

# Cronoterapia: estratégia futura para a libertação de fármacos

Barata P.<sup>1,\*</sup>, Lopes C.<sup>1</sup>, Santos D.<sup>2</sup>, Oliveira R.<sup>1</sup>, Múrias J.<sup>3</sup>, Veiga F.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

<sup>2</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

<sup>3</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

(\*) pbarata@ufp.edu.pt

## Resumo

O conhecimento da existência de variações fisiológicas ao longo de um período de 24 horas (variação circadiana) em vários sistemas do organismo humano tem sido explorado por parte da Indústria Farmacêutica no sentido de adaptar a administração de medicamentos de acordo com as necessidades biológicas. Deste modo, estão descritos diversos estudos que demonstram resultados eficazes da aplicação da cronoterapia no controlo de várias doenças (e.g. gastrointestinais, cardiovasculares, respiratórias, no cancro).

Palavras Chave: Cronoterapia, Sistemas Libertação Modificada

## 1 - Introdução

Actualmente, as Indústrias Farmacêuticas enfrentam grandes desafios na descoberta de novos medicamentos que representam avanços significativos no tratamento de várias doenças. Neste contexto, nas últimas décadas, a área Farmacêutica testemunhou a emergência de numerosas tecnologias de libertação de fármacos desenvolvidas independentemente do fármaco em questão, nomeadamente as formas farmacêuticas de libertação controlada.

Durante muitas décadas o tratamento de certas doenças foi efectuado através da utilização de formas farmacêuticas ditas convencionais, as quais se caracterizam por uma libertação rápida do fármaco. Muitos fármacos apresentam uma acção terapêutica de curta duração devido à rápida eliminação dos líquidos biológicos existentes nos locais de acção. Geralmente, quando um fármaco é libertado, absorvido, distribuído, metabolizado e eliminado rapidamente do organismo impõe-se a necessidade de seguir um

esquema terapêutico de administrações repetidas para garantir que os perfis plasmáticos se situem dentro da janela terapêutica. Como consequência pode ocorrer uma grande flutuação da concentração plasmática do fármaco.

Perante este cenário, a opção de todos os intervenientes do mercado Farmacêutico centrou-se na necessidade constante de desenvolver novos sistemas de libertação, ditos inteligentes, que optimizam a *performance* dos fármacos novos ou dos já existentes e melhorem significativamente, em termos biológicos, a eficácia e a segurança dos tratamentos farmacológicos.

Os sistemas de libertação controlada dos fármacos têm sido consistentemente desenvolvidos por académicos e pelas Indústrias Farmacêuticas, nos últimos anos. Estes sistemas tentam modular a velocidade de libertação do fármaco, proporcionando uma actividade terapêutica de duração sustentada ao longo do tempo e/ou uma entrega específica do fármaco ao nível de um determinado tecido ou população ce-

lular. O conceito de controlar o momento (controlo temporal) e/ou o local (controlo espacial) da libertação do fármaco constituem a base racional do desenvolvimento de sistemas de libertação modificada (Vernon e Wegner, 2004).

Um dos principais objectivos deste tipo de sistemas é obter uma cinética de libertação de ordem zero (i.e., a quantidade de fármaco libertado ao longo do tempo é constante). No entanto, é do conhecimento actual que os organismos vivos não requerem uma velocidade de libertação constante dos fármacos, tornando-se uma mais-valia a libertação de fármacos baseada nos ritmos circadianos.

Em biologia, o tempo apresenta uma dimensão fundamental que tem sido muito negligenciado aquando do desenvolvimento de sistemas de libertação de fármacos (Youan, 2010). Hoje em dia, o conhecimento que nos organismos, as actividades biológicas se repetem em intervalos de tempo constantes (i.e. segundo ritmos circadianos), diferindo pela quantidade de tempo que demoram a repetir-se, tem suscitado um enorme interesse na aplicação clínica dos princípios cronobiológicos à administração dos fármacos. O ritmo circadiano humano baseia-se nos ciclos de sono-actividade, sofrendo influência de carácter genético e afectando as funções biológicas durante o dia e a noite, num período de 24 h (Evan et al., 1996). Estes ritmos biológicos interferem em diversos processos, tais como a farmacocinética e a toxicidade dos fármacos, a exacerbação de sintomas e a predisposição para determinadas doenças, sendo considerados um ponto fulcral para a aplicação do conceito de cronoterapia.

## 2 – Conceitos em Cronoterapia

Para introduzir os conceitos de cronoterapia torna-se importante referir algumas noções de cronobiologia e de cronofarmacologia.

A cronobiologia (i.e., ciência que estuda os processos biológicos que seguem sequências temporais) não é um conceito recente, datando do séc. V, com a descrição da ocorrência de episódio de asma no período nocturno por Caelius Aurelianus. Nos estudos efectuados com seres humanos, Julien-Joseph Virey teve um papel apreciável, sendo considerado o fundador da cronobiologia, descrevendo a natureza endógena dos ritmos biológicos (Reinberg, 2001). Em 1814, Joseph Virey recomendou empiricamente que o do-seamento do ópio deveria efectuar-se à noite e não da parte da manhã.

Nos últimos anos, a importância dos ritmos circadianos aumentou significativamente na área da farmacoterapia. A constatação de que variações dos ritmos biológicos ocorriam em função de determinadas patologias e da presença de certos fármacos, assim como, a existência de ritmos que alteravam o cinética e a dinâmica de alguns fármacos constituem aspectos fundamentais para o grande avanço na área da cronofarmacologia. A cronofarmacologia é uma especialidade farmacêutica que estuda as variações rítmicas dos fármacos no organismo, em função da hora do dia.

A cronoterapia tem sido descrita como um ramo Farmacêutico dedicado ao desenvolvimento e à avaliação dos sistemas de libertação de fármacos a um ritmo que, idealmente, coincide com a necessidade biológica de administração de uma terapia farmacológica (Pranay Wal *et al.*, 2009). A variação circadiana é tão marcada que permite prever a altura mais provável de ocorrer determinados sintomas, por exemplo das doenças crónicas, estudando qual a hora do dia mais conveniente para a administração dos fármacos. Com este conceito desenvolvem-se padrões rítmicos para a administração de fármacos e a adequação dos tratamentos baseados na resposta a funções biológicas e em eventos tempo relacionados, tornando-os mais

eficazes, seguros e apresentado menor incidência de efeitos adversos (Hermida *et al.*, 2007; Ohdo, 2010 a)). Segundo esta abordagem farmacoterapêutica, o fármaco é administrado no momento em que é mais eficaz e melhor tolerado.

### 3 – Abordagem Cronoterapêutica

A abordagem cronoterapêutica baseia-se na presença de ritmos de 24 horas nas funções fisiológicas e nas patologias (Ohdo, 2010). De facto, a estrutura temporal circadiana apresenta picos de acção directamente relacionada com a rotina diária da maioria dos seres humanos (Pranay Wal *et al.*, 2009). Existem vários exemplos descritos na literatura (Ohdo, 2010 a) e b)). Os ritmos de secreção basal de ácido gástrico e a contagem de leucócitos apresentam os picos durante a noite ou no início do sono. Os picos de cortisol, da aldosterona, de testosterona, de agregação plaquetária, de viscosidade sanguínea e da actividade das células “natural killer” ocorrem durante a manhã, nas primeiras horas do dia. O pico da insulina, colesterol, triglicéridos, o número de plaquetas e do ácido úrico ocorre mais no final da tarde e início da noite. Atendendo ao facto de que a fisiologia humana e bioquímica varia previsivelmente durante um período de 24 horas, compreende-se facilmente que existe uma maior prevalência de ocorrerem sintomas de determinadas doenças em certos períodos do dia (Smolensky e Peppas, 2007). De acordo com estas considerações, o risco e/ou a intensidade dos sintomas destas doenças e a necessidade de uma intervenção clínica apresentam um período de tempo bastante específico. Por exemplo, tem sido bem estabelecido que os episódios mais críticos de manifestação da úlcera péptica e da gota vesícula biliar ocorrem mais frequentemente durante a noite. De igual modo, os sintomas do edema pulmonar agudo, da asma e da insuficiência cardíaca

congestiva agravam-se durante o período nocturno. Por outro lado, os episódios de enfarte agudo do miocárdio, as crises hipertensivas são mais frequentes de manhã.

Diversos estudos demonstram resultados eficazes na aplicação da cronoterapia para o controlo de diversas doenças, por exemplo do foro gastrointestinal, cardiovascular, respiratório, no cancro. Os conhecimentos cronobiológicos também se têm relevado úteis na prevenção de certas patologias, a designada cronoprevenção (Ohdo, 2010 a)).

O ritmo circadiano não apresenta impacto apenas na fisiopatologia das doenças, mas afecta também as interacções entre os fármacos e o organismo, com alteração da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. Deste modo, o tempo de libertação do fármaco é muito importante para o efeito farmacológico.

Muitos sistemas no organismo humano (e.g., gastrointestinal, hepático, renal, cardiovasculares) sofrem variações nas suas funções durante o dia (Ohdo, 2007; Bruguerolle, 1998), naturalmente sincronizadas com os relógios biológicos, sendo controlados pelo ciclo vigília - sono. Cada sistema apresenta um pico máximo de funcionamento em conformidade com os ritmos circadianos. Estas alterações nas funções contribuem para mudanças na farmacocinética (nas etapas de absorção, metabolização, distribuição e eliminação) dependente dos ritmos circadianos. Vários estudos cronofarmacocinéticos têm demonstrado que o período do dia em que se administram certos fármacos é um factor de variação quanto ao destino do fármaco no organismo (Goo *et al.*, 1987, Belanger *et al.*, 1997, Ohno, 2000).

Os ritmos biológicos ao nível celular e subcelular podem originar diferenças significativas nas doses dependentes do tempo, que estão relacionadas com a cronofarmacodinâmica e não com a cronocinética.

A cronofarmacodinâmica refere-se ao tempo de administração do fármaco, ou seja, ritmo-dependentes, considerando os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seu mecanismo de acção relacionados com o tempo (Reinberg, 1983; Reinberg, 1991).

Um exemplo clássico da cronofarmacodinâmica é a constante infusão após 24 horas da ranitidina para o antagonista - H<sub>2</sub> prescritos no tratamento da úlcera duodenal crónica. Os efeitos terapêuticos da ranitidina na inibição dos ácidos gástricos secretados, tendo em conta o pH gástrico, duram muito mais tempo se forem administrados nas primeiras horas da manhã, do que se forem administrados à noite. Tal facto está provavelmente relacionado com o bloqueio parcial nocturno do receptor H<sub>2</sub>.

De acordo com as considerações anteriores, para algumas doenças existem estudos que recomendam o uso da cronoterapia em substituição da administração convencional dos fármacos. Neste contexto, existem determinadas classes de agentes terapêuticos (e.g. corticosteróides, anestésicos locais, antianginosos, anti-hipertensivos, antiácidos, broncodilatadores e anti-histamínicos) em que é extremamente útil recomendar um horário específico mais adequado para a sua administração.

Por exemplo, o papel da cronoterapia no controlo da hipertensão baseia-se no reconhecimento de que a pressão arterial apresenta variações circadianas importantes, tendendo a ser mais elevadas no início da manhã e mais baixas no período nocturno. Estas variações estão provavelmente relacionadas com a propensão para estados de excitação de manhã e da necessidade de sono após um período acordado. A propensão para acordar é mediada por diversos factores, tais como o aumento da temperatura corporal, respiração, níveis de cortisol e adrenalina, que apresentam afectam que a frequência cardíaca quer a pressão arterial.

Tem sido documentado que o aumento da pressão arterial no período matinal está aparentemente associadas a um aumento do risco cardiovascular (Stergiou e Nasothimiou, 2008). O risco de morte súbita por causa cardíaca é, pelo menos, 70% superior entre as 7 e as 9 da manhã (Prisant, 2004).

A ocorrência de acidentes cardiovasculares sobretudo pela manhã pode estar relacionada com a dificuldade em controlar a pressão arterial nesse mesmo período. Atendendo ao facto de que os factores implicados na regulação da pressão arterial são caracterizados por uma marcada variação circadiana, facilmente se compreende que os fármacos anti-hipertensivos apresentem uma dependência da hora de administração, tanto nos efeitos sobre a pressão arterial como nas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, modificando a eficácia e a dose recomendada (Hermida *et al.*, 2007).

Desta forma, as variações circadianas da pressão arterial representam um desafio para o desenvolvimento de sistemas de libertação modificadas. As formas farmacêuticas que apresentam uma cinética de libertação de fármaco de ordem zero poderão reduzir excessivamente os valores da pressão arterial durante determinados períodos de tempo em que tal situação não é desejável, nomeadamente durante o período nocturno. A abordagem cronoterapêutica poderá resolver esta questão, libertando os fármacos em concentrações sincronizadas com os ritmos circadianos (i.e., padrão dia/noite da pressão arterial) a fim de otimizar o efeito farmacológico. Com a aplicação desta perspectiva terapêutica é possível reduzir a pressão arterial no período de tempo em que os doentes apresentam maior risco cardiovascular, sem reduzir excessivamente durante os períodos em que a pressão arterial apresenta valores baixos.

As formulações cronoterapêuticas dependem de tecnologias exclusivas para distribuir as proporções ade-

quadas da dose diária no sentido de controlar o momento em que a pressão arterial atinge o pico máximo ou se aproxima deste, ou seja, controlar os momentos mais críticos (Hermida *et al.*, 2007).

De um modo semelhante, a função pulmonar também apresenta ritmos circadianos, podendo afectar doenças como a asma. Martin e colaboradores (1998) demonstraram que, em doentes asmáticos, a resistência das vias aéreas aumenta progressivamente de noite. Uma vez que a broncoconstrição e a exacerbação dos sintomas variam durante o dia, a asma pode beneficiar das vantagens de aplicação da cronoterapia, nomeadamente com a administração de  $\beta$ -agonistas e corticóides orais. Ao longo dos últimos anos demonstrou-se que corticosteróides fornecidos à tarde, por volta das 15 horas, originam um menor número de células inflamatórias para as vias aéreas ao longo da noite e ocorre uma melhoria nos sintomas da asma noturna (Martínez-Carpio *et al.*, 2004).

Outro exemplo do reconhecimento da importância clínica das variações circadianas é os níveis de glucose e de insulina para o controlo da diabetes (Rigas, 1968). O objectivo da terapêutica com a insulina é mimitizar os padrões fisiológicos normais da insulina endógena. O ritmo circadiano e o ciclo sono-vigília são factores que afectam a tolerância à glucose e as taxas de secreção de insulina (Martínez-Carpio *et al.*, 2004). Desta forma, a administração de insulina deve ser sincronizada com as horas de actividade e de repouso, havendo menos necessidade durante a noite e maior necessidade pela manhã. Mais uma vez, a cronoterapia parece uma opção atractiva nas terapias de substituição da insulina.

A cronoterapia quando aplicada à quimioterapia parece melhorar significativamente a eficácia e tolerância, diminuindo os efeitos secundários dos fármacos. Os fármacos devem ser administrados em períodos seleccionados de modo a coincidir com o pico de ac-

tividade biológica das células tumorais. O fluxo sanguíneo para os tumores e a taxa de crescimento destes são mais elevados durante as fases de maior actividade ao longo do dia do que durante a fase de repouso diário. Deste modo, torna-se importante realizar estudos clínicos que determinem os tempos em que a administração de fármacos apresenta maior eficácia com menores efeitos tóxicos no sentido de estabelecer esquemas de administração optimizados.

A cronoterapia também assume um papel de relevo quando aplicado ao controlo da dor. De acordo com os ritmos circadianos, alguns investigadores sugerem que a intensidade da dor raramente é constante durante um período de 24 horas. O perfil da dor diária deve ser usado para determinar o melhor momento para administrar um medicamento analgésico a um doente (Bruguerolle *et al.*, 2007; Devdhawala Mehul e Seth Avinash, 2010). De facto, muitos estudos clínicos relatam episódios diurnos ou nocturnos de exacerbação da dor dependendo das condições clínicas do doente. Por exemplo, os doentes com angina de peito, enfarte de miocárdio, enxaqueca, artrite reumatóide e dor de dentes apresentam uma intensidade de dor superior no período da manhã. Por outro lado, a dor nocturna parece ser mais frequente em doentes com dor de artrite, cólica renal, refluxo gastroesofágico.

Em muitas outras situações, tais como na hipercolestolemia, em algumas doenças neurológicas (principalmente as relacionadas com níveis de noradrenalina), nas doenças gastrointestinais, a cronoterapia poderá ser uma alternativa vantajosa para optimizar o regime posológico, aumentando a eficácia do tratamento farmacológico.

Vários sistemas têm sido propostos baseando-se nos conceitos da cronoterapia (e.g. CONTIN<sup>®</sup>, OROS<sup>®</sup>, CODAS<sup>®</sup>, CEFORM<sup>®</sup>, DIFFUCAPS<sup>®</sup>, TIMERx<sup>®</sup>). Dentro das várias estratégias propostas, o uso de ma-

trizes hidrófilas é uma opção promissora para controlar a libertação do fármaco podendo obter perfis de libertação adequados sem necessidade de máquinas industriais específicas. O sistema GEOMATRIX' é um excelente exemplo da aplicação de matrizes hidrófilas.

Um método alternativo de otimizar a libertação de um sistema baseia-se na utilização de *microchips* (Santini et al., 1999).

Outros sistemas farmacêuticos possíveis de utilização na área da cronoterapia são os hidrogéis, nomeadamente os sensíveis à temperatura ou a outros estímulos fisiológicos (Smolensky, 2007).

A selecção do método tecnológico mais apropriado para desenvolver os sistemas cronofarmacêuticos deverá basear-se em vários factores, nomeadamente o intervalo de aplicação, a facilidade de produção, o custo e a flexibilidade de obter os perfis farmacocinéticos requeridos.

#### 4 – Conclusão

Concluindo pode afirmar que, do ponto de vista farmacêutico, existe claramente uma necessidade urgente de, pelo menos, em situações de asma, de cancro e de doenças coronárias desenvolver novos sistemas cronofarmacêuticos para aplicação clínica, quer ao nível da terapia quer ao nível da prevenção. Um resultado clínico óptimo não ocorre se a concentração plasmática do fármaco for constante e não atender aos ritmos biológicos. Se os sintomas da doença apresentam variação circadiana, a libertação do fármaco também deverá variar de forma sincronizada com essas variações.

As novas formas cronofarmacêuticas devem ser eficazes, seguras, robustas (i.e., apresentarem perfis de libertação de fármacos previsíveis com os ritmos biológicos), e clinicamente justificadas, que permitam

o controlo espacial e temporal da libertação de fármacos após administração por diferentes vias. A aplicação clínica da cronoterapia melhorará a adesão à terapêutica e otimizará o controlo de várias doenças no futuro.

No tempo em que as Indústrias Farmacêuticas tentam apresentar as melhores alternativas do mercado, e em que o “*timing*” de administração do fármaco na terapia da doença parece apresentar um impacto significativo no sucesso do tratamento, a cronoterapia continua a ser uma área bastante apelativa para continuar a investir.

#### 5 – Bibliografia

- Belanger *et al.* Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms. Ed. by Redfern P. H., Lemmer B., Springer-Verlag, Heidelberg, 1997, pp. 177-204.
- Bruguerolle, B., *Clinical Pharmacokinetics* 35 (1998), pp. 83-94.
- Bruguerolle, B., Labrecque, G. *Advances Drug Delivery Reviews* 59 (2007), pp. 883-895.
- Devdhawala Mehul G., Seth Avinash K., *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2(2010), pp. 312-328.
- Evans RM, Marain C, et al, editors.eds. *Taking Your Medication: A Question of Timing*. Chicago, IL: American Medical Association; 1996. pp 3-8.
- FDA Electronic Orange Book, Washington DC, 2003
- Goo *et al.* *Gastroenterology* 93 (1987), pp. 515-518.
- Haus et al, *Science* 177 (1972) 80-82
- Hermida *et al.* *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (2007), pp 923-939.
- Santini Jr et al. *Nature* 397 (1999), pp. 335-338.
- Martin, R.J *et al.* *American Journal of Respiratory and Critical Care* 158 (1998), pp. 1002-1007.
- Martínez-Carpio P., et al. *Revista Clinica Espanola* 204 (2004), pp. 154-157.
- Ohdo, S. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (2010) 859-875 a)

- Ohdo, S. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 33 (2010) 159-167 b)
- Ohdo S., *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 22 (2007), pp. 3-14.
- Ohno et al. *European Journal of Clinical Pharmacology* 55 (2000), pp. 861-865.
- Pranay Wal *et al.* *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1 (2009), pp. 59-62.
- Prisant, L. *Clinical Cornerstone* 6 (2004), pp. 7-17.
- Reinberg, A. *Chronobiology International* 18 (2001), pp. 173-186.
- Reinberg, A. (1983) *Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy*, in: A. Reinberg, M.H. Smolensky (Eds.), *Biological Rhythms and Medicine, Cellular, Metabolic, Physiopathologic and Pharmacologic Aspects*, Springer, Heidelberg, pp. 211-263.
- Reinberg, A. (1991). *Concepts of circadian chronopharmacology*, in: W.J.M. Hrushesky, R. Langer, F. Theeuwes (Eds.), *Temporal Control of Drug Delivery*, Ann. NY Acad. Sci., vol. 618, pp. 102-115.
- Rigas *British Medical Journal* (1968), pp. 25-28.
- Smolensky, M., Peppas, N. *Advances Drug Delivery Reviews* 59 (2007), pp. 828-851.
- Stergiou, G.S., Nasothimiou, E.G. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 17 (2008), pp. 464-469.
- Vernon, B., Wegner, M. (2004) *Controlled Release. In: Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, Marcel Dekker, New York, Basel, pp. 384 - 391.
- Youan C.B. *Journal of Controlled Release* 98 (2004), pp. 337-353
- Youan, Bi-Botti C. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (2010), pp. 898-903.