

RITMOS BIOLÓGICOS NO HOMEM. Aspectos Particulares em Medicina

PEDRO MARQUES DA SILVA, F. LACERDA NOBRE

Serviço de Medicina. Hospital de Santa Marta. Lisboa.

RESUMO

Na prática médica actual, os conceitos de cronobiologia e cronofarmacologia são cada vez mais importantes. Hoje é evidente uma variação de tipo circadiano na tensão arterial e na frequência cardíaca, assim como na ocorrência de doença cardiovascular aguda (isquémia, enfarte, AVC e morte súbita). Mas, ritmos biológicos estão também presentes na asma nocturna, nos pulsos hormonais, na organização do sistema imunitário e nos processos de proliferação celular. Tais conhecimentos têm condicionado modificações nas nossas terapêuticas com implicações directas na correcta definição de estratégia anti-hipertensiva e anti-isquémica assim como no uso de xantinas, corticóides, imunomoduladores e cistostáticos.

SUMMARY

Biological rhythms in man. Particular aspects in medicine

The concepts of chronobiology and chronopharmacology have become more and more important in medical practice nowadays. Today, the circadian variation in blood pressure and heart rate as well as in the occurrence of acute cardiovascular disease is quite obvious (ischemia, infarction, stroke and sudden death). However, biological rhythms are also present in episodes of dispnoea in nocturnal asthma, in hormonal pulses, in the organization of the immunological system and in the processes of cellular proliferation. These acknowledgments have been leading to changes in our therapeutical approaches implying the definition of correct anti-hypertensive and anti-ischemic strategy as well as in the use of xanthines, corticosteroids, immunomodulators and cytostatics.

A maneira como o espírito está unido ao corpo não pode ser compreendida pelo Homem e, no entanto, é o Homem.

Santo Agostinho, *A Cidade de Deus*

INTRODUÇÃO

A prática médica e a investigação clínica aceitam ainda com cepticismo as propostas recentes de adaptar a terapêutica e o diagnóstico à possível influência dos ritmos biológicos do organismo, seguras que estão do conceito tradicional de homeostasia do meio, entendida como a manutenção das características internas, bioquímicas, fisiológicas e hormonais.

Os diferentes aspectos de uma *memória cósmica* no Homem são considerados curiosidades vestigiais do nosso processo evolutivo, ou são pura e simplesmente ignorados. Por isso, a altura do dia ou do ano em que uma atitude diagnóstica ou terapêutica é realizada, ou em que determinado processo fisiológico é estudado, raramente é apontada. Ela é considerada uma variável pouco significativa.

No entanto, numerosas experiências e trabalhos^{1,2} das últimas décadas evidenciam com clareza que todo e qualquer fenómeno biológico está organizado não só no espaço (isto é, ocorre numa dada estrutura ou órgão de um determinado organismo vivo) mas também no tempo (isto é, ocorre num dado período de tempo modificando-se constante e ritmicamente).

Nos anos 80 a variação circadiana dos fenómenos cardiovasculares foi definitivamente estudada e confirmada, fazendo saltar estes fenómenos para as primeiras páginas de jornais e revistas de grande informação e permitindo também uma franca evolução do estudo dos ritmos biológicos do Homem, que de simples curiosidade biológica passou a ser considerado uma disciplina com enormes implicações na prática médico-clínica.

CRONOBIOLOGIA. CONCEITOS E CARACTERÍSTICAS

Nasceu assim o conceito de *cronobiologia* entendido como a ciência ou disciplina que estuda os ritmos biológicos presentes nos organismos vivos e as estruturas anatómicas e mecanismos fisiológicos em que estes se baseiam².

Muito provavelmente são um aspecto particular e específico dos mecanismos mais gerais de adaptação genética dos seres vivos ancestrais a estímulos ambientais determinados, de que o movimento de rotação da terra e a normal sequência dos ciclos das estações e do dia-noite são exemplos. Ainda hoje estes factores ambientais parecem influenciar significativamente a expressão fenotípica destes ritmos de base genética.

Do conceito-base de *cronobiologia* emergem, implicitamente, o de *cronopatologia*, que avalia a importância dos ritmos biológicos nas manifestações clínicas da doença e define as suas bases fisiopatológicas, e o de *cronofarmacologia*, que estuda as influências e as inter-relações estabelecidas entre os ritmos biológicos e a terapêutica médica *clássica*^{2,4}.

A ritmicidade dos fenómenos bio-fisiológicos, circadiana ou não, é caracterizada pela sua ubiquidade, forma eloquente de reafirmar, ao mesmo tempo, a sua importância como mecanismo adaptativo central à organização temporal dos ecossistemas em que o Homem está integrado.

Esta visão, já anteriormente assumida em múltiplos aspectos da fisiologia humana (fases do sono, temperatura corporal, pulsos hormonais do cortisol e da hormona do crescimento, excreção urinária do sódio-potássio,...) é fundamental para a compreensão fisiopatológica e clínica de certas entidades (perturbações do sono, endocrinopatias,

alterações afectivas e psiquiátricas, patologias cardiovasculares, doença broncoespástica, diátese ulcerosa e artropatias) e para a definição de uma abordagem terapêutica fundamentada.

Os ritmos biológicos no Homem definem-se com base num conjunto de características particulares^{2,5}:

A. Uma bioperiodicidade definida, que constitui a sua frequência oscilatória; a maioria são *circadianos* (bioperiodicidade de cerca de um dia, 24 a 26 horas). Mas há também períodos oscilatórios de menor ou maior duração, isto é, com mais do que um ciclo em 24 horas (*ultradianos*) ou com um período superior a 24 horas (*infradianos*). Estas diferentes periodicidades coexistem em todos os níveis da organização biológica;

B. Um estadiamento (*staging*) próprio, isto é, com um *pulso* de tipo hormonal que ocorre numa escala temporal e define uma amplitude, a partir dum valor basal, em torno do qual se dá a variação cíclica.

IMPORTÂNCIA DO CICLO DIA-NOITE. A GLÂNDULA PINEAL NO HOMEM

O ritmo de variação diurna e a sua influência nos animais e nas plantas foi desde sempre reconhecido pelo Homem e integrado, de forma variável, nos seus hábitos e cultura.

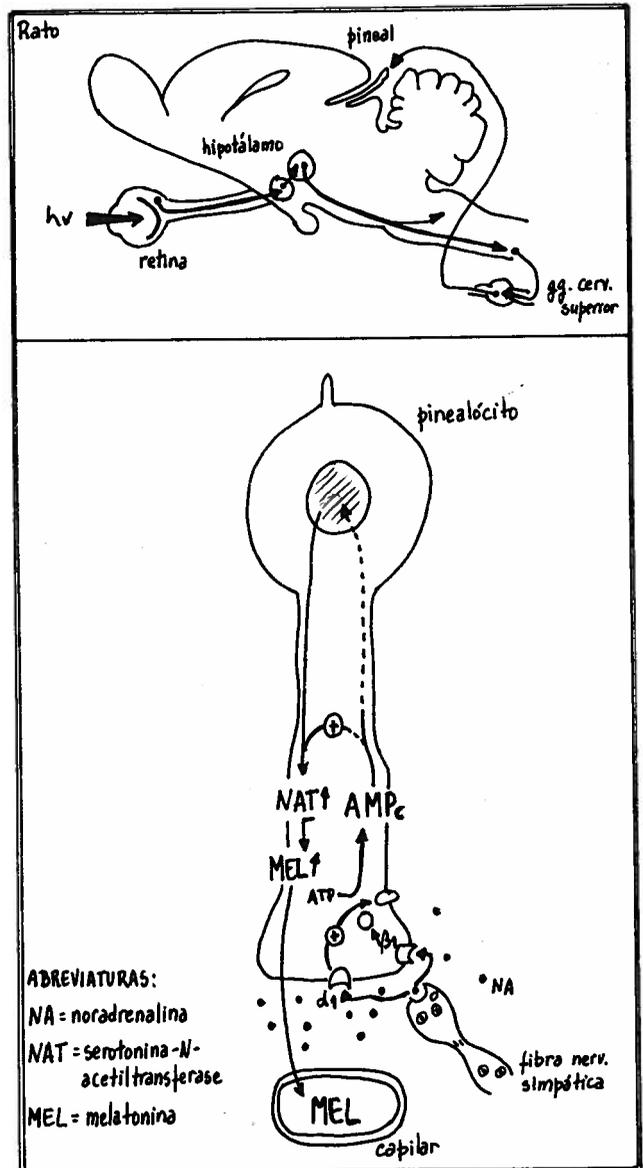
Na Antiguidade Clássica, os gregos consideravam a variação do girassol durante o dia resultado da encarnação imortal na flor, do Amor não correspondido de Clítia, filha do rei da Babilónia, por Hélio, deus do Sol. Assim quando o carro de Hélio aparecia a Oriente, Clítia erguia os braços para o saudar, acompanhando-o no seu trajecto celeste para desfalecer de saudade ao pôr-do-sol, esperando pelo renovado regresso no dia seguinte.

Da mesma forma o Homem reconheceu a evolução sazonal das marés e das migrações das aves. São também reconhecidas as variações anuais do tipo e qualidade do sono, do humor, dos comportamentos alimentares, das atopias, das doenças de transmissão vectorial e dos desajustamentos fisiológicos em situações de adaptação a condições limites (calor e frio extremos, por exemplo)⁶.

No ser humano o ciclo predominante também é o do dia-noite, intimamente sincronizado com a alternância dos períodos de luz-escuridão. Embora este ciclo possa ser readquirido e readaptado a diferentes situações, é habitualmente auto-mantido, mesmo na ausência aparente de estímulos ambientais, e influenciado, mas, de modo algum determinado, pela variância temporal do ciclo actividade-reposo⁷⁻⁹.

Já conhecida desde a Antiguidade a glândula pineal foi durante muito tempo considerada como estrutura vestigial, resquício de um *terceiro olho* dos vertebrados. Descartes, em 1664 (*Traité de la formation du faetus*), considerou, no entanto, que a epífise era um centro onde a *alma*, através da circulação dos *espíritos animais*, recebia as informações do corpo, processo fundamental para o seu controlo. Finalmente, em 1959, o norte-americano A.B. Lerner descobriu a melatonina, derivado lipossolúvel da 5-hidroxitriptamina com características hormonais, segregada pela pineal, o que representou um fulgurante avanço no estudo das funções e das interacções clínicas desta estrutura cerebral e dos seus produtos endógenos.

Nos peixes, répteis e anfíbios é possível evidenciar, adjacente à glândula pineal, uma formação que, juntamente com ela recebe o nome de *complexo pineal*. Por sua vez, a epífise possui células fotossensíveis capazes de emitir no polo emissor celular *mensagens* a neurónios de 2.ª ordem que se projectam distalmente no cérebro. Nos répteis e aves os fotorreceptores pineais aparentam um polo receptor reduzido mas com o polo emissor terminando na proximidade de vasos sanguíneos, o que sugere um possível padrão de secreção de



de acordo com J.P. Collin et al.

Fig. 1

tipo endócrino ou parácrino. Nos mamíferos e nas serpentes dá-se a diferenciação de estruturas celulares com prolongamentos dirigidos para os capilares regionais e com estrutura e equipamento enzimático definido: os pinealócitos.

Os fotorreceptores, fotorreceptores modificados ou pinealócitos são, afinal, estruturas diferentes de um processo evolutivo que conservam, apesar de tudo, uma estreita analogia anátomo-funcional^{5,9}.

Assim, e apesar de nos mamíferos a glândula pineal aparentar uma complexidade significativa, funciona, na prática, como um transdutor neuro-endócrino capaz de converter sinais neuronais em estímulos fisiológicos para a síntese e libertação de diferentes substâncias neuro-transmissoras e hormonais, entre as quais a melatonina. No entanto, nesta escala de evolução a glândula já não é directamente sensibilizada pela luz^{8,9}.

Mas, durante o dia, no Homem e noutros mamíferos a secreção de melatonina é mínima. O ritmo de secreção parece estar dependente de estruturas extra-pineais aparentemente localizadas nos núcleos supra-quiasmáticos cerebrais. Experiências recentes em animais com o uso de aminoácidos tritados e auto-radiografias avaliando a captação cerebral de 2-deoxiglucose puderam confirmar a existência de actividade rítmica neuronal nos núcleos supra-quiasmáticos, que actuariam assim como responsáveis pela coordenação dos ritmos circadianos (função de *pace-maker*)^{7,10-12}.

A actividade destas estruturas hipotalâmicas está aparentemente sincronizada pelo fotoperíodo, via retina, através de verdadeiros receptores de fotões, a rodopsina^{13,14}.

Os sinais recebidos então pelas estruturas supra-quiasmáticas são, em seguida, transmitidos à glândula pineal através de fibras de tipo simpático. Durante a noite os nervos simpáticos, quiescentes, tornam-se activos e libertam noradrenalina que, ligando-se a receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$, determinam um aumento de concentração intracelular do AMPc no pinealócito. Este último induz a síntese de melatonina e outros indóis, a partir do triptofano, com um pico sérico hormonal entre as 2 e as 3 horas da manhã. A síntese destas hormonas é catalisada pela setotonina-N-acetiltransferase (SNAT) e pela hidroxil-indol-O-metiltransferase (HIOMT), duas enzimas características e quase exclusivamente confinadas à glândula pineal. Utilizando a mesma via metabólica, é também sintetizada a serotonina que parece actuar como neurotransmissor local^{8,9,15-18}.

O ritmo de secreção da melatonina parece aparentar características de periodicidade e amplitude variáveis de indivíduo para indivíduo. O seu estudo é facilitado pela avaliação do seu metabolito hepático, a 6-sulfatoximelatonina, excretado por via renal. O teor urinário do metabolito varia proporcionalmente e em paralelo com os níveis sanguíneos da melatonina⁹.

O período oscilatório de secreção hormonal pela pineal é aproximadamente de 24 horas; de origem endógena, persiste no Homem mesmo quando temporariamente privado de luminosidade⁸. Exige, além disso, cerca de 4 dias para se adaptar a novas condições do período de luz-escuridão (correspondente por exemplo, à mudança de 12 fusos horários para oeste).

Entretanto, recentemente surgiu uma nova evidência de como a própria melatonina pode influenciar o Homem.

Esta hormona foi implicada como factor patogénico causal da Síndrome Depressiva Sazonal (SADS — *Seasonal Affective Disorder Syndrome*), descrita por Rosenthal et al. (1984)¹⁹, definida por variações ciclotímicas do humor, de tipo depressivo, habitualmente no Outono, com hipersónia, tendência para o aumento de peso corporal e vontade

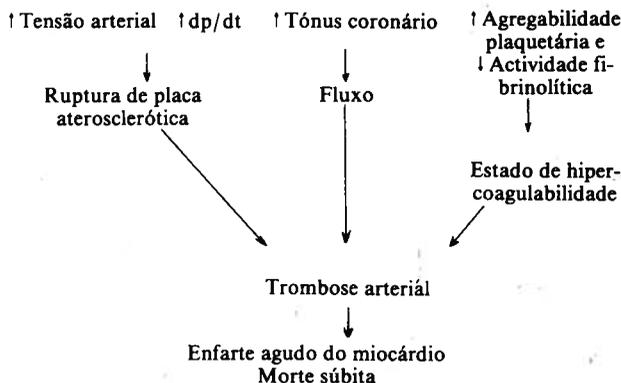


Fig. 2 — Explicitação do período crítico das primeiras horas da manhã (de acordo com Mueller e Tofler, 1988).

incoerciva de ingerir hidratos de carbono. Curiosamente, têm-se obtido bons resultados no tratamento destes doentes com o uso de fototerapia, durante 2 a 3 horas de manhã e repetidas ao fim do dia, com a supressão dos níveis séricos elevados de melatonina^{8,20}.

RITMOS CIRCADIANOS E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Desde os trabalhos de Muller et al. (1985-87), a partir de dados obtidos dos grupos de MILIS (*Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size*) e de Framingham que é evidente uma variação circadiana na ocorrência de vários fenómenos mórbidos cardiovasculares²¹⁻²³.

No entanto, muitos outros parâmetros hemodinâmicos aparentam também variações de tipo circadiano.

Durante o sono verifica-se uma diminuição mais ou menos acentuada da tensão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco, taxa de filtrado glomerular e grau de actividade simpática, acompanhada de um aumento dos níveis de cortisol e aldosterona e da actividade da renina plasmática (com valores máximos na 2.ª metade do sono). Paralelamente, há uma diminuição de débito urinário (relacionado com aumento dos níveis da vasopressina?), e uma modificação na composição da urina, com uma diminuição marcada da excreção de sódio e cloro e uma mais discreta da do potássio e bicarbonato²⁴.

Tensão arterial — De entre todos os parâmetros cardiovasculares a tensão arterial (T.A.) parece ser aquele que aparenta uma relação mais estreita com o ciclo repouso-actividade, ainda que provavelmente mediado por variações circadianas do tónus simpático.

Durante a primeira hora de sono, há uma diminuição progressiva (cerca de 15 a 20%) da T.A. que atinge um valor mínimo ao fim de 2 horas, com oscilações, por vezes bruscas (até 30 mmHg) durante as fases REM, e um aumento abrupto no momento do despertar, com variações paralelas e coincidentes da frequência cardíaca^{24,25}.

Este padrão é independente dos valores tensionais de base, ocorrendo tanto nos indivíduos normotensos como nos hipertensos. A única diferença consiste no perfil das variações médias da T.A. nas 24 horas, significativamente mais elevado nos doentes hipertensos.

Contudo, existem algumas situações em que este ritmo circadiano está perturbado^{24,26}. Nos indivíduos com hipertensão arterial (HTA) secundária (HTA renovascular, feocromocitoma, síndrome de Cushing, doença parenquimatosa renal ou rins poliquísticos) ou com HTA maligna é possível encontrar uma variabilidade diurna marcada de T.A. sem a habitual queda nocturna. A ausência da diminuição da T.A. durante o sono também não ocorre nos indivíduos com hipotensão ortostática, em que há uma subida paradoxal da tensão durante as primeiras horas do sono com diminuição marcada no início da manhã, e nas mulheres com pré-eclâmpsia, em que se pode mesmo verificar uma inversão nocturna dos valores tensionais. Na apneia do sono, coincidindo com os episódios de apneia, detectaram-se marcadas subidas tensionais com possíveis consequências na elevada morbidade cardiovascular destes doentes e que poderão estar relacionados com eventuais fenómenos de desregulação simpática²⁷.

Foi também referida inversão do padrão circadiano normal em situações de disfunção autonómica (síndrome de Shy-Drager, tetraplegia, neuropatia diabética ou urémica, etc.), na insuficiência renal crónica, na insuficiência cardíaca congestiva e nos transplantados renais ou cardíacos²⁸.

Entretanto, demonstraram-se ritmos ultradianos da tensão arterial, de cerca de 6 horas, em jovens do sexo masculino, e de 3 horas em gerentes normotensos. A alguns destes padrões oscilatórios tem sido atribuído valor preditivo no

desenvolvimento ulterior de H.T.A.^{25-29,30}. A alteração da bioperiodicidade (de 6 para 3 horas) com a idade tem também sido valorizada como *marca* biológica dinâmica do processo de envelhecimento cardiovascular com alterações definidas no sistema nervoso autónomo e nos reflexos hemodinâmicos.

Os dados apontados têm necessariamente implicações terapêuticas. É de esperar que o objectivo primordial seja o de conseguir um bom controlo dos valores tensionais durante o dia, respeitando a variação circadiana fisiológica. Assim, o fármaco anti-hipertensor ideal parece ser aquele que seja bem e rapidamente absorvido pelo tubo digestivo, com início de acção precoce (o pico plasmático deve coincidir com o período de efeito máximo) e curta semi-vida plasmática, de modo a respeitar o período de *hipo ou normotensão relativa* nocturno e a antecipar a subida matinal da T.A.^{24,25}.

De entre os bloqueadores alfa-adrenérgicos, estudos realizados com a prazosina, em duas tomas diárias, permitiu concluir que este fármaco não controla de forma eficaz a subida matinal da T.A. e de frequência cardíaca. Com os beta-bloqueantes (atenolol, pindolol, propranolol e nadolol) consegue-se uma significativa diminuição da T.A. diurna mas com reduzido efeito na subida tensional do despertar. Estudos com o verapamil confirmam que o perfil diurno não é modificado. A nifedipina controla eficazmente a subida tensional mas não impede, no entanto, o aumento matinal da frequência cardíaca³¹, o que não se verifica com as novas dihidropiridinas, caso da nitrendipina ou da amlodipina, que graças aos seus perfis farmacocinéticos particulares conseguem um controlo eficaz dos parâmetros hemodinâmicos durante 24 horas³². Efeito idêntico foi também obtido com a forma *retard* de diltiazem na dose de 180 mg em toma única diária³³.

Com os inibidores da E.C.A. (enzima conversora da angiotensina) tem-se obtido um controlo mantido e equilibrado da tensão arterial com manutenção da normal variação circadiana dos parâmetros hemodinâmicos³⁴. Com o captopril conseguiram-se reduções significativas da tensão arterial ao longo das 24 horas, embora essa redução pareça ser inferior durante o dia. O lisinopril, fármaco de acção prolongada em toma única diária, assegura reduções significativas da tensão arterial sistólica e diastólica ao longo das 24 horas, com controlo da carga tensional diária e preservação do padrão circadiano habitual³⁵⁻³⁷.

Com a indapamida, salidiurético derivado das sulfamidas não tiazólicas e com um grupo indol, lipofílico, que lhe confere propriedades vasculares significativas, conseguiram-se resultados sobreponíveis aos obtidos com os inibidores da ECA^{38,39}.

Outros fenómenos cardiovasculares agudos — Vários autores têm sublinhado a existência de uma relação, pelo menos aparente, entre o ritmo circadiano da T.A. e da frequência cardíaca e a ocorrência de diferentes processos agudos cardiovasculares⁴⁰⁻⁴³.

Os episódios transitórios de isquémia do miocárdio, silenciosa ou não, traduzidos por alterações do segmento ST no registo ambulatório do electrocardiograma, ocorrem mais frequentemente durante o período diurno, especialmente durante as 2 primeiras horas após o acordar, atingindo um *plateau* cerca das 13 horas e diminuindo de frequência em seguida, sendo raros durante a noite⁴³. Alguns trabalhos sugerem a existência de um segundo pico de incidência, menos acentuado, cerca das 18 horas.

A ocorrência do enfarte do miocárdio apartenta um padrão circadiano semelhante, com um risco três vezes superior ao fim do dia durante o período entre as 7 e as 12 horas. O período de incidência máxima parece ser independente do grau de gravidade da doença coronária, do estado de função

ventricular esquerda e da presença ou não de outros factores de risco.

No entanto, há hoje evidência de que este padrão circadiano reflecte comportamentos particulares e globalmente variáveis de diferentes sub-grupos de indivíduos com história de cardiopatia isquémica⁴⁴. Nos gerontes (idade >70 anos), fumadores, diabéticos e indivíduos sob terapêutica beta-bloqueante, por exemplo, constatou-se a existência de dois picos semelhantes de incidência (nas primeiras horas da manhã e no fim do dia). Por outro lado, nos doentes com insuficiência cardíaca ou com enfarte *sem Q* só existe um único pico, ao fim do dia; finalmente, não há qualquer período de incidência máxima nos doentes com história prévia de enfartes do miocárdio.

Entretanto, foi possível também evidenciar um padrão circadiano semelhante ao descrito na ocorrência de morte súbita cardíaca, arritmias ventriculares e acidentes vasculares cerebrais, fatais ou não.

Explicitação fisiopatológica — No entanto, os dados apontados assentam em evidências epidemiológicas e nada sugerem acerca dos processos fisiológicos subjacentes e de eventuais factores desencadeantes e condicionantes, implicados na sua ocorrência. É possível que múltiplos factores se interrelacionem e se confundam, convergindo para o período crítico, de risco cardiovascular, das primeiras horas da manhã⁴³ (Fig. 2).

Considerar o aumento brusco da T.A. e da frequência cardíaca como o factor fundamental é possivelmente demasiado simplista, ainda que se reconheça que subidas da tensão arterial, da ordem dos 20-30 mmHg, podem provocar ruptura dos vasa vasorum anormais da placa aterosclerótica, levando à formação de um trombo oclusivo e/ou à rotura da placa e eventual fenómeno tromboembólico distal.

Por outro lado, vários estudos confirmaram a existência de um estado de hipercoagulabilidade durante as primeiras horas da manhã, resultante de maior adesividade plaquetária e de menor actividade fibrinolítica do plasma (com níveis mais elevados do inibidor do plasminégeo tissular) e com consequente alteração das propriedades reológicas do sangue^{40-43,45,46}.

Sem ser possível estabelecer uma imediata relação causal é no entanto de admitir que este estado relativo de hipercoagulação resulte de uma agregação plaquetária aumentada em redor da placa aterosclerótica com aumento local de factores vasoconstritores, potenciados por um sinergismo de acção com o cortisol (também com um pico hormonal matinal!), com as catecolaminas e com a renina plasmática.

Aparentemente, e reafirmando esta hipótese fisiopatológica, foi possível obter uma redução da incidência de enfarte do miocárdio recorrente e da morte súbita com o uso precoce de beta-bloqueantes no pós-enfarte ou com o uso profilático de baixas doses de ácido acetil-salicílico^{47,48}.

Enquanto que os salicilatos, inibindo a ciclooxigenase da plaqueta e a formação de tromboxano, serão responsáveis pela diminuição da agregação plaquetária, os beta-bloqueantes, preferencialmente os cardio-selectivos, exercem os seus efeitos cardioprotectores contrariando o estado hiperadrenérgico matinal e inibindo os seus efeitos na tensão arterial e na contractilidade miocárdica.

OUTROS RITMOS CIRCADIANOS FISIOLÓGICAMENTE SIGNIFICATIVOS. A DOENÇA BRONCOSPÁSTICA E A NEOPLASIA COMO EXEMPLOS

A doença broncospástica respiratória, em particular a asma brônquica, é outro exemplo de doença em que é manifesta a importância da variação circadiana, tanto nos processos fisiopatológicos subjacentes como no quadro sintomatológico⁴⁹⁻⁵¹. A incidência máxima das crises de

dispneia em asmáticos não tratados dá-se durante a noite, com um pico entre as 2 e as 7 horas da manhã.

A prevalência nocturna de sintomas deve-se a uma multiplicidade de processos, fisiológicos e bioquímicos, com periodicidade circadiana mais ou menos evidente^{49,51}:

— os níveis de cortisol plasmático e AMPc (com valores mais baixos a meio da noite);

— a função adrenérgica e sua relação com o calibre das vias aéreas (a concentração plasmática da adrenalina tem o seu valor mais baixo cerca das 4.00 horas da manhã, período em que a broncoconstrição é mais marcada!);

— a variação circadiana dos níveis de histamina plasmática e de outros mediadores de hiperreactividade brônquica; e,

— os níveis de antigéneos e IgE séricos (esta última atinge, próximo das 4 horas o seu valor mais baixo, possivelmente por maior fixação aos tecidos);

que, no seu conjunto, favorecem a ocorrência das crises de dispneia síncronas com diminuição marcada no calibre das vias aéreas, durante a noite.

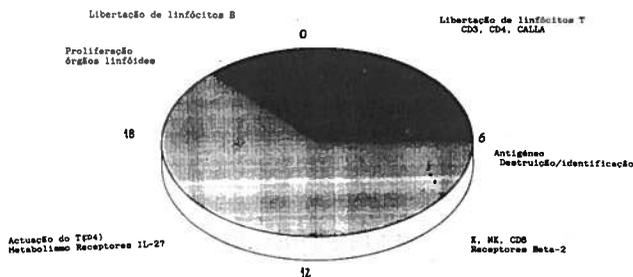


Fig. 3 — Relógio imunológico no Homem.

Da compreensão destes fenómenos vários autores têm procurado tirar diferentes ilações terapêuticas. Trabalhos de Reinberg et al.⁵² sugerem que os corticosteróides orais são mais eficazes no tratamento da asma brônquica agudizada e têm menos efeitos laterais, quando são administrados de manhã e ao princípio da tarde (8.00 e 15.00 horas). Da mesma maneira com a teofilina e seus aspectos cronocinéticos pretende-se que os níveis séricos terapêuticos coincidam com o período nocturno, quando se espera que os broncodilatadores sejam especialmente eficazes. Foi possível verificar em estudos de cronofarmacologia que as concentrações séricas obtidas com a teofilina *retard*, assim como a sua eficácia, estão dependentes do período do dia em que é administrada. Se administrada de manhã conseguem-se maiores concentrações séricas, mas com baixas concentrações médias nocturnas^{53,54}.

Correndo o risco de ser ainda cedo para definir estratégias terapêuticas adequadas à variação circadiana do calibre das vias aéreas e da hiperreactividade brônquica, é possível sugerir que as formas *retard* das xantinas sejam dadas em toma única diária, à noite, ou em duas tomas diárias, em que um terço da dose total é dada de manhã e dois terços à noite⁵³⁻⁵⁵.

Nasce assim o conceito de *cronergia*, termo introduzido para designar as diferenças rítmicas, predizíveis no tempo, dos efeitos farmacológicos, ou seja, das alterações rítmicas

verificáveis nos efeitos obtidos pretendidos (eficácia) ou não (toxicidade, efeitos laterais ou desenvolvimento de tolerância).

Este conceito é especialmente importante na imunoterapia e na terapêutica citostática.

Na realidade também o sistema imunológico aparenta alterações rítmicas relevantes e uma organização temporal bem estabelecida^{56,57}. O número de linfócitos totais, linfócitos T e B e células NK (natural killer) apresenta, como os restantes elementos figurados do sangue, variações de tipo circadiano. Por outro lado, as interações célula-a-célula e a reactividade do sistema imune depende da altura em que se dá a exposição do antígeno harmonizando-se no todo comum do *relógio circadiano imunológico* do Homem.

Além disso, a atmosfera hormonal interna também influencia significativamente os ritmos biológicos e as possíveis interações estabelecidas entre o hospedeiro e uma célula tida como *estranha* (por exemplo, uma célula neoplásica).

Um dos primeiros trabalhos que sugeria a existência de um ritmo circadiano próprio no processo de divisão celular nos animais e plantas data já de 1904. Estudos de 1938 complementavam e confirmavam estes dados evidenciando fenómenos idênticos no Homem. Hoje, esta variação circadiana da proliferação celular foi observada em diversos tecidos (tracto gastrintestinal, medula óssea, baço e timo), intimamente relacionada tanto com o ciclo luz-escurecimento (mas também com o período de ingestão alimentar) como com o ambiente hormonal presente (factores peptídicos de crescimento, glucagon, insulina, hormona de crescimento, ACTH e ciclo menstrual, entre outros).

Não surpreende, pois, a existência de um ritmo biológico que prefigure a relação multifactorial (variação circadiana, ciclo menstrual e hormonal e variação sazonal) que se estabelece entre o hospedeiro (o doente) e a neoplasia (a doença). Vários trabalhos confirmaram uma variação circadiana na incidência da neoplasia da mama e na concentração de receptores estrogénicos no tecido neoplásico⁵⁶. Langlands sugeria que estes factores seriam responsáveis, pelo menos em parte, pela variação sazonal da mortalidade associada a esta neoplasia. É também fascinante constatar que esta variabilidade pode também estar relacionada com a fase do ciclo menstrual e o ambiente hormonal presente, no momento em que se dá a exérese cirúrgica^{58,59}. Dados experimentais sugerem também uma variação circadiana na resposta à quimioterapia/radioterapia e na tolerância aos efeitos tóxicos que lhe estão associadas.

CONCLUSÃO

Noções como *estrutura temporal dos fenómenos biológicos*, *cronobiologia*, *cronofarmacologia* e *cronocinética tissular* não podem, pois, ser definitivamente ignorados na prática médica actual.

Todos os processos fisiopatológicos que aparentem uma bioperiodicidade específica e característica na sintomatologia ou na abordagem diagnóstica, todas as terapêuticas que impliquem uma significativa toxicidade, com estreita *janela* terapêutica e farmacocinética e farmacodinâmica ritmo-dependente, devem obrigar a uma análise de tipo cronobiológico.

Há que estar atento à crescente informação biomédica neste domínio. Estamos certos de que trarão novas atitudes e práticas na prevenção, rastreio, diagnóstico e tratamento de diferentes entidades clínicas.