado, como nos distúrbios do sono (*jet lag* ou trabalho em turnos) e também pode desempenhar um papel potencial no tratamento de outros transtornos psiquiátricos. Os efeitos da melatonina na depressão são controversos. No entanto, foram verificadas variações nos níveis de melatonina nos transtornos do humor e os medicamentos melatonérgicos recentemente desenvolvidos mostraram ter sucesso no tratamento da depressão. <sup>[96]</sup>

Os recetores de melatonina são expressos em abundância e são denominados MT1 e MT2. Os fármacos que atuam nestes recetores apresentam efeitos terapêuticos bastante relevantes no que diz respeito à regulação do funcionamento do sistema nervoso central e ao desenvolvimento de cancro. <sup>[94]</sup> A problemática de aderir à terapia tendo estes recetores como alvo deve-se à sua baixa densidade de locais de ligação nos tecidos animais. Alguns dos fármacos conhecidos como derivados sintéticos da melatonina são por exemplo: a ramelteona (tratamento de insónia), a agomelatina (tratamento de depressão) e o tasimelton (tratamento de distúrbios de sono). O tratamento agudo com melatonina promove o início do sono, a sua manutenção ou ambos. <sup>[94]</sup>

Indivíduos totalmente cegos, nos quais a luz não é capaz de ser o sincronizador do ciclo atividade/descanso, apresentam o período do ritmo circadiano superior a 24 horas. Consequentemente, ocorrem atrasos progressivos no ciclo de atividade/descanso levando a distúrbios semelhantes ao *jet lag*, no qual há uma dificuldade em iniciar a fase de descanso. Na fase de atividade e atraso no início da fase de descanso, esta condição é denominada de síndrome do atraso das fases do sono. <sup>[95]</sup> Em indivíduos nestas circunstâncias, a estimulação de melatonina pode resincronizar o seu ciclo de atividade/descanso mesmo na abstinência de deteção de luz. Tanto a melatonina como o

tasimelton, um agonista seletivo dos recetores MT1 e MT2 podem ser usados no tratamento desta condição. [95]

As opções terapêuticas com maior taxa de sucesso em transtornos de humor e de sono são as que têm impacto nos ritmos circadianos. Para além do uso de melatonina, algumas das mais usadas são a terapia com luz intensa e privação de sono. [96]

Tem-se como excelente exemplo da ligação entre o relógio biológico sincronizado à luz diária e a possibilidade de desenvolvimento de doenças, o transtorno afetivo sazonal (também denominado de depressão de inverno). Esse subtipo de depressão tem um início sazonal característico e o relógio circadiano está envolvido no cálculo sazonal do tempo foto periódico. Portanto, para além dos tratamentos farmacológicos usados para outros tipos de depressão é possível recorrer-se também às terapias referidas acima. [37]

### **Terapia com luz intensa**

A luz é o *zeitgeber* de prestígio para os humanos e pode induzir mudanças de fase nos ritmos circadianos. A exposição à luz durante a noite causa atraso de fase, enquanto que a exposição pela manhã causa avanço de fase nos ritmos circadianos. Os dispositivos responsáveis por esta terapia são denominados de caixas de luz. Normalmente, contêm lâmpadas fluorescentes que cobrem todo o espectro de luz sendo que são usados filtros ultravioleta para aumentar a segurança. Na prática clínica, uma caixa de luz de 10.000 lux é mantida ao nível dos olhos por 30 minutos de modo a que ocorra a estimulação da retina por meio desta fonte de luz. É uma terapia bem tolerada pela maioria dos doentes sendo que os seus efeitos adversos são raros e incluem: náuseas, dor de cabeça e agitação. [96]

### **Privação de sono**

Na prática clínica, a privação de sono abrange uma noite inteira e o dia seguinte, no qual os doentes vão dormir à hora de costume. Foi desenvolvido por um grupo de investigadores, uma combinação terapêutica de privação de sono, terapia de luz intensa e administração de sais de lítio. [97] Este estudo teve a duração de 1 semana ao longo da qual ocorreram três ciclos de 36 horas de privação de sono separados por uma noite de sono de recuperação. [97] A terapia de privação de sono repetida em dias alternados não implica perda de sono severa. O ensaio foi realizado em luz ambiente normal, mas os doentes receberam terapia de luz intensa durante a noite de privação de sono às 3:00 horas e pela manhã, e após o sono de recuperação por volta das 8:00 horas, meia hora após

acordar. Este regime terapêutico foi considerado benéfico no tratamento de doentes bipolares que mostraram resistência a fármacos antidepressivos, sendo que se observou uma resposta aguda antidepressiva em 44% dos pacientes que não apresentaram resposta ao antidepressivo utilizado isoladamente. [97]

Visto que bastantes funções fisiológicas e comportamentais do organismo estão sob controlo circadiano, qualquer disrupção neste sistema pode levar ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, particularmente os distúrbios de humor, sendo a depressão o mais comum e grave. [96]

Polimorfismos em genes circadianos podem predispor ao aparecimento de depressão, como o polimorfismo no *locus cry 2*. [98] Os níveis de mRNA de *cry 2* encontram-se reduzidos nas células mononucleares do sangue de doentes deprimidos com transtorno bipolar após privação total de sono em comparação com controlos saudáveis, e a variação desse mesmo gene foi associada à depressão de inverno em doentes suecos e finlandeses. [98]

## 5.7 Cronoterapia da hipercolesterolemia

Existem várias classes de modificadores lipídicos das quais fazem parte: os sequestradores de ácidos biliares (ex: colestiramina e colestipol), o ácido nicotínico, os fibratos (ex: fenofibrato, gemfibrozil) e os inibidores da absorção de colesterol (ezetimiba). Baseado em evidências científicas, a terapia mais prescrita no tratamento desta patologia consiste em agentes inibidores da 3-hidroxiacetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, igualmente denominados de estatinas. Esta enzima é responsável pela conversão de HMG-CoA a mevalonato, o passo limitante na biossíntese de colesterol, cuja atividade apresenta o pico durante a noite. De facto, as estatinas com um tempo de semi-vida curto, como é exemplo a sinvastatina ( $t_{1/2}=2-3$  horas) mostraram uma eficácia máxima mediante administração ao final do dia, quando o seu alvo terapêutico se encontra teoricamente mais ativo. [99]

Outros fármacos desta classe, mas com um tempo de semi-vida mais longo, foram aprovados pela FDA para serem administrados a qualquer altura do dia, fazendo parte deste grupo a atorvastatina e a rosuvastatina. [100]

Num estudo comparativo da eficácia de sinvastatina administrada de manhã ou à noite, as dosagens utilizadas foram 2,5 e 5 mg ao longo de 12 semanas. <sup>[101]</sup> Esta investigação consistiu num estudo duplo-cego que também envolveu a administração de placebo e da qual fizeram parte 172 indivíduos hiperlipidémicos. <sup>[101]</sup> Durante o período de estudo, as alterações médias no nível de colesterol plasmático foram de: 11% com 2,5 mg (regime matinal); 15% com 2,5 mg (regime noturno); 14% com 5 mg (regime matinal) e 21% com 5 mg (regime noturno). <sup>[101]</sup> Todas estas alterações referidas acima mostraram ser estatisticamente significativas quando comparadas com as do grupo placebo. Além disso, a redução no nível de colesterol foi significativamente maior com o regime noturno do que com o regime matinal para as dosagens de 2,5 mg e 5 mg. <sup>[101]</sup>

## 6. Tecnologias circadianas de administração de fármacos

Sistemas de administração cronofarmacêuticos é o termo utilizado para descrever formulações capazes de causar variação circadiana nas concentrações plasmáticas de fármacos. <sup>[38]</sup> Estes sistemas têm como objetivo libertar uma dose definida, a um tempo e velocidade definidos direcionando para um local alvo. <sup>[102]</sup>

As principais estratégias deste método passam pelo desenvolvimento de sistemas dependentes de tempo (ex: formulações de libertação prolongada) ou pH, sistemas microbiológicos e/ou enzimáticos (compostos por polímeros biodegradáveis e pró-fármacos) e sistemas controlados por pressão. <sup>[102]</sup>

Atualmente existem várias estratégias como:

- **Sistemas de revestimento entérico** – No tratamento de asma noturna, uma formulação de salbutamol contém um revestimento que serve de barreira, sendo este apenas dissolvido em pH acima de 5, ou seja, no intestino. Torna-se assim possível a ocorrência de um “*lag-time*” para que esta formulação seja administrada à noite, levando conseqüentemente a uma libertação prolongada até 12 horas, proporcionando deste modo um maior controlo de crises asmáticas noturnas. <sup>[103]</sup>
- **Sistema em camada** – O sistema é constituído por 1 ou 2 capas poliméricas impermeáveis ou semi-permeáveis a revestir o núcleo. Este tipo de formulação foi usado no tratamento da Doença de Parkinson, com o uso de L-dopa/benserazida. Os sintomas noturnos e matinais desta doença podem ser reduzidos e até evitados usando a formulação Geomatrix<sup>®</sup> de libertação dupla que permite uma administração de dose mais reduzida e uma maior biodisponibilidade comparado com a administração de formulação de libertação prolongada tradicional. <sup>[104]</sup>
- **Bomba de infusão cronoprogramável** – Convencionalmente, os protocolos de infusão de quimioterapia, apresentam como hora definida para o início de tratamento o período variável entre as 9:00 horas e as 17:00 horas. Horários cronomodulados de acordo com o perfil de distribuição de cada fármaco no

período de 24 horas são usados de maneira a alcançar o melhor efeito terapêutico possível, apresentando uma hora de início e fim de infusão específica e levando em consideração a variação do fluxo sanguíneo. <sup>[105]</sup> Surgiu assim a *Melodie*, uma bomba de infusão de 4 canais de rápida programação para qualquer horário de administração, com armazenamento computacional de protocolos de tratamento, dados do doente e relatórios de distribuição de fármaco para cada tratamento. <sup>[105]</sup> Este tipo de bomba permitiu a administração de uma infusão de 3 fármacos na artéria hepática, sendo estes o irinotecano, oxaliplatina e 5-FU. <sup>[105]</sup> Infusões cronoterapêuticas em regiões específicas podem também explorar as diferenças circadianas entre tecidos saudáveis e tecidos cancerígenos num dado órgão. <sup>[34]</sup> Esta metodologia é utilizada no tratamento de metástases do fígado do cancro colorretal, uma vez que o fígado é o principal órgão afetado por fenómenos de metastização deste tipo de tumor. A infusão hepática arterial ocorre após a introdução de um cateter na artéria hepática proporcionando uma distribuição localizada e seletiva dos fármacos de forma a atingir altas concentrações a nível local. <sup>[34]</sup>

As seguintes formulações, representadas no **quadro 6.1** são exemplos de sistemas de administração cronoterapêuticos atualmente presentes no mercado internacional: teofilina (Uniphyll®), COER-verapamil (Covera-HS®, Verelan® PM), diltiazem (Cardizem® LA) e propranolol (InnoPran® XL). <sup>[106]</sup>

*Quadro 6.1 - Exemplos de formulações de base cronoterapêutica. [106]*

Princípio ativo	Fundamento tecnológico	Indicação terapêutica
Teofilina (Uniphyll®)	Fórmula de libertação prolongada	Asma
Verapamil (Covera-HS®, Verelan® PM)	Fórmula de libertação prolongada	Insuficiência coronária
Diltiazem (Cardizem® LA)	Fórmula de libertação prolongada	Hipertensão arterial e angina do peito
Propranolol (InnoPran® XL)	Fórmula de libertação prolongada	Hipertensão arterial e angina do peito

A administração de certos medicamentos em sistema cronoterapêutico é bastante útil na medida em que o pico de concentração plasmático é obtido a uma hora considerada a ideal e o número de doses diárias podem ser reduzidas permitindo melhorar a adesão à terapêutica e a sua eficácia, entre outras vantagens apresentadas na **figura 6.1** <sup>[38]</sup> Porém, a utilidade e o desenvolvimento deste tipo de sistemas nem sempre é fácil e muitas vezes não é aplicado, o que pode ser atribuído à falta de aplicabilidade industrial, dificuldades de expansão, disponibilidade limitada de recursos (materiais) e custo total do desenvolvimento de formas de dosagem. <sup>[102]</sup>



Figura 6.1 – Vantagens da utilização dos sistemas cronoterapêuticos. Adaptado de [102].



## 7. Importância e limitações da cronoterapia

Atualmente, a cronoterapia é considerada uma área de importância tão marcante que o prêmio nobel da medicina em 2017 foi atribuído a *Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young* pelas suas descobertas em relação aos mecanismos moleculares responsáveis pelo controlo dos ritmos circadianos. <sup>[107]</sup>

Curiosamente, cerca de 119 medicamentos considerados essenciais na lista da organização mundial de saúde têm como alvo terapêutico um gene circadiano, muitos destes bastante reconhecidos. <sup>[108]</sup> De facto, muitos dos fármacos mais vendidos exercem a sua ação sobre genes que oscilam de forma circadiana e considerando que mais de metade destes fármacos apresenta um tempo médio de semi-vida de aproximadamente 6 horas, poderá ser assim benéfico o desenvolvimento de estudos acerca do respetivo horário de administração tendo em vista o aumento da sua eficácia. <sup>[108]</sup>

Contrariamente ao que seria expectável, são já inúmeros os estudos que demonstram que a toxicidade ou eficácia de certos medicamentos é igual independentemente da administração da dose de fármaco seja realizada pela manhã ou ao final do dia. Este resultado pode ter sido causado por falha na escolha de *design* de estudo, dose excessiva ou diferenças entre doentes como são exemplos os mecanismos epigenéticos, a idade, o género, o estilo de vida, a presença de doença, ou o cronotipo. <sup>[29]</sup>

Estudos epidemiológicos em larga-escala usando o Questionário de cronotipo de Munique, uma “ferramenta” com perguntas direcionadas para a rotina de atividade/descanso do participante com o objetivo de definir o respetivo cronotipo, revelaram grandes variações comportamentais no período de 24 horas em mais de 55 000 humanos. <sup>[109]</sup>

O cronotipo é definido como a preferência em desenvolver a rotina diária durante a primeira metade do dia (cronotipos matinais) ou durante a segunda metade do dia (cronotipos noturnos). <sup>[34]</sup> Os cronotipos podem variar bastante entre os indivíduos, criando uma distribuição que varia de organismos diurnos extremos a organismos noturnos extremos, sendo que a maioria dos indivíduos se apresenta entre esses extremos. A distribuição é amplamente derivada de polimorfismos genéticos nos genes do relógio, idade e ambiente. O impacto da idade no cronotipo é mais bem observado em adolescentes, caracterizados por um cronotipo tardio. A força e a estrutura de *zeitgeber*

(por exemplo, maior intensidade de luz do que o normal), poderá levar a diferenças nas fases, entre ou dentro dos próprios indivíduos. <sup>[37]</sup>

Uma das limitações do desenvolvimento desta área pode ser a escassez de resultados em humanos para apoiar a abordagem e estimular a pesquisa, visto que a aplicação da cronobiologia envolve um elevado gasto económico a nível das investigações.

## 8. Novos desenvolvimentos na área

Alguns fatores do sistema circadiano dos doentes podem ser medidos através de sensores que registam dados continuamente ao longo de dias no sangue, saliva, respiração ou urina pois a recolha de múltiplas amostras de tecido humano para além de se afigurar impraticável constitui uma metodologia não ética. Para uma boa avaliação da função circadiana é necessário identificar os biomarcadores circadianos mais relevantes e definir o *design* de aparelhos capazes de os monitorizar a longo prazo com o menor desconforto possível para o doente. Normalmente, os biomarcadores mais importantes são aqueles que atuam de forma a reiniciar os relógios periféricos moleculares ou que sinalizam o NSQ. <sup>[34]</sup>

A actigrafia de pulso demonstrou grandes diferenças interindividuais na amplitude das fases circadianas numa análise que envolvia 436 doentes com cancro colorctal metastizado. <sup>[36]</sup> Por exemplo, o pico máximo de atividade circadiana desses doentes encontrava-se disperso num intervalo de 10 horas. <sup>[36]</sup> A acrofase medida através de adesivos térmicos na pele proximal (torácica) ou distal (no antebraço) apresentou também amplas variações demonstrando a importância da cronomodulação da terapia e a sua relevância em doentes oncológicos. <sup>[81],[110]</sup>

Um novo dispositivo capaz de gravar simultaneamente o padrão de atividade, a posição e a temperatura da pele torácica foi testado no estudo clínico piloto PiCAD. <sup>[111]</sup> Através de uma plataforma de Domomedicina, permite também a monitorização das variações diárias de peso e autoavaliação da qualidade de vida e sintomas com o objetivo de prevenir a progressão da doença, centralizar as informações do doente e harmonizar a coordenação entre a clínica geral, os setores hospitalares e os cuidadores formais e informais, resultando numa maior eficiência do atendimento. Esta plataforma poderá ter um potencial interesse no estabelecimento de uma base de dados acerca de ritmos biológicos e sintomas dos doentes no seu ambiente. Espera-se que a deteção de distúrbios nos ritmos biológicos seja capaz de prever a deterioração do estado do doente e deste modo seja possível evitar internamentos hospitalares de emergência. <sup>[111]</sup>

Outras tecnologias foram desenvolvidas para avaliar o eletrocardiograma (ECG), este baseia-se na reprodução gráfica da atividade elétrica do coração e conseqüente balanço do sistema nervoso autónomo a curto e médio prazo. Os resultados obtidos por três

recentes métodos de classificação baseados no processamento de ECG e na variação da frequência cardíaca são: avaliação de risco de queda da frequência cardíaca, previsão de quedas da frequência cardíaca devido à hipotensão em pé e detecção de queda da frequência cardíaca. Os métodos propostos alcançaram desempenhos satisfatórios em comparação com o teste funcional para avaliação de risco ou outros sistemas para prevenção/detecção de queda. Estes biomarcadores mostraram significado clínico em doentes com HTA para prever recaídas e também em doentes oncológicos. <sup>[112]</sup>

Comparado com estudos *in vivo*, as investigações na área da cronofarmacologia em modelos de culturas celulares permitem testar os fármacos sob o ponto de vista sistemático e quantitativo, gerando modelos matemáticos que quantificam o impacto dos relógios moleculares no metabolismo de xenobióticos. Um exemplo é a investigação *in vitro-in silico* das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do irinotecano que foi efetuado em células diferenciadas de adenocarcinoma colorretal epitelial humano (Caco-2). <sup>[86]</sup> Os resultados mostraram que eram observados ritmos transcricionais em todas as fases de metabolismo deste fármaco. Porém, no caso de ocorrer silenciamento do *bmal1* por parte do siARN, estes ritmos não se concretizavam. <sup>[86]</sup> Neste contexto, estas descobertas evidenciam a importância e contribuição da cronofarmacologia *in vitro* numa otimização de estudos pré-clínicos.

Com o objetivo de proporcionar uma coordenação do relógio molecular em diferentes tecidos, estão a ser desenvolvidos novos agentes terapêuticos como agonistas REV-ERB $\alpha$ . <sup>[88]</sup> Além disso, a modelação matemática dos padrões de expressão do gene *bmal1* e *rev-erba* no fígado ou cólon de ratos provou conseguir prever diferentes padrões de cronotoxicidade para o medicamento irinotecano. <sup>[29]</sup>

Apesar do mecanismo não ser bem compreendido, a hormona pineal melatonina é capaz de reiniciar o relógio biológico. <sup>[94]</sup> Assim, agentes melatonérgicos como o ramelteon e fármacos melatonérgicos/serotonérgicos como a agomelatina ficaram disponíveis para tratar a insónia e a depressão, respetivamente. O mecanismo de ação destes fármacos pode envolver um efeito reiniciador do relógio central semelhante ao da melatonina através dos recetores de melatonina do tipo MT1 e MT2. <sup>[94]</sup>

Outro exemplo é o lítio, usado no tratamento do distúrbio bipolar, demonstrando ser capaz de aumentar o período do relógio circadiano provavelmente devido à inibição da cinase

sintase glicogénio 3b (GSK3b) que leva à estabilização do CRY2 e a uma degradação mais rápida dos níveis de proteína REV-ERB $\alpha$ . [113]

Visto que o relógio circadiano é um sistema celular autónomo e que os relógios periféricos celulares são controlados pelo NSQ, é possível através de um método simples e não invasivo caracterizar este sistema a partir de amostras de biopsia de células foliculares capilares da cabeça e queixo. [114] Foi possível determinar a fase de expressão de genes relógio de maneira precisa e concordante com outros estudos prévios que demonstram os ritmos circadianos dos indivíduos sendo esta uma estratégia apropriada para avaliar o relógio circadiano periférico. Usando esse método, foi possível constatar que os trabalhadores em turnos rotativos sofrem um sério atraso de tempo entre os ritmos circadianos de expressão génica e o estilo de vida. [114] A avaliação qualitativa da expressão do gene do relógio nas células foliculares capilares, pode ser, portanto, uma abordagem eficaz para o estudo do relógio circadiano humano em ambiente clínico. [114]

Com base na acumulação de novos dados nesta área, os investigadores precisam de plataformas para recolher e partilhar informações. Assim, foram desenvolvidos vários bancos de dados incluindo: CircadiOmics; CircaDB2 Bioclock3 e SCNseq4, que apresentam diferentes características e funções. Esses bancos de dados permitem que os investigadores localizem genes de interesse que exibam padrões de expressão rítmica em diferentes espécies. Por exemplo, o CircadiOmics contém um conjunto de dados relacionados ao ritmo circadiano de fígados de ratos *wildtype* e mutantes *clock* e está acoplado a conjuntos de dados genómicos, transcriptómicos, proteómicos e metabólicos. [115]



## 9. Trabalho de campo

Ao longo do último mês de estágio em farmácia comunitária foi efetuado um estudo em utentes aleatórios, sendo a amostra de 54 pessoas (30 mulheres e 24 homens). Realizou-se um questionário com o intuito de compreender melhor os hábitos e conhecimento dos utentes em relação à sua terapêutica e tentar ajudar a retificar alguma informação errada que possa ter sido eventualmente detetada.

Após a recolha de dados foi efetuada uma análise estatística na qual foi possível obter em relação às idades dos participantes:

- **Diagrama de extremos e quartis (figura 9.1)** - representa graficamente os extremos e os quartis de um conjunto de dados (o mínimo, o primeiro quartil, o segundo quartil ou mediana, o terceiro quartil e o máximo da amostra).

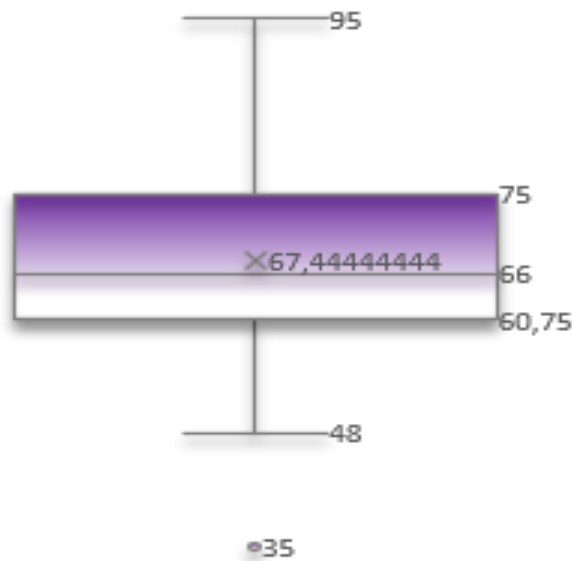


Figura 9.1 – Diagrama de extremos e quartis em relação à idade dos participantes no estudo.

- **Histograma de frequência de idades (figura 9.2)** – é um gráfico para variáveis quantitativas agrupadas em diferentes intervalos de classe. Este tipo de gráfico é formado por colunas retangulares onde no eixo horizontal ficam os intervalos de classes e no eixo vertical ficam os valores da frequência.

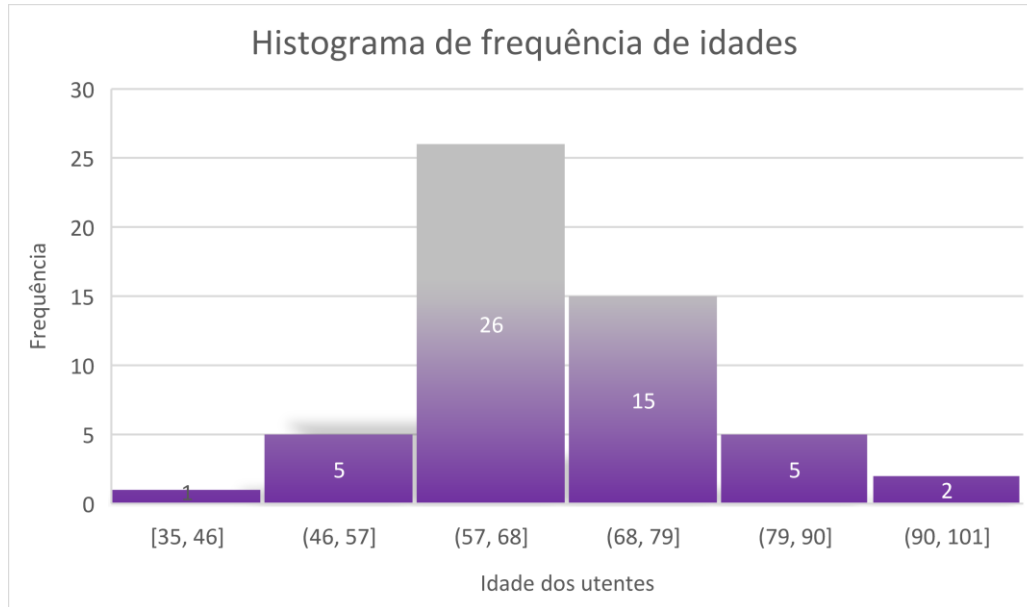


Figura 9.2 - Histograma de frequência de idades dos participantes no estudo.

Após observação das figuras acima e interpretação dos dados em relação à idade dos participantes é possível tirar algumas conclusões. A faixa etária mais frequente foi dos 57 aos 68 anos, sendo que a moda, ou valor mais frequente, foram os 66 e 69 anos. A média de idades foi de 67 anos.

Os extremos, ou seja, máximo e mínimo de idades da amostra são respetivamente 95 e 48 anos, sendo que 35 anos foi considerado um *outlier* no diagrama de extremos e quartis, ou seja, um valor discrepante de todos os outros. Os quartis são as medianas de cada uma das partes em que ficou dividido o conjunto dos dados pela mediana, cujo valor é de 66 anos. O primeiro quartil ( $Q_{0,25}$ ) corresponde ao valor de 61 anos, indicando que 25% da amostra tem idade abaixo deste valor. O terceiro quartil ( $Q_{0,75}$ ) corresponde ao valor de 75 anos, indicando que 25% dos participantes tem idade superior a este valor.

A média de medicamentos administrados diariamente pelos participantes foi de 4, e dos 54 participantes, apenas 3 revelam dispor de ajuda de outrém na gestão da sua medicação, sendo que um deles é o indivíduo mais idoso do estudo.

Através dos questionários efetuados foi também possível compreender melhor qual a informação e as rotinas que os utentes têm em relação à sua terapêutica. Assim construíram-se dois gráficos (**figura 9.3**) com as suas respostas às seguintes perguntas:

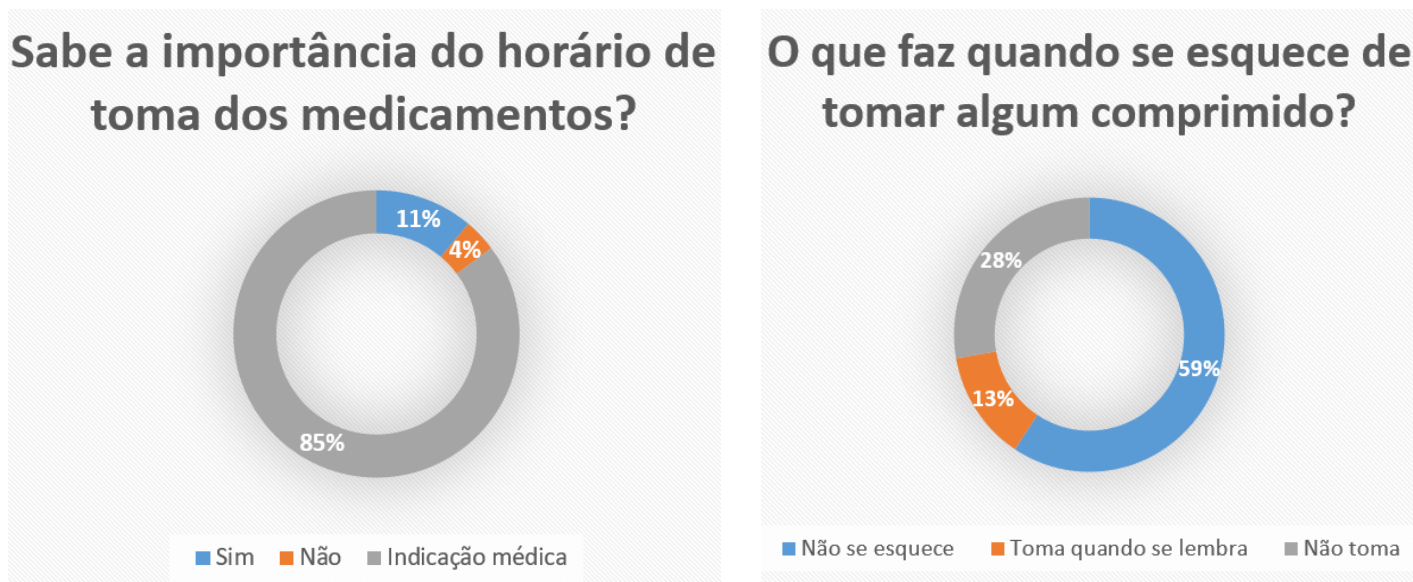


Figura 9.3- Questões acerca do conhecimento e hábitos dos participantes em relação à sua terapêutica.

Foi possível perceber que a maioria dos participantes (85%), só sabe o horário de administração dos medicamentos por orientação médica, não conhecendo, portanto, a importância de alguns desses horários o que pode levar a uma maior possibilidade de falhas no cumprimento das posologias, e conseqüentemente, um menor efeito terapêutico. Apenas 4% dos participantes admitiram não saber que o horário de administração dos medicamentos pode por vezes ser uma questão importante, pelo que o horário da toma poderá muito provavelmente sofrer variações entre os dias. 11% dos participantes manifestam a percepção da importância de certos medicamentos terem que ser tomados em alturas específicas, sendo que um dos participantes que se engloba neste grupo era o mais novo do estudo, tendo sido o próprio a pesquisar esta informação por curiosidade.

Em relação a esquecimentos, mais de metade dos participantes (59%) afirma não se esquecer de tomar os medicamentos na altura correta. No entanto, dos 41% dos participantes que por vezes se esquece de tomar alguns comprimidos, 28% destes não toma quando se lembra e 13% toma quando se lembra. Um esclarecimento importante para definir se é importante ou não tomar o comprimido esquecido é tentar perceber

quanto tempo passou após o esquecimento e quantos comprimidos devem ser tomados por dia.

É interessante verificar que as patologias mais comuns referidas nos questionários são a HTA e a hipercolesterolemia que são também das patologias mais estudadas a nível cronoterapêutico pelas suas características de sintomatologia temporal (maior probabilidade de eventos cardiovasculares pela manhã) e cronofisiologia (maior produção de HMG-CoA à noite). Porém, enquanto que a nível da terapêutica para o colesterol se nota bastante a percepção que a maioria dos utentes tem em relação ao horário de toma destes fármacos, o mesmo não se verifica para a HTA pois a maior parte dos utentes realiza a sua administração pela manhã. Curiosamente, é de realçar que ao realizar o questionário 7 (**Anexo 12.2**) deparei-me com um utente que tomava os fármacos anti-hipertensores pela manhã mas passou a tomar à noite por recomendação do seu cardiologista que lhe mostrou evidências científicas de que os mesmos apresentariam maior eficácia se tomados à noite.

Por fim, uma das conclusões que obtidas após o término de toda a análise de dados e após relembrar a globalidade das conversas com os participantes foi que a maioria, mesmo desconhecendo o nome do princípio ativo ou nome comercial, sabe identificar perfeitamente as embalagens dos medicamentos. Seja pelo *design*, cor ou forma da embalagem, a partir dessa informação sabem qual o comprimido que devem tomar e em que altura do dia.

## 10. Conclusão

Após a análise de todo este trabalho e de toda a pesquisa bibliográfica efetuada, pode-se concluir que o tempo tem um papel relevante e ainda misterioso na fisiologia humana. A área da cronoterapia é ainda uma área recente mas que desde há muito tempo exerce a sua influência sobre nós.

A cronobiologia, passou de definir os componentes genéticos e estruturas anatómicas responsáveis pelo desenvolvimento de ritmos para, mais recentemente, identificar os processos dirigidos pelo relógio biológico responsáveis por gerir a fisiologia e o comportamento do corpo humano. Esta evolução tem-se mostrado extremamente relevante principalmente no que toca à administração de fármacos pois muitos apresentam um tempo de semi-vida inferior a 6 horas. Deste modo, uma posologia bem programada poderá ser sinónimo de terapêutica melhorada. Para além da cronofarmacologia têm ganho relevo nesta área outras cronoterapias não farmacológicas como a terapia da luz intensa e a da privação de sono.

Alguns dos ensaios clínicos apresentados demonstram certas limitações, não obstante, é possível verificar algumas diferenças significativas em relação à eficácia de certas terapêuticas no que toca aos diferentes horários de administração estudados. Assim, é importante não menosprezar estas variações que podem eventualmente resultar num tratamento mais adequado para os doentes e conseqüentemente ter efeitos mais positivos na sua qualidade e esperança de vida. Assim, futuras investigações devem ostentar amostras mais amplas e métodos de análise mais rigorosos e completos de modo a que os resultados apresentem uma maior robustez e possam ser obtidas conclusões empíricas.

O campo da cronoterapia exhibe grande potencial, porém, são necessários biomarcadores práticos para auxiliar os médicos na identificação dos momentos ideais para o tratamento, mais ensaios clínicos direcionados exclusivamente para diferenças de horários de administração de fármacos e um número de voluntários mais elevado para integrar as amostras dos estudos. Para além disso, é necessário uma escolha minuciosa de quais os fármacos a estudar pois nem todos apresentam a farmacocinética aplicável a esta área. Todos estes atributos fazem parte de um processo moroso e com um impacto económico relativamente elevado que, tendo em conta o conhecimento, os avanços, benefícios

reportados da cronoterapia até agora, não são capazes ainda de tornar esta área suficientemente valorizada e implementada na prática.

Regra geral, promover a adesão dos doentes à terapêutica, independentemente da posologia, constitui um desafio permanente, pelo que, no contexto atual, o cumprimento rigoroso das recomendações de tratamento no que toca a um horário específico de administração, assume-se como sendo um objetivo ainda mais difícil de atingir. Para além disso, a comercialização de um medicamento otimizado para um horário específico do dia requer também advertências extra sobre os riscos de desvio da programação. Este alerta não é de todo um bom argumento de venda para um fabricante de medicamentos cauteloso.

Importa também referir que componentes como: sexo, idade, etnia, índice de massa corporal, monitorização do ciclo de atividade-descanso e horários de alimentação (e a composição da refeição) são variáveis interindividuais importantes e que podem ter impacto nas estratégias de tratamento e portanto gerar oscilações de resposta terapêutica em dois doentes sujeitos ao mesmo modelo de tratamento.

# 11. Bibliografia

- [1] Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(9):1-10.
- [2] Klein G. In the beginning was the leaf. *Farewell to the Internal Clock.* Peter Becker. New York: Springer International Publishing; 2007. Cap 1. Pág 5-11
- [3] Ajay JY, [et al.] Chronopharmacognosy. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):6-15.
- [4] Possani LD, Rodríguez De La Vega RC. *Scorpion Venom Peptides.* (Kastin AJ, ed.). San Diego, California: Academic Press; 2006.
- [5] Singh RK. Chronomics and chronobiology in health and disease. *Indian J Clin Biochem.* 2009;24(4):319-323.
- [6] Somers DE. The physiology and molecular bases of the plant circadian clock. *Plant Physiol.* 1999;121(1):9-19.
- [7] Silver R, Kriegsfeld LJ. Circadian rhythms have broad implications for understanding brain and behavior. *Eur J Neurosci.* 2014;39(11):1866-1880.
- [8] Todd RB. *Physiologie Végétale.* Paris; 1832.
- [9] Doherty CJ, Kay SA. Circadian Control of Global Gene Expression Patterns. *Annu Rev Genet.* 2010;44(1):419-444.
- [10] Aschoff J. Circadian Rhythms: Influences of Internal and External Factors on the Period Measured in Constant Conditions. *Z Tierpsychol.* 1979;49(3):225-249.
- [11] Bailey M, Silver R. Sex differences in circadian timing systems: Implications for disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(1):111-139.
- [12] Silva RBG. Cronoterapia - Uma abordagem temporal da terapêutica. Tese de mestrado. Universidade Fernando Pessoa, Porto. Portugal, 2011.
- [13] McClung CR. Plant circadian rhythms. *Plant Cell.* 2006;18(4):792-803.
- [14] Lewis P, [et al.] Food as a circadian time cue — evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(4):213-223.
- [15] Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(9):2112-2116.
- [16] Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972;69(6):1583-1586.
- [17] Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972;42(1):201-206.
- [18] Buijs FN, [et al.] The circadian system: A regulatory feedback network of periphery and brain. *Physiology.* 2016;31(3):170-181.
- [19] Schibler U, [et al.] Clock-Talk: Interactions between central and peripheral circadian oscillators in mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*

2015;80:223-232.

- [20] Inouye ST, Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic “island” containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76(11):5962-5966.
- [21] Gillette MU, Prosser RA. Circadian rhythm of the rat suprachiasmatic brain slice is rapidly reset by daytime application of cAMP analogs. *Brain Res*. 1988;474(2):348-352.
- [22] Ralph MR, [et al.] Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*. 1990;247(4945):975-978.
- [23] Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell Biol*. 2014;24(2):90-99.
- [24] Ballesta A, [et al.] Systems chronotherapeutics. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):161-199.
- [25] Menet JS, Pescatore S, Rosbash M. CLOCK: BMAL1 is a pioneer-like transcription factor. *Genes Dev*. 2014;28(1):8-13.
- [26] Debruyne JP, Weaver DR, Dallmann R. The hepatic circadian clock modulates xenobiotic metabolism in mice. *J Biol Rhythm*. 2014;29(4):277-287.
- [27] Johnson BP, [et al.] Hepatocyte circadian clock controls acetaminophen bioactivation through NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(52):18757-18762.
- [28] Plano SA, [et al.] Circadian and metabolic effects of light: Implications in weight homeostasis and health. *Front Neurol*. 2017;8:558.
- [29] Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):430-445.
- [30] Yasumoto Y, [et al.] Short-term feeding at the wrong time is sufficient to desynchronize peripheral clocks and induce obesity with hyperphagia, physical inactivity and metabolic disorders in mice. *Metabolism*. 2016;65(5):714-727.
- [31] Chowdhury D, [et al.] Understanding Quantitative Circadian Regulations Are Crucial Towards Advancing Chronotherapy. *Cells*. 2019;8(8):883.
- [32] Jones CR, [et al.] Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999;5(9):1062-1065.
- [33] Zaki NFW, [et al.] Chronobiological theories of mood disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;268(2):107-118.
- [34] E O-T, [et al.] Cancer Chronotherapeutics: Experimental, Theoretical, and Clinical Aspects. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):261-288.
- [35] Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*. 2012;18(1):1249-1260.
- [36] Innominato PF, [et al.] The circadian timing system in clinical oncology. *Ann Med*. 2014;46(4):191-207.
- [37] Roenneberg T, Merrow M. The circadian clock and human health. *Curr Biol*.

- 2016;26(10).
- [38] Sajjan J, [et al.] Chronotherapeutics and chronotherapeutic drug delivery systems. *Trop J Pharm Res.* 2009;8(5):467-475.
- [39] Bruguerolle B, Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):883-895.
- [40] Bicker J, [et al.] Timing in drug absorption and disposition: the past, present and future of chronopharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* 2020;177(10):2215-2239.
- [41] Chen Z. What's next for chronobiology and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(12):1181-1185.
- [42] Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;22(1):3-14.
- [43] Tynes T, [et al.] Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control.* 1996;7(2):197-204.
- [44] Morris R, Lutsch E. Susceptibility to Morphine-induced Analgesia in Mice. *Nature.* 1967;216(5114):494-495.
- [45] D'Alonzo GE, [et al.] Twenty-four hour lung function in adult patients with asthma. Chronooptimized theophylline therapy once-daily dosing in the evening versus conventional twice-daily dosing. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(1):84-90.
- [46] Shiga T, [et al.] Differences of Chronopharmacokinetic Profiles Between Propranolol and Atenolol in Hypertensive Subjects. *J Clin Pharmacol.* 1993;33(8):756-761.
- [47] Carroll R, [et al.] Diurnal variation in probability of death following self-poisoning in sri lanka-evidence for chronotoxicity in humans. *Int J Epidemiol.* 2012;41(6):1821-1828.
- [48] Ando H, [et al.] Daily rhythms of P-glycoprotein expression in mice. *Chronobiol Int.* 2005;22(4):655-665.
- [49] Tomalik-Scharte D, [et al.] Population pharmacokinetic analysis of circadian rhythms in hepatic CYP3A activity using midazolam. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(10):1162-1169.
- [50] Takiguchi T, [et al.] Molecular basis for rhythmic expression of CYP3A4 in serum-shocked HepG2 cells. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(12):1047-1056.
- [51] Khemawoot P, [et al.] Circadian rhythm of cytochrome P4502E1 and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazone in rats. *Eur J Pharmacol.* 2007;574(1):71-76.
- [52] Johnston JG, Pollock DM. Circadian regulation of renal function. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:93-107.
- [53] Nikolaeva S, [et al.] Nephron-specific deletion of circadian clock gene BMAL1 alters the plasma and renal metabolome and impairs drug disposition. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):2997-3004.
- [54] Selfridge JM, [et al.] Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded...But Not

- Broadly Applied. *Drugs*. 2016;76(16):1507-1521.
- [55] Nakagawa H, [et al.] Basis for dosing time-dependent change in the anti-tumor effect of imatinib in mice. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(10):1237-1245.
- [56] Hermida RC, [et al.] Chronotherapy of hypertension: Administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(9-10):923-939.
- [57] Bowles NP, [et al.] Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(11):97.
- [58] Matsuo M, [et al.] Delayed-release tablets using hydroxyethylcellulose as a gel-forming matrix. *Int J Pharm*. 1996;138(2):225-235.
- [59] Hermida RC, [et al.] Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2004;21(2):277-296.
- [60] Hermida RC, [et al.] Administration-time-dependent effects of olmesartan on the ambulatory blood pressure of essential hypertension patients. *Chronobiol Int*. 2009;26(1):61-79.
- [61] Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension*. 2009;54(1):40-46.
- [62] Hermida RC, [et al.] Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int*. 2008;25(6):950-970.
- [63] Hermida RC, [et al.] Reduction of morning blood pressure surge after treatment with nifedipine GITS at bedtime, but not upon awakening, in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 2009;14(4):152-159.
- [64] Hermida RC, [et al.] Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: Improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int*. 2010;27(6):1287-1303.
- [65] Zeng J, [et al.] Fixed-combination of amlodipine and diuretic chronotherapy in the treatment of essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing multicenter, open-label randomized study. *Hypertens Res*. 2011;34(6):767-772.
- [66] Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening Dosing of Antihypertensive Therapy to Reduce Cardiovascular Events: A Third Type of Evidence Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Hypertens*. 2014;16(8):561-568.
- [67] Hermida RC, [et al.] Differing administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non-dipper hypertensives. *Hypertension*. 2005;46(4):1060-1068.
- [68] Krakowiak K, Durrington HJ. The Role of the Body Clock in Asthma and COPD: Implication for Treatment. *Pulm Ther*. 2018;4(1):29-43.
- [69] Postma DS, [et al.] Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide

- given either in the morning or evening. *Eur Respir J*. 2001;17(6):1083-1088.
- [70] Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: Progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015;146(3):349-358.
- [71] Labrecque N, Cermakian N. Circadian clocks in the immune system. *J Biol Rhythms*. 2015;30(4):277-290.
- [72] Buttgereit F, [et al.] Clocking in: Chronobiology in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(6):349-356.
- [73] Beltrametti SP, Ianniello A, Ricci C. Chronotherapy with low-dose modified-release prednisone for the management of rheumatoid arthritis: A review. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1763-1776.
- [74] Meyer-Hermann M, Figge MT, Straub RH. Mathematical modeling of the circadian rhythm of key neuroendocrine-immune system players in rheumatoid arthritis: A systems biology approach. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):2585-2594.
- [75] Alten R. Chronotherapy with modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(2):123-133.
- [76] Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: Implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):399-408.
- [77] Buttgereit F, [et al.] Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9608):205-214.
- [78] Hoes JN, J [et al.] EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560-1567.
- [79] Wang X, [et al.] Role of methotrexate chronotherapy in collagen-induced rheumatoid arthritis in rats. *Z Rheumatol*. 2018;77(3):249-255.
- [80] Kettner NM, Katchy CA, Fu L. Circadian gene variants in cancer. *Ann Med*. 2014;46(4):208-220.
- [81] Ortiz-Tudela E, [et al.] Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16:285.
- [82] Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:339-361.
- [83] Erkekoglu P, Baydar T. Chronopharmacodynamics of drugs in toxicological aspects: A short review for clinical pharmacists and pharmacy practitioners. *J Res Pharm Pract*. 2012;1(2):41-47.
- [84] Lévi F, [et al.] Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(9-10):1015-1035.
- [85] Kobuchi S, [et al.] Circadian variations in the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in rats. *Eur J Pharm Sci*. 2018;112:152-158.

- [86] Dulong S, [et al.] Identification of circadian determinants of cancer chronotherapy through In Vitro chronopharmacology and mathematical modeling. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(9):2154-2164.
- [87] Altinok A, Lévi F, Goldbeter A. Identifying mechanisms of chronotolerance and chronoefficacy for the anticancer drugs 5-fluorouracil and oxaliplatin by computational modeling. *Eur J Pharm Sci.* 2009;36(1):20-38.
- [88] Ercolani L, [et al.] Circadian clock: Time for novel anticancer strategies? *Pharmacol Res.* 2015;100:288-295.
- [89] De Mei C, [et al.] Dual inhibition of REV-ERB $\beta$  and autophagy as a novel pharmacological approach to induce cytotoxicity in cancer cells. *Oncogene.* 2015;34(20):2597-2608.
- [90] Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1997;350(9079):681-686.
- [91] Giacchetti S, [et al.] Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3110-3116.
- [92] Pehlivanov ND, [et al.] Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: A double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(9):883-890.
- [93] Moore J. Circadian Dynamics of Gastric Acid Secretion and Pharmacodynamics of H2 Receptor Blockade. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;618:150-158.
- [94] Liu J, [et al.] MT 1 and MT 2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56:361-383.
- [95] Stahl SM. Mechanism of action of tasimelteon in non-24 sleep-wake syndrome: Treatment for a circadian rhythm disorder in blind patients. *CNS Spectr.* 2014;19(6):475-478.
- [96] Çalhyurt O. Role of chronobiology as a transdisciplinary field of research: Its applications in treating mood disorders. *Balkan Med J.* 2017;34(6):514-521.
- [97] Dallaspezia S, Benedetti F. Sleep Deprivation Therapy for Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;25:483-502.
- [98] Lavebratt C, [et al.] CRY2 Is Associated with Depression. *PLoS One.* 2010;5(2).
- [99] Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(1):117-125.
- [100] Kaur G, [et al.] Timing of administration: For commonly-prescribed medicines in Australia. *Pharmaceutics.* 2016;8(2):13.
- [101] Saito Y, [et al.] Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects: A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1991;11(4):816-826.
- [102] Patel MM. Colon: A gateway for chronotherapeutic drug delivery systems.

- Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(9):1389-1395.
- [103] Bogin RM, Ballard RD. Treatment of nocturnal asthma with pulsed-release albuterol. *Chest.* 1992;102(2):362-366.
- [104] Ghika J, J.P G, Gasser U. Clinical Efficacy and Tolerability of a New Levodopa/Benserazide Dual-Release Formulation in Parkinsonian Patients. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(2):130-139.
- [105] Lévi F, [et al.] Pharmacokinetics of Irinotecan, Oxaliplatin and 5-Fluorouracil During Hepatic Artery Chronomodulated Infusion: A Translational European OPTILIV Study. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(2):165-177.
- [106] Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol Ther.* 2019;202:72-90.
- [107] The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. in:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary/>. Consultado em Maio de 2020
- [108] Zhang R, [et al.] A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(45):16219-16224.
- [109] Roenneberg T, [et al.] Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev.* 2007;11(6):429-438.
- [110] Roche VP, [et al.] Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer chronotherapy. *Chronobiol Int.* 2014;31(3):409-420.
- [111] Maurice M, [et al.] Innovative Project For Domomedicine Deployment The PiCADO Pilot Project. eTELEMED 2015: The Seventh International Conference on e Health, Telemedicine, and Social Medicine. Fevereiro 2015; Lisboa, Portugal. pp. 85-88. in: [https://www.researchgate.net/publication/291833636\\_Innovative\\_Project\\_for\\_Domomedicine\\_Deployment\\_The\\_PiCADO\\_Pilot\\_Project](https://www.researchgate.net/publication/291833636_Innovative_Project_for_Domomedicine_Deployment_The_PiCADO_Pilot_Project)
- [112] Melillo P, [et al.] Wearable technology and ECG processing for fall risk assessment, prevention and detection. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015;2015:7740-7743.
- [113] Hirota T, [et al.] A chemical biology approach reveals period shortening of the mammalian circadian clock by specific inhibition of GSK-3 $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(52):20746-20751.
- [114] Akashi M, [et al.] Noninvasive method for assessing the human circadian clock using hair follicle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(35):15643-15648.
- [115] Xie Y, [et al.] New insights into the circadian rhythm and its related diseases. *Front Physiol.* 2019;10:682.



# 12. Anexos

Questionário de monitorização de terapêutica				
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino		
Ano de nascimento	1939			
Quantos medicamentos toma?	4			
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não			
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tacrolimus</li> <li>• Tromaly</li> <li>• Atorvastatina</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã</li> <li>• À noite</li> <li>• À noite</li> <li>• De manhã</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tensão</li> <li>• Sangue</li> <li>• Colesterol</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Próstata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?				
Quando se esquece não toma				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)				
Indicação médica				
Questionário de monitorização de terapêutica				
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino		
Ano de nascimento	1960			
Quantos medicamentos toma?	4			
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não			
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asacol</li> <li>• Pantoprazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 vezes e 2 à noite</li> <li>• De manhã em jejum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calife ulciosa</li> <li>• Retenção gástrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?				
Quando se esquece não volta a tomar				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)				
Sim, foi a doutora que lhe disse				
Questionário de monitorização de terapêutica				
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino		
Ano de nascimento	1958			
Quantos medicamentos toma?	2			
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não			
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sador 1</li> <li>• doxerim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caliente</li> <li>• Doce demais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 anos</li> <li>• 20 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?				
Não se esquece				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)				
Sim, para dormir				
Questionário de monitorização de terapêutica				
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino		
Ano de nascimento	1951			
Quantos medicamentos toma?	2			
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não			
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sador 1</li> <li>• doxerim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caliente</li> <li>• Doce demais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 anos</li> <li>• 20 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?				
Não se esquece				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)				
Sim, para dormir				

Figura 12.1 - Questionários de monitorização da terapêutica 1 a 4.



Questionário de monitorização de terapêutica			
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1932		
Quantos medicamentos toma?	4		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ramipril</li> <li>Tandix</li> <li>kenoxin</li> <li>Pravastatina</li> <li>Trajenta</li> <li>Delflon</li> <li>dartus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De manhã</li> <li>De manhã</li> <li>De manhã</li> <li>De manhã</li> <li>De manhã</li> <li>De manhã</li> <li>À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tensão</li> <li>Coração</li> <li>colesterol</li> <li>Dobtes</li> <li>Varizes</li> <li>Diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>14 anos</li> <li>14 anos</li> <li>14 anos</li> <li>14 anos</li> <li>14 anos</li> <li>10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Não se esquece			
Indicação médica			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Questionário de monitorização de terapêutica			
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1930		
Quantos medicamentos toma?	9		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Sim, da esposa		
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?
<ul style="list-style-type: none"> <li>Trodatic</li> <li>Aspirina</li> <li>?</li> <li>?</li> <li>?</li> <li>?</li> <li>?</li> <li>?</li> <li>?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De manhã</li> <li>Ào almoço</li> <li>De manhã</li> <li>Ào almoço</li> <li>Ào jantar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tensão</li> <li>Sangue</li> <li>Prostata</li> <li>Diabetes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haia de 10 anos</li> <li>Haia de 10 anos</li> <li>Haia de 10 anos</li> <li>Haia de 10 anos</li> <li>Haia de 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Não toma quando se esquece			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Não			
Questionário de monitorização de terapêutica			
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1985		
Quantos medicamentos toma?	1		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?
<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antes de algum jantar mais pesado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refluxo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 anos (após cirurgia)</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Não se esquece			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Sabe Resquisou essa informação			

Figura 12.3 - Questionários de monitorização da terapêutica 9 a 12.

Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1956		
Quantos medicamentos toma?	3		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentoxifilina</li> <li>• Sangue</li> <li>• De manhã</li> <li>• Colateral</li> <li>• Jantar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3x (de manhã, almoço e jantar)</li> <li>• 1 ano</li> <li>• 1 ano</li> <li>• 1 ano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ano</li> <li>• 1 ano</li> <li>• 1 ano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ano</li> <li>• 1 ano</li> <li>• 1 ano</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	<p>Por vezes esquece-se de tomar a pentoxifilina mas não toma quando se volta a lembrar pois são comprimidos por dia e não sabe atencões de fazer 1 comprimido</p>		
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	<p>Se sabe que tem que se tomar de certa maneira pois o médico disse.</p>		
Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1949		
Quantos medicamentos toma?	5		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tavecan</li> <li>• Nesliet</li> <li>• Stasid</li> <li>• Indoparina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite</li> <li>• Manhã</li> <li>• Manhã</li> <li>• Almoço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tansol</li> <li>• Tensol</li> <li>• Colateral</li> <li>• Sangue</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 anos</li> <li>• 4 anos</li> <li>• 2 anos</li> <li>• 2 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	<p>Toma quando se lembra</p>		
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	<p>Sim, o médico informou</p>		
Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1957		
Quantos medicamentos toma?	5		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuvicor</li> <li>• Co-Divon</li> <li>• Eufirox</li> <li>• Aromasin</li> <li>• Cosopt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite em jejum</li> <li>• De manhã em jejum</li> <li>• À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colateral</li> <li>• Tansol</li> <li>• Hipofitidino</li> <li>• Cálcio</li> <li>• Glucosoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 anos</li> <li>• 6 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 1 ano</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	<p>Normalmente não se esquece</p>		
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	<p>Indicação médica</p>		
Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1949		
Quantos medicamentos toma?	5		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanicox</li> <li>• Olsol plus</li> <li>• Sinterstine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite</li> <li>• De manhã</li> <li>• À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Galyca</li> <li>• Chafira</li> <li>• Colateral</li> <li>• Dorex</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	<p>Quando se esquece não toma</p>		
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	<p>Não, o médico só disse que tinha que tomar</p>		

Figura 12.4 - Questionários de monitorização da terapêutica 13 a 16.

Questionário de monitorização de terapêutica			
Gênero	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1953		
Quantos medicamentos toma?	499 +		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã + noite</li> <li>• De manhã + noite</li> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã</li> <li>• À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete</li> <li>• Sangue</li> <li>• Tensão</li> <li>• Diurético (Tenso)</li> <li>• Colesterol</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 5 anos</li> <li>• 5 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Não se costuma esquecer			
Indicação médica			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Questionário de monitorização de terapêutica			
Gênero	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1945		
Quantos medicamentos toma?	3		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alívio</li> <li>• À noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabete</li> <li>• Diabete</li> <li>• Diabete</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Quando se esquece não toma			
Indicação médica			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Questionário de monitorização de terapêutica			
Gênero	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1938		
Quantos medicamentos toma?	2		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?		Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dores nos costos</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Não se esquece			
Indicação médica			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			

Figura 12.5 - Questionários de monitorização da terapêutica 17 a 20.

Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	Masculino			
Ano de nascimento	1931				
Quantos medicamentos toma?	5				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	Não	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite</li> <li>• 1 de manhã + 1 de manhã</li> <li>• 1 de manhã</li> <li>• 1 de manhã</li> <li>• 1 de manhã</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deminir</li> <li>• Ansiólitos</li> <li>• Caricetas</li> <li>• Torluras</li> <li>• Tansol, celestol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?					
Quando se esquece não toma					
Indicação médica					
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)					
Indicação médica					
Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	Masculino			
Ano de nascimento	1954				
Quantos medicamentos toma?	4				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	Não	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ao jantar</li> <li>• 1 por manhã e 1 por noite</li> <li>• 1 em jejum</li> <li>• 1 ao jantar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celestrol</li> <li>• Osteoporol</li> <li>• Piretal estrogénio</li> <li>• Domina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 anos</li> <li>• 18 anos</li> <li>• 18 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?					
Se se esquece de alguma toma, com exceção do Acido abendânico que se esquece toma no dia seguinte					
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)					
Sabe em relação ao ácido abendânico (melhor absorção) e ao omeprazol (proteção estômago)					
Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	Masculino			
Ano de nascimento	1966				
Quantos medicamentos toma?	2				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	Não	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De dia, só na hora do jantar</li> <li>• De noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• Tiroxida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ano</li> <li>• 3 anos</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?					
Quando se esquece não toma depois					
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)					
Sim / estivo em jejum porque é a melhor posição para absorção					
Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	Masculino			
Ano de nascimento	1945				
Quantos medicamentos toma?	5				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	Não	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• À noite</li> <li>• De manhã + à noite</li> <li>• De manhã</li> <li>• À noite</li> <li>• Ao almoço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostata</li> <li>• Tansol</li> <li>• Tansol</li> <li>• Celestrol</li> <li>• Sangui</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 1 ano</li> </ul>	
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?					
Quando se esquece não volta a tomar					
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)					
Indicação médica					

Figura 12.6 - Questionários de monitorização da terapêutica 21 a 24.

Questionário de monitorização de terapêutica

Questionário de monitorização de terapêutica

Género  Feminino  Masculino  
 Ano de nascimento 1925

Género  Feminino  Masculino  
 Ano de nascimento 1951

Quantos medicamentos toma? 5  
 Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?  
 Sabe o nome de cada medicamento? Não  
 Quando e como costuma tomar? Não  
 Sabe para que toma cada um?  
 É medicação habitual? Há quanto tempo toma?  
 1 1 de manhã + 1 à noite  
 2 De manhã  
 3 De manhã  
 4 De manhã  
 5 De manhã  
 6 De manhã  
 7 De manhã  
 8 De manhã  
 9 De manhã  
 10 De manhã  
 11 De manhã  
 12 De manhã  
 13 De manhã  
 14 De manhã  
 15 De manhã  
 16 De manhã  
 17 De manhã  
 18 De manhã  
 19 De manhã  
 20 De manhã  
 21 De manhã  
 22 De manhã  
 23 De manhã  
 24 De manhã

Quantos medicamentos toma? 3  
 Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?  
 Sabe o nome de cada medicamento?  
 Quando e como costuma tomar? Não  
 Sabe para que toma cada um?  
 É medicação habitual? Há quanto tempo toma?  
 1 De manhã  
 2 De manhã  
 3 De manhã  
 4 De manhã  
 5 De manhã  
 6 De manhã  
 7 De manhã  
 8 De manhã  
 9 De manhã  
 10 De manhã  
 11 De manhã  
 12 De manhã  
 13 De manhã  
 14 De manhã  
 15 De manhã  
 16 De manhã  
 17 De manhã  
 18 De manhã  
 19 De manhã  
 20 De manhã  
 21 De manhã  
 22 De manhã  
 23 De manhã  
 24 De manhã

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos?  
 (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)  
 Quando de manhã toma

Indicação médica

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos?  
 (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)  
 Não se esquece

Indicação médica

Questionário de monitorização de terapêutica

Questionário de monitorização de terapêutica

Género  Feminino  Masculino  
 Ano de nascimento 1933

Género  Feminino  Masculino  
 Ano de nascimento 1949

Quantos medicamentos toma? 5  
 Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?  
 Sabe o nome de cada medicamento?  
 Quando e como costuma tomar? Não  
 Sabe para que toma cada um?  
 É medicação habitual? Há quanto tempo toma?  
 1 Ultramol  
 2 Tropicana  
 3 Zaccor  
 4 Rantac  
 5 Gacita  
 6 A noite  
 7 De manhã  
 8 De manhã  
 9 De manhã  
 10 De manhã  
 11 De manhã  
 12 De manhã  
 13 De manhã  
 14 De manhã  
 15 De manhã  
 16 De manhã  
 17 De manhã  
 18 De manhã  
 19 De manhã  
 20 De manhã  
 21 De manhã  
 22 De manhã  
 23 De manhã  
 24 De manhã

Quantos medicamentos toma? 2  
 Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?  
 Sabe o nome de cada medicamento?  
 Quando e como costuma tomar? Não  
 Sabe para que toma cada um?  
 É medicação habitual? Há quanto tempo toma?  
 1 De manhã + 2 à noite  
 2 De manhã  
 3 De manhã  
 4 De manhã  
 5 De manhã  
 6 De manhã  
 7 De manhã  
 8 De manhã  
 9 De manhã  
 10 De manhã  
 11 De manhã  
 12 De manhã  
 13 De manhã  
 14 De manhã  
 15 De manhã  
 16 De manhã  
 17 De manhã  
 18 De manhã  
 19 De manhã  
 20 De manhã  
 21 De manhã  
 22 De manhã  
 23 De manhã  
 24 De manhã

Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?  
 Não se esquece

Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?  
 Se não tiver passado muito tempo (+12 horas) toma o que falta

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos?  
 (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)  
 Indicação médica

Indicação médica

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos?  
 (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)  
 Indicação médica

Indicação médica

Figura 12.7 - Questionários de monitorização da terapêutica 25a 28.

Questionário de monitorização de terapêutica

Gênero	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino
Ano de nascimento	1948	
Quantos medicamentos toma?	4	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ?</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A noite</li> <li>• De manhã em jejum</li> <li>• 1 por semana em jejum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenax + Celestid</li> <li>• Tricorde</li> <li>• Osteopora</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica	

Questionário de monitorização de terapêutica

Gênero	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino
Ano de nascimento	1960	
Quantos medicamentos toma?	4	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ?</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A noite</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> <li>• ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenax</li> <li>• Celestid</li> <li>• Dilin Dengue</li> <li>• Ameluzoliso</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> <li>• 3 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica	

Questionário de monitorização de terapêutica

Gênero	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino
Ano de nascimento	1954	
Quantos medicamentos toma?	3	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escitalopram</li> <li>• Xarelto</li> <li>• Atorvastatine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A da manhã</li> <li>• 1 à noite</li> <li>• 1 à noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresso</li> <li>• Dilur Sangra</li> <li>• Celestrol</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Quando se esquece não toma	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica	

Questionário de monitorização de terapêutica

Gênero	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino
Ano de nascimento	1978	
Quantos medicamentos toma?	5	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dextroamin</li> <li>• Helipramin</li> <li>• Praxiprix</li> <li>• Busipron</li> <li>• Aripinol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A noite</li> <li>• 1 manhã + 1 à noite</li> <li>• 1 da manhã</li> <li>• 1 da manhã</li> <li>• 1 da manhã</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Galmonte (para dor)</li> <li>• Diclofen</li> <li>• Celestrol</li> <li>• Nevos</li> <li>• Tenax</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 20 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	O lendormin tem que ser à noite para ajudar a dormir melhor. transmitiu a minha mãe	

Figura 12.8 - Questionários de monitorização da terapêutica 29 a 32.

Questionário de monitorização de terapêutica

Género Feminino Masculino  
Ano de nascimento 1962

Quantos medicamentos toma? 3

Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?

Não

Sabe o nome de cada medicamento?

- Hefpirmica
- Aspirina
- Rosuvastatina

Quando e como costuma tomar?

- 1 manhã+1 noite
- Almoco
- À noite

Sabe para que toma cada um?

- Diabetes
- Sangue
- colesterol

É medicação habitual? Há quanto tempo toma?

- 5 anos
- Sanos
- Sanos

Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?

Não se esquece

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)

Indicação médica

Questionário de monitorização de terapêutica

Género Feminino Masculino  
Ano de nascimento 1960

Quantos medicamentos toma? 6

Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?

Sim, do filho

Sabe o nome de cada medicamento?

- ?
- ?
- Sinovectina
- Xarelto
- ?
- Diclofenaco

Quando e como costuma tomar?

- Ao almoço
- A noite
- Antes de dormir
- De manhã
- À noite

Sabe para que toma cada um?

- ?
- ?
- Colostral
- ?
- Depressão
- Dormir

É medicação habitual? Há quanto tempo toma?

- > 5 anos
- > 5 anos
- > 5 anos
- > 5 anos
- > 5 anos

Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?

Não se esquece

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)

Não

Questionário de monitorização de terapêutica

Género Feminino Masculino  
Ano de nascimento 1957

Quantos medicamentos toma? 2

Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?

Não

Sabe o nome de cada medicamento?

- Paracetamol
- Paracetamol

Quando e como costuma tomar?

- De manhã
- À noite

Sabe para que toma cada um?

- Estômago
- Para dormir

É medicação habitual? Há quanto tempo toma?

- 3 anos
- 7 anos

Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?

Não se esquece

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)

Indicação médica

Questionário de monitorização de terapêutica

Género Feminino Masculino  
Ano de nascimento 1958

Quantos medicamentos toma? 3

Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?

Não

Sabe o nome de cada medicamento?

- Livano
- Ruvelil
- Janavel

Sabe para que toma cada um?

- À noite
- À noite
- De manhã

É medicação habitual? Há quanto tempo toma?

- 10 anos
- 6 anos
- 10 anos

Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?

Não se esquece

Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)

Indicação médica

Figura 12.9 - Questionários de monitorização da terapêutica 33 a 36.

Questionário de monitorização de terapêutica

Género	Feminino	Masculino
Ano de nascimento	1955	
Quantos medicamentos toma?	4	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ralte</li> <li>• <del>Tenaxo</del> De manhã</li> <li>• <del>Tenaxo</del> De manhã</li> <li>• A noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabaprol</li> <li>• Tenaxo</li> <li>• Tenaxo</li> <li>• Indace nos dentes</li> </ul>
Quando e como costuma tomar?		
Sabe para que toma cada um?		
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?		
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Quando se esquece toma logo que se lembra Indicação médica	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)		
Indicação médica		

---

Questionário de monitorização de terapêutica

Género	Feminino	Masculino
Ano de nascimento	1954	
Quantos medicamentos toma?	2	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papanolol</li> <li>• Papanolol</li> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coricard</li> <li>• Tenaxo</li> </ul>
Quando e como costuma tomar?		
Sabe para que toma cada um?		
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?		
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece Indicação médica	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)		
Indicação médica		

---

Questionário de monitorização de terapêutica

Género	Feminino	Masculino
Ano de nascimento	1951	
Quantos medicamentos toma?	5	
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não	
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aloprival</li> <li>• Simvastatina</li> <li>• Houdatic</li> <li>• Valerian</li> <li>• Omaprazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac. úrico</li> <li>• Coxetil</li> <li>• <del>Tenaxo</del> Tenaxo</li> <li>• Estômago</li> </ul>
Quando e como costuma tomar?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noite</li> <li>• Noite</li> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã, jism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 5 anos</li> </ul>
Sabe para que toma cada um?		
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?		
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece	
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)		
Sim, omaprazol tem que ser com jism para uma melhor indicação do acidez no estômago		

Figura 12.10 - Questionários de monitorização da terapêutica 37 a 40.

Questionário de monitorização de terapêutica											
Gênero		Feminino		Masculino							
Ano de nascimento		1969									
Quantos medicamentos toma?		2									
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?		Não									
Sabe o nome de cada medicamento?		<ul style="list-style-type: none"> <li>Protón</li> <li>Rompil</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>De manhã, ou-jim</li> <li>De manhã</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Estámoço</li> <li>Tenso</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>5 anos</li> <li>10 anos</li> </ul>			
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?											
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)											
Questionário de monitorização de terapêutica											
Gênero		Feminino		Masculino							
Ano de nascimento		1972									
Quantos medicamentos toma?		2									
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?		Não									
Sabe o nome de cada medicamento?		<ul style="list-style-type: none"> <li>Heteremina</li> <li>Cozar</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>1 de manhã</li> <li>1 de manhã</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dietetos</li> <li>Tenso</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>5 anos</li> <li>15 anos</li> </ul>			
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?											
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)											
Questionário de monitorização de terapêutica											
Gênero		Feminino		Masculino							
Ano de nascimento		1957									
Quantos medicamentos toma?		4									
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?		Não									
Sabe o nome de cada medicamento?		<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirina</li> <li>Zurim</li> <li>?</li> <li>?</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Almoço</li> <li>De manhã</li> <li>?</li> <li>?</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Songue</li> <li>Ac. úrico</li> <li>Tenso</li> <li>?</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>2 an</li> <li>4 anos</li> <li>10 anos</li> <li>?</li> </ul>			
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?											
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)											
Questionário de monitorização de terapêutica											
Gênero		Feminino		Masculino							
Ano de nascimento		1959									
Quantos medicamentos toma?		1									
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?		Não									
Sabe o nome de cada medicamento?		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zanipress</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>De manhã</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Tenso</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>15 anos</li> </ul>			
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?											
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)											

Figura 12.11 - Questionários de monitorização da terapêutica 41 a 44.

Questionário de monitorização de terapêutica				Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	Feminino	Masculino		Género	Feminino	Masculino	
Ano de nascimento	1961			Ano de nascimento	1962		
Quanto medicamentos toma?	4			Quanto medicamentos toma?	2		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não			Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?				Sabe o nome de cada medicamento?			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nabilat</li> <li>• Dab-rac</li> <li>• Singeon</li> <li>• Atenastatina</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dicarpan</li> </ul>		
Quando e como costuma tomar?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã, em jejum</li> <li>• Ao almoço</li> <li>• Ao jantar</li> <li>• A noite</li> </ul>			Quando e como costuma tomar?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A noite</li> <li>• Antes de dormir</li> </ul>		
Sabe para que toma cada um?				Sabe para que toma cada um?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tensão</li> <li>• Para dormir</li> </ul>		
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?				É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 anos</li> <li>• 2 anos</li> <li>• 2 anos</li> <li>• 2 anos</li> </ul>		
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?				Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
	Não se costuma esquecer				Não se esquece		
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)				Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
					Indicação médica		
Questionário de monitorização de terapêutica				Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	Feminino	Masculino		Género	Feminino	Masculino	
Ano de nascimento	1954			Ano de nascimento	1964		
Quanto medicamentos toma?	4			Quanto medicamentos toma?	2		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não			Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?				Sabe o nome de cada medicamento?			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triaxilam</li> <li>• Aspirina</li> <li>• Ac. clendronico</li> <li>• Omegaron</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eutirox</li> <li>• Bortocapam</li> </ul>		
Quando e como costuma tomar?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã</li> <li>• Ao almoço</li> <li>• 1 por semana</li> <li>• De manhã, jejum</li> </ul>			Quando e como costuma tomar?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã, em jejum</li> <li>• A noite</li> </ul>		
Sabe para que toma cada um?				Sabe para que toma cada um?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensão</li> <li>• Para dormir</li> </ul>		
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?				É medicação habitual? Há quanto tempo toma?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 anos</li> <li>• 4 anos</li> <li>• 4 anos</li> <li>• 5 anos</li> </ul>		
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?				Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
					Quando se esquece não volta a tomar		
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)				Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
					Indicação médica		

Figura 12.12 - Questionários de monitorização da terapêutica 45 a 48.

Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino			
Ano de nascimento	1951				
Quantos medicamentos toma?	3				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nabilat</li> <li>• ?</li> <li>• Atenoactiva</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã</li> <li>• De noite</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tensão</li> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Gabapentol</li> </ul>
Sabe para que toma cada um?					<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 anos</li> <li>• 5 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?					
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica				
Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino			
Ano de nascimento	1962				
Quantos medicamentos toma?	2				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Composit</li> <li>• Omeprazole</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã, em jejum</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pristaca</li> <li>• Estrogénio</li> <li>• 6 meses</li> <li>• 5 anos</li> </ul>
Sabe para que toma cada um?					
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?					
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica				
Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino			
Ano de nascimento	1957				
Quantos medicamentos toma?	3				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ?</li> <li>• Lasix</li> <li>• Zocor</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• De manhã</li> <li>• De manhã</li> <li>• À noite</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tensão</li> <li>• Colesterol</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
Sabe para que toma cada um?					
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?					
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica				
Questionário de monitorização de terapêutica					
Género	Feminino	<input checked="" type="checkbox"/> Masculino			
Ano de nascimento	1955				
Quantos medicamentos toma?	5				
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não				
Sabe o nome de cada medicamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hefemina</li> <li>• ?</li> <li>• Trixilan</li> <li>• Houdatic</li> <li>• Atenoactiva</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 de manhã + 1 de noite</li> <li>• 1 por semana</li> <li>• 1 de manhã</li> <li>• De manhã</li> <li>• De noite</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Osso5</li> <li>• Tensão</li> <li>• Inchaço</li> <li>• elexoral</li> </ul>
Sabe para que toma cada um?					<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 anos</li> <li>• 2 anos</li> <li>• 10 anos</li> <li>• 2 anos</li> <li>• 10 anos</li> </ul>
É medicação habitual? Há quanto tempo toma?					
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?	Não se esquece				
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)	Indicação médica				

Figura 12.13 - Questionários de monitorização da terapêutica 49 a 52.

Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1954		
Quantos medicamentos toma?	3		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nesivolar</li> <li>Hodustic</li> <li>Exforge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De manhã</li> <li>De manhã</li> <li>A noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tensão</li> <li>Tensão</li> <li>Tensão</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Quando se esquece não toma			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Indicação médica			

Questionário de monitorização de terapêutica			
Género	<input checked="" type="checkbox"/> Feminino	<input type="checkbox"/> Masculino	
Ano de nascimento	1946		
Quantos medicamentos toma?	4		
Tem ajuda de terceiros na gestão e toma da sua medicação?	Não		
Sabe o nome de cada medicamento?	Quando e como costuma tomar?	Sabe para que toma cada um?	É medicação habitual? Há quanto tempo toma?
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hefamine</li> <li>Endapril</li> <li>Indacatan</li> <li>Atenvastatin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De manhã</li> <li>A noite</li> <li>De manhã</li> <li>A noite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dietas</li> <li>Corações</li> <li>Corações</li> <li>Colateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 anos</li> </ul>
Como procede quando se esquece de tomar algum medicamento?			
Quando se esquece não toma			
Sabe a importância do horário de toma dos medicamentos? (Em caso afirmativo, quem lhe transmitiu essa informação?)			
Indicação médica			

Figura 12.14- Questionários de monitorização da terapêutica 53 e 54.