

Cronofarmacologia e Anestesiologia

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹, Alexandre Lara Menezes² & Márcio Capriglione³

Vale N B, Menezes A L, Capriglione M - Chronopharmacology and anesthesiology.

Chronopharmacology studies reveal that biological rhythmic processes, during the 24 hours of the day, can affect the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of drugs used in anesthesia. The new concepts based on findings from chronobiological investigations, such as chronokinetics, chronesthesia and chronergy are discussed using illustrative examples in a chronopharmacological approach. Knowledge of the temporal organization of main functions of body and its circadian rhythm allows the optimization of drug effects and/or minimization of its side effects regard to patient's endogenous clocks.

Key Words: CHRONOBIOLOGY: chronesthesia, chronergy, chronopharmacology, circadian rhythm

O movimento de rotação do planeta Terra em torno do seu eixo cada 24 h cria a onipresente força gravital que mantém o homem aderido à sua superfície sob ciclos claro (dia)/escuro (noite); a sua translação em torno do Sol proporciona a existência de uma ordem temporal interna que há milhões de anos prepara os animais para interagir com as alterações cíclicas do ambiente em um processo similar ao observado por Darwin (1847) nos pássaros das ilhas Galápagos^{1,2}. Como todos os sistemas biológicos apresentam atividade rítmica, os processos homeostáticos são antecipados a fim de permitir uma melhor adaptação às variações do meio ambiente. A cronofarmacologia procura investigar as variações previsíveis na ação e no efeito dos medicamentos em função da hora da administração numa escala de 24 h, haja vista que a maioria das funções biológicas transparece nítida ritmicidade, seja circadiana (sono, pico de ACTH), seja ultradiana (frequência cardíaca, micção) ou mesmo infradiana, como a menstruação e a reprodução da mulher. Diferenças importantes ligadas à hora de administração são

observadas para os efeitos desejados (cronoeficácia), para os não desejados (cronotoxicidade) ou seu inverso, a cronotolerância³⁻⁷.

Antes de atingir os diversos órgãos-alvo, a droga deve atravessar diversas barreiras orgânicas e interagir na biofase com receptores cujo número e afinidade também apresentam bioperiodicidade^{8,9}. A ordem temporal interna dos seres vivos refletida nos processos fisiológicos, comportamentais e fisiopatológicos tem por base um sistema de multioscitatório de marcapasso endógenos, onde se destaca um grupo de dez mil neurônios do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, cujo ritmo pode ser arrastado por eventos sincronizadores ambientais (zeitgeber). Para o Homem destacam-se como arrastadores os eventos sociais, enquanto que para os outros animais a luz é o principal sincronizador: ciclo claro/escuro^{1,10-12}. Assim, o efeito final do medicamentos, numa abordagem cronofarmacológica, depende de fatores ligados à cronocinética, à cronestesia e à cronergia (vide Fig. 1). A cronocinética estuda a influência temporal nos parâmetros que expressam o trânsito do medicamentos no organismo (bi-disponibilidade). Desta maneira, como o nível plasmático de aminofilina é mais elevado às 8 h do que às 16 h, não se pode preconizar o tratamento medicamentoso de uma crise de asma brônquica com esta xantina em doses e horários fixos, pois há necessidade de se atingir níveis séricos mais elevados de madrugada^{5,6}. A cronestesia designa a existência de diferenças rítmicas na susceptibilidade e/ou sensibilidade do objeto biológico aos medicamentos³⁻⁷. Um exemplo significativo para o período matutino é a maior incidência de infarte agudo do miocárdio às 10 horas, coincidindo com o

1 Professor Adjunto de Farmacologia do Depto. de Fisiologia da UFRN

2 Professor de Biofísica - UFRN

3 Professor de Psicobiologia da UFRN

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
Rua Equador, 5- Conj. Lagoa Nova
59000 - Natal - RN

Apresentado em 3 de julho de 1989

Aceito para publicação em 12 de outubro de 1989

© 1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

aumento do tônus simpático e da adesividade plaquetar¹³. Felizmente, este aumento cronestésico coincide com o melhor desempenho cardioestabilizador do bloqueador beta (vide Figs. 2 e 3). A cronergia estuda a variação do efeito da droga em função da ritmicidade dos processos orgânicos, englobando a noção de cronoeficácia (diferença tempo-dependente do efeito terapêutico final) e de cronotoxicidade que também é tempo-dependente³⁻⁷. A mesma dose de propranolol que recupera a cardioestabilidade pela manhã pode desencadear o aparecimento de bradicardia e broncoespasmo durante a madrugada¹³.

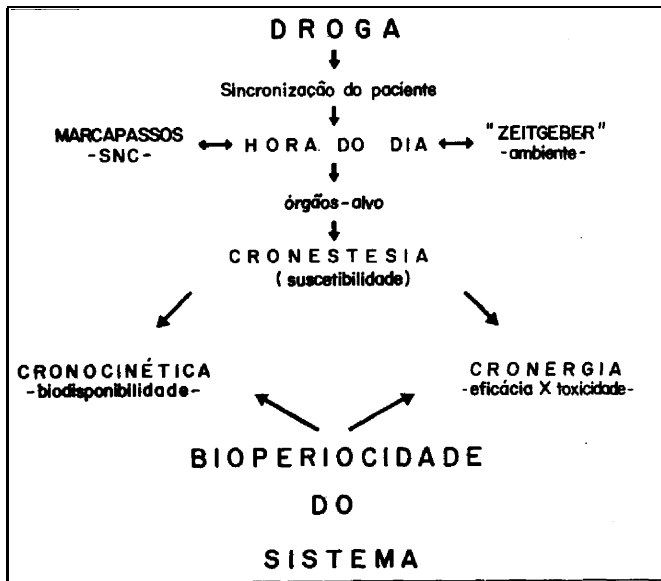


Fig. 1 A importância da hora do dia na manutenção da homeostase da bioperiodicidade do sistema orgânico: o inter-relacionamento entre o marcapasso e o zeitgeber balizará a eficácia e/ou toxicidade do medicamento administrado.

Estes novos conceitos da farmacologia adicionam uma nova dimensão aos esquemas terapêuticos e às técnicas de anestesia local e geral. Deve-se perseguir a otimização do efeito do anestésico, não somente através do conhecimento técnico e da monitorização, mas também através do dimensionamento homeostático da hora da administração, pois a existência de ritmos biológicos proporciona uma variabilidade previsível no efeito procurado (vide Fig. 1). A existência de ritmos diários no homem capazes de influir no efeito final dos medicamentos pode ter implicações para a manutenção de sua saúde e prevenção das doenças¹⁴. A primeira tese em cronofarmacologia foi defendida por Vi-rey em 1814 na Faculdade de Medicina de Paris: o láudano (opiáceo) era mais benéfico ao paciente, quando administrado no início da noite¹⁵. Somente após 150 anos, demonstrou-se a existência de maior número de

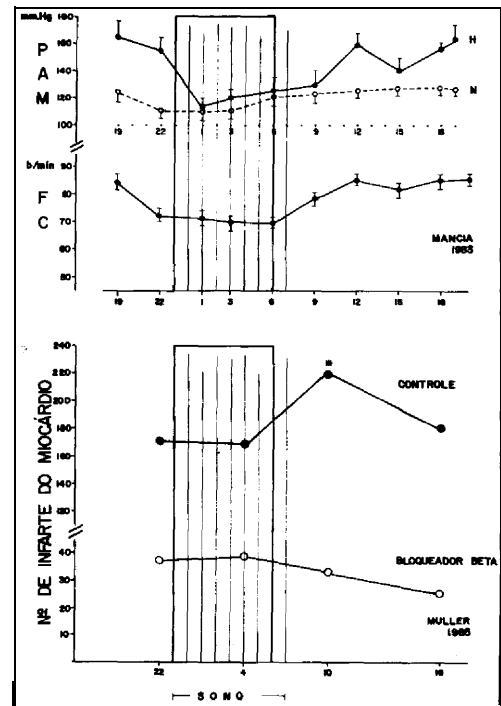


Fig. 2 O aumento da atividade simpática pela manhã (cronestesia) e durante toda a tarde explica a maior incidência de infarte agudo do miocárdio às 10 horas, o que justifica uma terapêutica preventiva com uso de bloqueador beta adrenérgico cronergicamente mais ativo pela manhã.

receptores opióides na fase de atividade do animal⁹, o que justifica a maior sensibilidade do paciente à dor na fase noturna (repouso)^{4, 6}. A descoberta da luz elétrica (1879) e do avião (1902) determinou o aparecimento de uma gama de modificações sociais (zeitgeber) que podem induzir uma dessincronização interna do paciente ao modificar o ciclo claro/escuro, um dos principais sincronizadores com capacidade de "acertar" o relógio endógeno^{16, 17}. Neste particular, a manutenção de iluminação de uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) acima de 2.500 lux e de modo contínuo em nada contribuirá para a melhoria da saúde do paciente, já que poderá ser adicionada ao seu estado crítico uma dis-cronose (desordem temporal interna) no ritmo de suas funções: mudança nos padrões de sono e do apetite, modificação do ritmo de temperatura e do nível de esteróides^{14, 17-19}. A luz ligada continuamente interfere na indução do sono por diminuição da melatonina na pineal, além de alterar as concentrações de acetilcolina no NSQ^{16, 18}. No paciente crônico de UTI, a iluminação contínua retarda o sono em uma hora a cada dia (torna o dia mais longo), pois o ritmo endógeno tem um período mais comprido do que o da rotação da Terra: 25,3 h^{14, 18}. Já existem aparelhos de monitorização com viés crono-

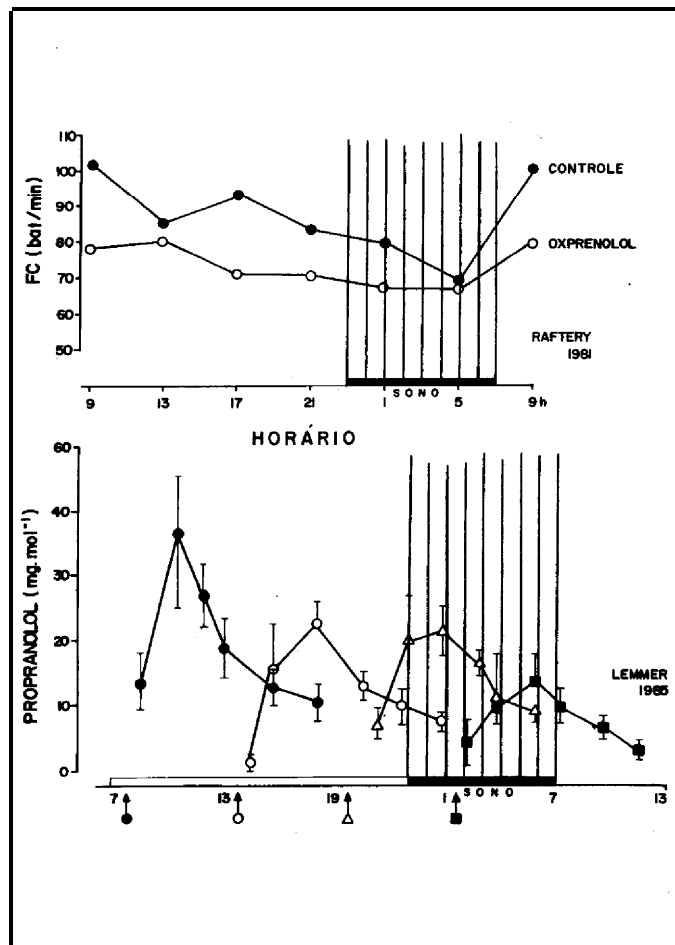


Fig.3 A variação da cronergia do propranolol e oxprenolol justifica o emprego de doses diferentes durante o transcorrer do dia: a sua maior eficácia matutina e vespertina decorre de seu maior nível sérico plasmático e do mais intenso bloqueio beta adrenérgico nesta fase de hiperatividade simpática.

biológico cujas telas diminuem a sua luminosidade entre 22 h e 6 h, fornecendo uma pista de tempo ao paciente! Embora pareça óbvio, o conhecimento empírico ou experimental de que não existe melhor momento para o Homem dormir do que o horário noturno contribuirá para reduzir o uso de hipnóticos e a queixa de noites mal dormidas em pacientes internados. Aparentemente, parece ser consenso geral aceitar a maior potência noturna dos hipnóticos e dos anestésicos gerais em função do cansaço físico, fadiga muscular e a batifase da temperatura interna do paciente⁴⁻⁷. No entanto, tal premissa não ocorrerá nos pacientes de profissão noturna (tipógrafo, digitador, vigilante) ou de turno alternante nas fábricas ou ainda piloto e comissário de vôos transmeridianos, pois os seus ritmos endógenos podem estar invertidos ou retardados^{17, 19-21}.

Um dos temas mais atuais do estudo cronobiológico é a existência de drogas capazes de arrastar ritmos biológicos, influenciando no livre curso endógeno, dentre as quais se destacam os anestésicos e os hipnóticos. No ciclo estral, por exemplo, os esteróides mantêm o período endógeno em torno de 24 h²². O álcool altera a ritmicidade circadiana de testosterona em pacientes não cirróticos²³. Também modificam o ritmo circadiano: os sais de lítio²⁴, o citostático anisomicina²⁵, as xantinas (caféina e aminofilina)^{26, 27}. Entre as drogas psicoativas arrastadoras de ritmo destacam-se: valproato, pentobarbital, benzodiazepínicos e o carbacol^{16, 17}. Os benzodiazepínicos constituem uma boa opção pré-anestésica em pacientes recém-chegados em vôo transmeridiano que tenham atravessado fusos horários, como também em trabalhador de turno alternante. Turek demonstrou que o triazolam aumenta a fase do sistema circadiano humano por seu efeito gabaérgico, arrastando alguns ritmos endógenos¹⁷.

Evidências experimentais demonstram ser a bioperiodicidade humana o elo de ligação entre a droga, a doença e a saúde, devendo ser levada em conta pelo anestesiológista ao conhecer e valorizar os ritmos biológicos que têm funções eminentemente adaptativas desde os primórdios da humanidade. É evidente que resultados experimentais cronobiológicos obtidos em animais noturnos têm uma analogia inversa aos da pesquisa clínica, pois o Homem tem atividade diurna⁵⁻⁷. A ação dos ritmos circadianos sobre o efeito final dos fármacos será analisada didaticamente a seguir em termos de farmacocinética (ação do organismo sobre a droga) e de farmacodinâmica (efeito da droga sobre o organismo).

Cronofarmacocinética

Antes de atingir a biofase e contactar com receptores, a droga necessita atravessar diversas barreiras orgânicas após a sua absorção e posterior distribuição por via hemodinâmica a todos os tecidos do organismo. Todos os passos cronocinéticos sofrem influência de ritmos cronostésicos estabelecidos harmonicamente há milhões de anos. Como a via parenteral é a mais empregada na anestesiologia, a variação cinética mais pertinente envolve a distribuição aos tecidos, metabolismo hepático e a eliminação final por rins e pulmões. Na Tabela I, estão exemplificadas as mais conhecidas variações circadianas na farmacocinética de drogas de interesse anestesiológico maior: concentração plasmática máxima/mínima, meia-vida de drogas lipossolúveis, já que as hidrossolúveis mostram menor variabilidade cronocinética²⁸. As maiores concentrações plasmáticas de hipnóticos como os barbituratos e

benzodiazepínicos são noturnas, estando pois relacionadas com o aparecimento do sono noturno (vide Tabela I)^{29,30}. Apesar de o álcool proporcionar maior etanolemia pela manhã, o estado de embriaguez é mais facilmente conseguido às 23 h³¹. O bloqueador beta alcança o pico máximo plasmático às 10 h³² coincidindo com o aumento da atividade do simpático no final da manhã¹³. Se o pico do ACTH antecede a aurora, a acrofase do cortisol ocorre às 8 h: a prescrição de corticosteróides neste horário pouco modificará o eixo adrenal-hipotálamo-hipofisário, diminuindo o risco de insuficiência da supra-renal quando da supressão abrupta da terapêutica³³. Como o organismo tem dificuldade de eliminar potássio à noite, a maior hiperkalemia ocorre à meia-noite³⁴, o que se torna relevante na anestesia geral de madrugada, quando se emprega, como relaxante para a entubação, a succinilcolina, principalmente nos queimados cardíacos e portadores de distrofias musculares (maior risco de hiperkalemia)³⁵. Apesar das crises de asma brônquica serem mais frequentes de madrugada, os níveis séricos mais elevados de aminofilina ocorrem às 8 h, o que explica a necessidade de aumento da dose noturna³⁵. Em relação a antibióticos, a maior concentração plasmática de ampicilina e do macrolídeo ocorre na fase matutina, mas com decréscimo noturno^{37,38}. Touitou e col.³⁹ encontraram os níveis mais elevados de proteínas plasmáticas às 16 h no adulto jovem e os menores às 4 h, o que deve influenciar na taxa de fração livre (ativa) de medicamentos de alta ligação protéica como o diazepam, midazolam, bupivacaína e fenilbutazona, entre outros.

Tabela I - Dados cronofarmacocinéticos de fármacos relacionados à anestesia em adultos sincronizados: 1 /2t (meia-vida). C_{máx} (concentração plasmática máxima) e (C_{mín}) mínima.

Droga	Horário da administração	Varição circadiana	Referência
Hexobarbital	2:00 h 18:00h	C _{máx} C _{mín}	Altmayer 1979
Clorazepam	7:00 h 19:00h	1 /2t (3 h) 1/2t (30 h)	Aymnard & Soulirac, 1979
Etanol	7:00h 19:00h	C _{máx} C _{mín}	Reinberg, 1975
Propranolol	10:00h 3:00 h	C _{máx} C _{mín}	Lemmer & Langner, 1985
Cortisona	7:00 h 21:00h	1/2tmáxima 1/2t mínima	Reinberg, 1980
KCI	0:00 h 12:00h	C _{máx} C _{mín}	Moore-Ede, 1978
Aminofilina	7:00h 1:00h	C _{máx} C _{mín}	Kyle, 1978
Ampicilina	11:00h	C _{máx}	Sharma, 1979
Eritromicina	11:30h 20:00 h	C _{máx} C _{mín}	DiSanto, 1975

Em relação à biotransformação, a maior atividade hepática ocorre na atividade de repouso. A meia-vida de eliminação do propranolol mais prolongada de manhã contribui para a sua maior eficiência matutina⁸.

Finalmente, a excreção de drogas que são ácidos e bases fracas pode ser afetada pela flutuação circadiana do pH urinário, uma vez que a forma ionizada é de mais fácil eliminação. Ácidos fracos como fenobarbital, tiopental, ácido acetilsalicílico são mais facilmente eliminados no início da noite, quando a urina é menos ácida, do que de manhã (mais ácida). Ao contrário, na intoxicação por fentanil, morfina, lidocaína e bupivacaína (bases fracas), a excreção urinária estará facilitada pela manhã (urina mais ácida), o que não ocorreria no final da tarde (menor acidez urinária)^{4,7,41}.

Estes dados cronocinéticos falam contra o emprego de dose fixa no transcorrer do dia. Em particular, os medicamentos de liberação regulada (depot) não têm respaldo cronofarmacológico, pois se empregados em dose única semanal para assegurar a aderência (compliance) do paciente à prescrição, não mantêm o nível plasmático estável (steady state)⁵¹. Uma injeção de dexametasona na forma de depósito manterá níveis plasmáticos irregulares e quebrará o feed-back negativo hipofise-adrenal, aumentando o risco de insuficiência supra-renal no término da terapêutica; ao contrário, uma dose matinal do corticosteróide replicará os níveis fisiológicos sem afetar o sistema de retroalimentação, facilitando o “desmame” do esteróide com menor risco de insuficiência da supra-renal^{3,5,33}.

Cronestesia

A cronestesia estuda a variação circadiana da susceptibilidade do objeto biológico em função da variabilidade da biofase. A alteração adaptativa da responsividade a uma droga não está necessariamente atrelada à cronocinética, pois o fármaco pode atingir o órgão-alvo sem prévia distribuição hematogênica como ocorre na instilação brônquica ou na injeção de anestésico na região perineural⁷.

Como a maioria absoluta dos pacientes apresenta hábitos de vida diurnos, a madrugada potencializa as drogas depressoras (anestésico, hipnótico, ansiolítico, hipno-analgésico), pois o seu efeito coincide com aumento da fadiga muscular, diminuição da performance psíquica²⁻⁷, aumento da melatonina¹⁶. O sistema de neurotransmissão também apresenta variações rítmica em diferentes períodos⁹. Durante o dia, os receptores muscarínicos a nível central estão diminuídos em relação à noite em torno de 100%⁴². A nível periférico, os

brônquios são mais sensíveis à acetilcolina e à histamina^{43,44} na madrugada, em função da redução dos níveis séricos de cortisol e da atividade simpática a nível pulmonar, o que justifica o aumento da resistência pulmonar e redução da capacidade vital. Estas modificações cronotésicas explicam o aumento de crises noturnas de asma brônquica⁴⁶. Esta maior sensibilidade histamínica dos brônquios exige maiores cuidados na anestesia da madrugada, sobretudo com drogas potencialmente liberadoras de histamina, como a d-tubocurarina, succinilcolina, tiopental, dextran, cremophor, atracúrio, entre outras³⁵. Também na anestesia do plantão noturno, aumenta o risco de aspiração do conteúdo gástrico na intubação de paciente de estômago cheio: a secreção de HCT e a acidez são maiores à noite do que no período matutino. Por isso, como o risco de lesão alveolar é inversamente proporcional ao pH, justifica-se o uso pré-anestésico de cimetidine para reduzir a secreção gástrica noturna³⁵. Por outro lado, drogas que aumentam a concentração de AMPc (agonista beta adrenérgico, aminofilina) ou que diminuem a concentração do GMPc (atropina, ipatrópio) são fármacos de escolha no controle do espasmo brônquico noturno⁴⁵.

A anestesia para a cirurgia de feocromocitoma no período vespertino deve apresentar as maiores variações nos parâmetros cardiovasculares em função do maior tônus simpático a partir do meio-dia¹³. Já o início da noite seria o horário menos indicado para anestesia em transplante renal: se durante o dia há aumento do volume urinário, inclusive com potencialização de dro-

gas natriuréticas, à noite os rins têm maior dificuldade de eliminar potássio^{34,46}. Outro fator cronotésico importante é o menor risco de hipoglicemia à noite (menor sensibilidade à insulina)⁴⁷. Como a insulina é mais potente pela manhã⁴⁸, deve haver critério na infusão de soluções glicosadas à parturiente durante tocoanalgesia matutina, pois aumenta o risco de hipoglicemia no recém-nato nas primeiras horas de permanência no berçário.

Cronergia

Função direta do estado cronotésico do organismo, a cronergia visa a maximização e otimização do efeito terapêutico juntamente com a minimização da toxicidade do fármaco, haja vista a bioperiodicidade dos órgãos-alvo em torno das 24 h: o organismo essencialmente rítmico exterioriza um conjunto de efeitos circadianos decorrentes da administração de um agente físico ou químico^{31, 5,7}. Efeito máximo, menor toxicidade, retardo de tolerância são mais facilmente controlados utilizando a droga em doses fracionadas em aplicação intermitente, o que não acontece na infusão contínua em dose fixa ou na injeção intramuscular ou subcutânea na forma de depósito (depot).

Um exemplo ilustrativo da interação cronotésia vs. cronergia é o da ritmicidade circadiana da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) em pacientes normotensos e hipertensos, em relação ao efeito cronoterapêutico do bloqueador beta-adrenérgico (vide

Tabela II - Variação de efeito de drogas relacionadas com o ato anestésico em função do ritmo circadiano de pacientes (P) diurnos sincronizados e em roedores (R) noturnos

Droga	Efeito	Indivíduo	Variação cronofarmacológica	Autor
Propranolol	Antiinfarte	P	Maior efeito (manhã)	Koskenvuo, 1987
Ác. Ac. Salicílico	Antiagregante	P	Maior efeito (manhã)	Muller, 1985
Heparina	Anticoagulante	P	Máximo (madrugada)	Decousus, 1985
Insulina	Hipoglicemiante	P	Máximo (manhã)	Gibson, 1975
			Menor (noite)	Schulz, 1983
Oxiprenalina	Broncodilatador	P	Maior (noite)	Gualthier, 1977
Ipatrópio	Broncodilatação	P	Maior (noite)	Reinberg & 1978
				Smolensky, 1983
Cimetidine	Hipocloridria	P	Pico(18 h)	Ireland, 1984
Terfenadine	Antieritema	P	Maior às 7 e 9 h	Reiberg, 1978
Etanol	Embriaguez	P	Maior entre 19 e 23 h	Reinberg, 1975
Bentobarbital	Indução	R	Pico às 11 h	Bruguerolle, 1979
	Anestesia	R	Maior duração às 17 h	Walker, 1974
Halotano	Anestesia	P	Maior entre 0 e 6 h	Fukami, 1970
Pancurônio	Miorrelaxamento	R	Pico às 8 h	Bouyard, 1974
Diazepínico	Amnésia	P	Maior às 12:30 h	Krobhth, 1988
Laudânio (ópio)	Analgesia	P	Maior à noite	Virey, 1814
Dipirona	Analgesia	P	Pico às 15 h	Polmann, 1984
Lidocaína	Anestesia local	P	Maior às 16 h	Reinberg, & Reinberg, 1977
	Convulsão	R	Maior às 21 h	Lutsch, 1967
Bupivacaína	Mortalidade	R	Pico às 20:00 h	Vale, 1986

2)⁵⁰⁻⁵³. Existe um estreito paralelismo nas variações de FC e PA, com maior redução noturna em função do período de sono em pacientes sincronizados⁵⁰. Durante a manhã, inicia-se o aumento do tônus simpático com elevação das catecolaminas criando um estado cronestésico caracterizado por maior tônus alfa-adrenérgico, instabilidade elétrica do coração e aumento da adesividade plaquetar, favorecendo o aparecimento de crises de angina estável, inclusive com possibilidade de evoluir para infarte do miocárdio entre 10 e 11 h da manhã, quando o simpático atinge a sua maior atividade^{13,50-53}. A correspondência cronérgica seria a maior eficácia do bloqueio beta-adrenérgico pela manhã (vide Fig. 3), associado ou não à medicação natriurética ou bloqueadora antagonista de canais lentos de cálcio⁸. Assim, o oxprenolol se mostra mais efetivo na proteção cardiovascular diante da hiperatividade adrenérgica⁵². Este paralelismo demonstra a necessidade de medicação pré-anestésica pesada em pacientes coronariopatas mesmo sob medicação vasodilatadora antes das cirurgias do período matutino. Por outro lado, a diminuição da atividade simpática a noite favorece o aparecimento de bradicardia graves na anestesia inalatória com halotano, sobretudo nos pacientes sob medicação bloqueadora beta-adrenérgica.

Na Tabela II estão relacionadas drogas de uso habitual no ato anestésico que também apresentam variação cronérgica circadiana na relação eficácia/toxicidade. Na terapêutica preventiva do infarte do miocárdio, a associação entre o bloqueador beta e o ácido acetilsalicílico (AAS) como anti-agregante foi mais efetiva de manhã^{13,53}. A heparina em infusão constante por 48 h em paciente com tromboembolismo apresentou variação circadiana na sua atividade farmacológica: maior poder anticoagulante de madrugada e menor pela manhã⁵⁴, o que fala contra o uso de doses fixas de protamina na saída do by pass da cirurgia cardíaca em qualquer horário. Na anestesia de paciente diabético sob medicação hipoglicemiante é conveniente lembrar que a insulina tem maior poder hipoglicemiante de manhã, mas com menor capacidade de redução da curva glicêmica noturna^{47,48}.

Em função da maior reatividade cronestésica brônquica à noite, fármacos que elevam o AMPc como a oxiprenalina^{45,55} ou que diminuem o GMPc, como o brometo de ipatrópio, se constituem em opção terapêutica para alívio da crise asmática noturna⁶. Em relação ao anti-histamínico H₁, o fenotiazínico apresenta maior efeito inibidor da intradermorreação pela histamina às 7 h e às 19 h⁵⁶. A maior secreção do ácido clorídrico à noite explica a maior eficácia noturna do anti-histamínico H₂, inclusive a tomada de ranitidina em dose única às 22 h superou o esquema terapêutico de duas doses/dia⁵⁷.

Assim, o uso pré-anestésico de cimetidina em paciente de estômago cheio ou de prometazina em história de alergia prévia são boas medidas cronofarmacológicas nas anestésias do plantão noturno.

As drogas depressoras são mais ativas na fase de repouso do animal, Fukami e col.⁵⁸ obtiveram um plano anestésico cirúrgico com menor concentração de halotano durante a madrugada. Recentemente, Bélanger e col. (Canadá) demonstraram uma cronohepatotoxicidade do halogenado clorofórmio no rato através do estudo enzimático, em que a alteração hepática era mais grave no início do período de atividade e mais baixa no início do repouso⁵⁹. Reinberg e col.³¹ demonstraram que o Alcool etílico leva mais rapidamente ao estado de embriaguez às 23 h, embora haja maior etanolemia as 7 h; no entanto, a ingestão crônica e habitual de bebida alcoólica no período matutino provoca mais facilmente o aparecimento de lesões orgânicas. Não é por acaso que as festas de abertura dos congressos de Anestesiologia ficam geralmente mais animadas a partir da meia-noite! No rato, a indução com pentobarbital é mais rápida as 11 h⁶⁰, sendo que a maior duração anestésica se verifica na injeção as 6 horas⁶¹. Também, o maior relaxamento com pancurônio é obtido às 8 h (fase de repouso do animal)⁶². No entanto, a atividade amnésica do benzodiazepínico no paciente ocorre ao meio-dia, onde há aumento cronestésico da excitabilidade sináptica do hipocampo (memória)^{63,64}.

Os analgésicos também apresentam cronergia ao longo das 24 horas do dia. Os analgésicos-antipiréticos-antiinflamatórios como o AAS apresentam maior eficácia no final da tarde, possivelmente relacionada com a acrofase da temperatura e com os processos inflamatórios^{3,5,7,65}. Desde 1814 é conhecida a maior vantagem terapêutica da aplicação noturna do opiáceo, pois o paciente é cronestésicamente mais sensível à dor durante a noite¹⁵. Na fase de repouso foi detectada uma diminuição do número de receptores opióides no prosencéfalo de rato e também no sangue humano^{9,96}. Este aumento de receptores opióides durante o dia explica a maior potência analgésica do fentanil pela manhã⁵⁹. Labrecque encontrou variação circadiana da analgesia obtida em pacientes pós-toracotomias após infusão contínua de morfina (2 mg/h): maior eficácia entre 6 e 14 h e menor eficácia entre 14 e 22 horas⁵⁹.

A atividade primária dos analgésicos locais decorre do bloqueio dos canais de sódio na membrana neuronal⁶⁷. Em camundongos, a ação convulsivante da lidocaína é maior as 21 h⁶⁸ e a toxicidade da bupivacaína foi maior às 20 h⁶⁹. Reinberg & Reinberg⁷⁰ demonstraram que a analgesia por anestesia infiltrativa é mais duradoura à tarde, possivelmente relacionada com a maior velocidade de condução nervosa as 16 h⁷¹, pois o blo-

queio anestésico é frequência-dependente⁶⁶.

Em resumo, a bioperiodicidade das funções orgânicas e as evidências cronofarmacológicas falam contra o uso de doses fixas durante o período de 24 horas, simplesmente baseados em cálculo simplista mg/kg de peso. Além disso, a cronofarmacologia alerta para que os cuidados com o paciente sejam redobrados na anestesia no período da madrugada: menor atividade simpática, menor excreção de K⁺, maior fraqueza muscular, maior secreção de HCl no estômago, maior sensibilidade a alérgenos, menor nível sérico de cortisol, diminuição do débito sanguíneo em vários órgãos, além da diminuição da performance psicomotora do anestesiológico! Desta maneira, o atual avanço da pesquisa cronobiológica é de interesse prático cronoanestesiológico e se constitui em mais uma ajuda farmacológica no controle fisiopatológico do paciente, contribuindo para melhorar a qualidade do ato anestésico e assegurar maior segurança no binômio anestesiológico x cirurgião.

Vale N B, Menezes A L, Capriglione M - Cronofarmacologia e a anestesiologia.

Estudos cronofarmacológicos revelam que os processos biológicos rítmicos em torno das 24 horas do dia podem afetar a farmacocinética e farmacodinâmica de várias drogas utilizadas no ato anestésico. Novos conceitos baseados em investigação cronobiológica, tais como cronocinética, cronestesia e

cronergia são discutidos à luz de exemplos ilustrativos numa abordagem cronoanestesiológica. O conhecimento da organização temporal das principais funções orgânicas e de seu ritmo circadiano permite batizar a otimização do efeito dos fármacos e/ou minimizar a sua toxicidade em função da hora de administração e dos relógios endógenos do paciente.

Uniternos: CRONOBIOLOGIA: cronestesia, cronergia, cronofarmacologia, ritmicidade circadiana

Vale N B, Menezes A L, Capriglione M - Cronofarmacologia y anestesiologia.

Estudios cronofarmacológicos revelan que los procesos biológicos rítmicos en torno de las 24 horas del día pueden afectar la farmacocinética y farmacodinámica de varias drogas utilizadas en el acto anestésico. Nuevos conceptos baseados en investigación cronobiológica, tales como cronocinética, cronestesia y cronergia son discutidos a la luz de ejemplos ilustrativos en un abordaje cronoanestesiológico. El conocimiento de la organización temporal de las principales funciones organización temporal de las principales funciones orgánicas y de su ritmo circadiano permite balizar la optimización del efecto de los fármacos y/o minimizar su toxidad en función de la hora de administración y de los relojes endógenos del paciente.

REFERÊNCIAS

1. Aschoff J, Daan S, Gross G A - Vertebrate circadian system. N York Spring Verlag, 1982.
2. Moore-Ede M C, Czeisler C A, Richardson GS - Circadian timekeeping in health and disease. Medical Prog 1983; 309:469-476.
3. Reinberg A, Ghata J - Les rythmes biologiques. Presse Universitaire, Paris, 1957.
4. Luce C G - Biological rhythms in human & animal, Physiology. N York: Dover Pub Inc, 1971.
5. Reinberg A - La chronopharmacologie. La Recherche, 1982; 13:478-489.
6. Reinberg A, Smolensky M H - Introduction to chronobiology. In: A Reinberg M H, Smolensky(eds.). Biological rhythm in medicine: cellular, metabolic physiopathologic and pharmacological aspects. N York: Spring Verlag, 1983.
7. Cipolla-Neto J, Marques N, Menna-Barreto L S - Introdução ao Estudo da Cronobiologia. Ed., Icone, São Paulo, 1988.
8. Lemmer B, Lebreque G - Chronopharmacology and chronotherapeutics: definitions and concepts. Chronobiology Internat, 1987; 4:319-329.
9. Wirz-Justice A - Circadian rhythms in mammalian neurotransmitters receptors. Prog Neurobiol, 1987; 29:219-259.
10. Moore R Y, Elchler V B - Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in rat. Brain Res, 1972; 42:201-206.
11. Stephan F H, Zucker I - Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats eliminated by hypothalamic lesions. Proc Natl Acad Sci USA, 1972; 69:1583-1586.
12. Aschoff J - Zeitgeber der tierischen tagesperiodik. Naturewissenschaften, 1954; 41:49-56.
13. Muller J E, Ludmer P L, Willich S N, Tofler G H, Aylmer G, Klangos I, Stone P H - Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation, 1987; 75:131-138.
14. Moore-Ede M C, Martin C - Physiology of circadian system: predictive versus reactive homeostasis. Am J Physiol 1986; 250 (Regulatory Integrative Comp Physiol 19): R735-752.
15. Virey J J - Ephémérides de la vie humaine ou recherches sur la revolution journalié et les périodicité de ses phénomènes dans la santé et les maladies. Paris, These de la Faculté de Medicine, 1814.
16. Takanashi J S, Zats M - Regulation of circadian rhythmicity. Science, 1982; 21:1104-1111.
17. Turek F W - Pharmacological probes of the mammalian circadian clock use of the phase response curve approach. TIPS revius, 1987; 8:212-217.
18. Czeisler C A, Richardson, G S, Zimmerman J C, Moore-Ede M C, Weitzman E D- Entrainment of human circadian rhythms by light-dark cycles: a reassessment. Photochem Photobiol, 1981; 34:239-247.
19. Reinberg A, Lévi F - L'intolérance au travail de nuit: une origine chronobiologique. La Recherche, 1984; 160:1458-1459.

20. Moore-Ede M C, Richardson G S D - Medical implications of shift-work, *Ann Rev Med* 1985; 36:607-617,
21. Marques N, Marques M D, Halberg F, Sothorn R B - Ambulatory cardiovascular monitoring by an adult man for 16 days after transequatorial-transmeridian flight. In: F Halberg, L Reale, B Tarquini. *Chronobiological approach to Social Medicine*. Instituto Italiano de Medicina Sociale, 1986.
22. Turek PW, Gwinner E - Role of hormones in circadian organization of vertebrate. In: J Aschoff, S Daan G A, Groos (Eds.). *Vertebrate Circadian System*. NYork: Spring Verlag, 1982.
23. Angeli A, Agrimonti F, Bertello P D, Frairia R, Vilolino P L, Barbadoro E, Ceresa F - Circadian patterns of plasma cortisol and testosterone in chronic male alcoholics, *Chronobiologia*, 1982; 9:115-122.
24. Johnson A, Pflug B, Engelmann W, Klemke W - Effect of lithium carbonate on circadian periodicity in humans. *Pharmakopsychitr Neuropsychopharmakol*, 1979; 12:423-425.
25. Taylor W, Hastings J W - Minute long pulses of anisomycin phase-shift the biological clock in *Gonyaulax* by hours. *Naturwissenschaften*, 1982; 69:94-96.
26. Mayer W, Scherer I - Phases shifting effect of caffeine in the circadian rhythm of *Phaseolus coccineus*. *Z Naturforsch*, 1975; 30:855-856.
27. Ehret C F, Potter V R, Debra K W - Chronotropic action of theophiline and of pentobarbital as a circadian zeitgeber in rat. *Science*, 1975; 186:1212-1215.
28. Bélanger P M, Labrecque G, Doré F - Rate limiting steps in the temporal variation in the metabolism of selected drugs. *Int J Chronobiologia*, 1981; 7: 208.
29. Altmayer P, Mayer D, von Mayersbach H, Lucker P, Rindt W, Wetelsberger F - Circadian variation in pharmacokinetics parameters after oral application of hexobarbital. *Chronobiologia*, 1979; 6:73.
30. Aymard N, Soullirac A - Chronobiological changes in pharmacokinetics of dipotassic clorazepate, a benzodiazepine. In: A Reinberg, F Halberg (eds.). *Chronopharmacology*, Oxford: Pergamon Press, 1979.
31. Reinberg A, Clench J, Aymard N, Gaillot M, Bourdon R, Gervais P, Abulker C, Dupont J - Variations circadiennes des effets de l'éthanol et de l'éthanolémie chez l'homme adult sain (étude chronopharmacologique). *J Physiol (Paris)*, 1975; 70:435-456.
32. Lemmner B, Langner B - Orally variations in pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in man. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1985; 329: R60.
33. Reinberg A, Dupont J, Ghata N, Guillemant J, Touitou Y, Dupont W, Lagouey M, Bourgeois P, Briere L, Fraboulet G, Guillet P - Clinical chronopharmacology of ACTH 1-171. Effects of plasma cortisol and urinary 17-hydroxycorticosteroids. *Chronobiologia*, 1980; 7:527-538.
34. Moore-Ede M C, Meguid M M, Fitzpatrick F, Boyden C M, Ball M R -Circadian variation in response to potassium infusion. *Clin Pharmacol Ther*, 1978; 23:218-227.
35. Goudsouzian N, Karamanian A - *Physiology for the anesthesiologist*. Prentice-Hall Intern. London, 1984,
36. Kyle GM, Smolensky M H, Thorne C G, Hsi B, Robinson A, McGovern G P - Circadian rhythm in the pharmacokinetics of the orally administered theophylline, In: M H Smolensky, A Reinberg J P, McGovern (eds.) - *Recent Advances in the Chronobiology of allergy and immunology*. Oxford: Pergamon Press, 1980.
37. Sharma S D, Desphande V A, Samuel M R, Vakil B J - Chronobioavailability of ampicilin. *Chronobiologia*, 1979; 6:156.
38. Di Santo, Chodos D, Halberg F - Chronobioavailability of three erythromycin test preparations assessed by each of four indices: time of peak, peak, nadir and area. *Chronobiologia*, 1975; 2:17 sup.
39. Touitou Y, Touitou C, Bogdan A, Merck H, Reinberg A - Circadian rhythms in total serum protein; observed difference according to aging and mental health. *Chronobiologia*, 1979; 6:164,
40. Radzialowski F M, Bousquet W F - Daily rhythmic variation in hepatic drugs metabolism in rat and mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 163:229-238.
41. Reinberg A, Zaguilla-Mally Z W, Ghata J, Halberg D - Circadian rhythms in duration of salicylate excretion referred to phase of excretory rhythms and routine. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1967; 124:826-832.
42. Perry E K, Perry R H, Tomlinson B E - Circadian variation in cholinergic enzymes and muscarinic receptor binding in human cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 1977; 4:185-189.
43. Reinberg A, Gervais P, Morin P, Abulker C - Rythme circadien humain de la response bronchique à l'acetylcholine. *C R Acad Sci*, 1971; 272:1879-1881.
44. De Vries G, Goei G T, Body-Noord H, Orié N G - Changes during 24-hours in lung function and histamine hyperactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitis patients. *Int Arch Allergy*, 1962; 20:93-101.
45. Titinchi S, Alshama M, Patel K, Kerr K R, Clark B - Circadian variation in number and affinity of beta 2-adrenoceptors in lymphocytes of asthmatic patients. *Clin Sci*, 1984; 86:323-328.
46. Kass D A, Sulzman F M, Fuller C A, Moore-Ede M C - Renal response to central vascular expansion are suppressed at night in conscious primates. *Am J Physiol*, 1980; 81:263-272.
47. Shulz B, Ratzman K P, Albrecht G, Bibergeil H - Diurnal rhythm of insulin sensitivity in subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Exp Endocrinol Ther*, 1983; 81:263-272.
48. Gibson T, Stimmer L, Jarret R J, Rutland P, Shiu M - Diurnal variation in the effects of insulin in blood glucose, plasma non-sterified fatty acids and growth hormone. *Diabetologie*, 1975; 11:83-88.
49. Moore J G, Halberg F - Is there a circadian rhythm of gastric acid secretion and mucosal resistance? *Ann Rev Chronopharmacol*, 1986; 3:403-404.
50. Mancina G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomodossi G, Bertinieri G, Grassi G, Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A - Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive and hypertensive human being. *Cir Res* 1983; 53:96-104.
51. Mattioli G, Cioni G, Andreoli C - Time sequence of anginal pain. *Clin Cardiol*, 1986; 9:165-169.
52. Raftery E B, Miltar-Craig N W, Mann S, Balasubramanian V - Effect of treatment on circadian rhythms of blood pressure. *Biotel Pat Monitor*, 1981; 42: 946-949,
53. Koskenvuo M - Cardiovascular stress and sleep. *Ann Clin Res* 1987; 19:10-113.
54. Decousus HA, Croze M, Lévi FA, Jaubert J G, Perpoint B M, DeBonadonna J F, Reinberg A, Queneau P M - Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. *Brit Med J* 1985; 290:341-344.
55. Gaultier C, Reinberg A, Girardi F - Circadian rhythms in lung resistance and dynamic lung compliance of health children. Effects of 2 bronchodilators. *Resp Physiol* 1977; 31:169-182.
56. Reinberg A, Lévi F, Guillet P, Burke J T, Nicolai A - Chronopharmacological study of anti-histamines in man with special references to terfenadine, *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14:245-252.
57. Ireland C L, Colin-Jon D G, Gear P, Goldin P L, Ramage J K, Williams G, Leicester R J, Smith C L, Ross G, Banforth J, DeGara C J, Gledhill T, Jun R H - Ranitine 150 mg twice daily vs. 300 mg nightly in treatment of duodenal ulcers. *Lancet*, 1984; 11:274-276.
58. Fukami N, Kotani T, Shimoji K, Moriaka T, Isa T - Circadian rhythm and anesthesia. *Jpn J Anesthesiol*, 1970; 19:1235-1240.
59. Reinberg A - Rythmes biologiques et médicaments. *Path Biol* 1988; 36:1093-1098,

60. Bruguerolle B, Valla M, Rakoto J C, Jadot G, Boward P, Reinberg A - Chronopharmacology of pancuronium in the rat. Anesthesia and seasonal influences? In: A Reinberg, F Halberg (eds.). Chronopharmacology. Oxford: Pergamon Press, 1979.
61. Walker C A - Implications of the biological rhythms in brain amine concentration and drug toxicity. In: L E Scheving, F Halberg, J E Pauly (eds.). Chronobiology, Igaku Shoin, Tokyo, 1974.
62. Bouyard P, Bruguerolle B, Jador G, Mesdjian E, Valli M- Mise en évidence d'un rythme nyctémeral dans le phénomène de la curarisation chez le chat. CR Soc Biol 1974; 168:1005-1007.
63. Kroboth P D, Randall B, Smith B, Randall J E -Tolerance to alprazolam after intravenous bolus and continuous infusion: psychomotor and EEG effects. Clin Pharmacol Ther 1988; 43:270-277.
64. Barnes CA, McNaughton B L, Goddard G V, Douglas R M, Adamec R - Circadian rhythm of synaptic excitability in rat and monkey central nervous system. Science, 1976; 197:91-92.
65. Polmann L - Chronobiological considerations of aspirin and indomethacin. Ann Rev Chronobiol 1984; 1:349-352,
66. Laatikainen T, Raisanen I, Tulenheimo A, Salminen K - Plasma beta-endorphin and menstrual cycle. Fert Steril 1985; 44:206-209.
67. Ritchie J M, Greene N M - Local Anesthetics. In: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Co. Illinois, 1985.
68. Lutsch E F, Morris R W - Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride. Science, 1967; 156:100-102.
69. Vale N B, Vale L F B -Vafiação circadiana das atividades convulsivantes e anticonvulsivantes de amidas anestésicas locais. Rev Bras Anest 1986; 36: 352-362.
70. Reinberg A, Reinberg M A - Circadian changes of the duration of action of local anesthetics agents. Naunyn Schmiedeberg's. Arch Pharmacol, 1977; 297:149-152.
71. Montagna P, Liguori R, Zappla M - Diurnal fluctuation of human nerve conduction velocity. Acta Neurol Scand 1985; 71:249-251,