

FREDERICO TEIXEIRA

HAVERÁ UM HORÁRIO ÓPTIMO
PARA ADMINISTRAR OS MEDICAMENTOS?

SEPARATA DA
"ACTA REUMATOLÓGICA PORTUGUESA" — VOLUME XIII — TOMO 2
LISBOA 1988

Haverá um Horário Ótimo para Administrar os Medicamentos?***

FREDERICO TEIXEIRA*

Para que um fármaco actue é necessário que, para além da sua actividade intrínseca, ele chegue ao seu local de acção, aí chegue em concentração suficiente e aí permaneça em concentração eficaz durante um certo tempo.

Mas para que um fármaco tenha utilidade terapêutica isso não basta. É pelo menos também necessário que ele actue no que se pretende sem significativos efeitos secundários e com nulos ou mínimos efeitos tóxicos, isto é, que seja activo e que seja seguro.

Diz-se que a resposta aos fármacos, mesmo quando eficazes e seguros, é muito variável de individuo para individuo e que é necessário atender às diferenças individuais de raça, idade, sexo, estado funcional ou orgânico de cada um.

Hoje, todavia, estes conceitos já não bastam e outros têm vindo a merecer o interesse dos farmacologistas nos últimos 20 anos — nomeadamente o da variabilidade num mesmo individuo, consoante a hora ou dia em que se administram os fármacos: quer na variabilidade das respostas obtidas ou nas perturbações induzidas num mesmo individuo, quer na variabilidade das alterações dos parâmetros farmacocinéticos que normalmente são atribuídos a esse mesmo fármaco. Tal variabilidade ao longo das horas dos dias do ano existe porque o Homem (aliás, como todo o ser vivo) vive condicionado por uma série de ritmos fisiológicos modulados por diversos factores endógenos (sistema hipotálamo-hipofisário-hormonal, sistema neurovegetativo, etc.) e até exógenos (luz, calor, estação do ano, etc.). São bem conhecidos o ritmo mensal da mulher (tanto em termos de oscilações hormonais, como de oscilação de temperaturas), ou os ritmos circadianos do sono/vigília, da pressão arterial, de frequência cardíaca, das temperaturas corporais, da secreção gástrica, das secreções hormonais (p. ex. do cortisol plasmático). Por outro lado, há também ritmos circadianos ou anuais de agravamento ou acalmia de diversas situações patológicas. Basta citar a periodicidade da psoríase e de certas afecções de base imunológica (asma brônquica, por exemplo); é também hoje unanimemente aceite a existência de ritmos na manifestação de diversos tipos de reumatismos (e não apenas a artrite reumatóide).

Ora, os medicamentos administrados a um mesmo individuo podem induzir modificações dos seus ritmos biológicos: da sua média, da sua amplitude, da sua acrofase, do seu período. Mais, induzem tais modificações se administrados a certas horas mas não a outras.

Por sua vez, os ritmos biológicos (pelas influências sobre as funções metabólicas, a função renal, o volume de plasma, o nível proteico sanguíneo, sensibilidade tecidual, etc.) podem modificar a susceptibilidade dos tecidos ou órgãos — *cronestesia* —, os efeitos — *cronergia* — ou a cinética — *cronocinética* — dos fármacos.

* Professor Catedrático de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Coimbra.

** Este texto serviu de base a intervenção havida no Simpósio Rantudil 90 Retard (Lisboa e Porto, 9 e 10 de Dezembro de 1987).

Por isso, se começa a desenvolver um novo ramo de farmacologia — a *Cronofarmacologia* ou, talvez melhor, a *Cronoterapia*. E, por isso, também hoje quando se fala em regime posológico se fala também de “otimização clínica”, isto é, o processo de administrar o fármaco de modo a que se obtenham tanto quanto possível todos os seus efeitos benéficos, reduzindo tanto quanto possível os seus efeitos secundários (Blum, 1984; Benoit, 1985; Touitou, 1985; Reinberg, 1985; Gervais e Reinberg, 1986). Para isso, hoje não bastam os clássicos conhecimentos de farmacodinamia ou de farmacocinética. Em cada caso há que se decidir sobre a dose, mas também sobre a frequência e/ou o melhor horário de administração.

Apenas alguns exemplos, sem outras considerações senão as absolutamente indispensáveis:

1 — A propósito do horário de administração:

— Os anti-histamínicos (tais como a ciproheptadina e a terfenadina) exercem um efeito 2 vezes maior se injectados às 7 h do que se injectados às 19 h (Blum, 1984).

— A anestesia local pela lidocaína é 2 a 3 vezes mais longa se feita às 15 h do que se praticada às 7 h ou às 20 h (Blum, 1984).

— 2.500 U.I. de HCG aplicadas em injeção intramuscular única às 20 h estimulam a secreção de testosterona, mas são ineficazes se administradas às 7 h (Blum, 1984).

— A reacção à tuberculina (aos derivados proteicos purificados da tuberculina) é maior testada às 7 h do que às 22 h (Cove-Smith e col. 1978).

— Pela manhã, mesmo com doses mais elevadas de insulina é por vezes difícil trazer as taxas de glicemia para valores normais, enquanto ao fim da tarde se torna necessário reduzir aquelas doses de insulina pois a resposta é então mais intensa (Lestradet, 1985).

— Os corticosteróides administrados à noite poderão ter actividade anti-inflamatória imediata para resolver uma situação de dor nocturna ou de rigidez matinal, mas levam a acentuada depressão suprarrenal (Angeli e col., 1978; Knapp e col., 1981; McAllister e col., 1981; Blum, 1984; Reinberg, 1985; Gervais e Reinberg, 1986). Tal depressão é menor se administrados de manhã; no indivíduo normal, a Dexametasona administrada às 8 h leva à depressão suprarrenal durante 10 horas; se administrada às 24 h tal depressão dura pelo menos 24 horas (Nichols e col., 1965).

Como imunossupressora, a metilprednisolona é activa se administrada às 10 horas, ineficaz se administrada às 22 horas (Kabler e col., 1978; Pownall e Knapp, 1979).

Na prática, pois, os corticosteróides serão mais eficazes e mais seguros se administrados em doses mais baixas e às 8 h da manhã.

— Com a indometacina atingem-se níveis plasmáticos mais altos se administrada pela manhã (Clench e col., 1981; Famaey, 1985), sendo também então mais intensos quase todos os seus efeitos, inclusive alguns dos efeitos secundários (Clench e col., 1981). Em experiências realizadas no animal, Kowank e col. (1981) encontraram uma redução do edema experimental em 39.7% quando a indometacina (3 mg/Kg) era administrada às 8 horas, sendo esta dose ineficaz se aplicada às 20 horas. Labrecque e col. (1979) [cit. in Clench e col., 1981], encontraram uma

maior protecção contra o edema induzido pela carragenina quando a indometacina era administrada às 8 h (mesmo com doses menores) que quando administradas às 14 h ou às 20 h (em ratos sincronizados para L (das 7 às 19 h) D (das 19 h às 7 h))¹

Conciliando os períodos de maior intensidade dos efeitos secundários com os períodos de maior intensidade de sintomas, poderão individualizar-se os melhores horários de administração. Desse modo, diz Laporte (1984) que se poderá aumentar a eficácia da indometacina em cerca de 50%, reduzindo os seus efeitos secundários de pelo menos 10%.

O mesmo parece acontecer com diversos outros A.I.N.E.: v.g., salicilatos (Markiewics e col., 1979), flurbiprofeno (Chalmers e col., 1977).

2—A propósito do número de administrações diárias:

— Os antibióticos sempre foram administrados tendo particular atenção à manutenção plasmática das chamadas concentrações mínimas inibitórias ou bactericidas. Hoje tal conceito tem vindo a modificar-se para alguns antibióticos e em relação a certas estirpes bacterianas, à medida que se vai conhecendo melhor aquilo a que se chama o “efeito pós-antibiótico” — isto é, a supressão do crescimento bacteriano que persiste após diminuição das C.I.M. ou até desaparecimento plasmático do antibiótico, supressão que parece ser máxima quando a exposição se faz durante pelo menos 2 horas com níveis de antibacteriano 5 a 10 vezes a C.I.M. (Craig e Vogelman, 1987).

Por exemplo, nessas condições, isso acontece com os inibidores da síntese proteica e dos ácidos nucleicos (fenicóis, tetraciclina, aminoglicosídeos, rifampicina, quinolonas fluoradas) que induzem efeito pós-antibiótico prolongado (de 2 a 6 horas) quer em cocos Gram+ quer em bacilos Gram—, dentro do respectivo espectro de acção. Já os antibióticos que actuam na parede celular (penicilinas, cefalosporinas, monobactams, vancomicina) e o trimetoprim induzem um efeito de cerca de 2 horas mas apenas nos cocos Gram+ (excepto no estafilococo em que chega a ser de 3 a 7 horas); tal efeito não existe ou não é significativo nos bacilos Gram— (Craig e Vogelman, 1987).

Outro exemplo, os antituberculosos podem induzir efeito pós-antibiótico de vários dias (Beggs e Jenne, 1969).

Seja qual for a explicação para tal fenómeno — e tem-se eventado que isso se deverá à persistência do fármaco no local bacteriano de acção e/ou indução de lesões não imediatamente letais (com a eritromicina, as tetraciclina e o cloranfenicol, tal efeito representará o tempo “esquecido” intracelularmente até atingir o ribossoma e o tempo de recuperação dos sistemas enzimáticos bloqueados; com os aminoglicosídeos representaria aquela acumulação intracelular e o tempo de latência de manifestação dos efeitos não imediatamente letais; com as betalactaminas, o efeito imediato de lesão da parede celular e o outro, mais lento em manifestar-se, de ligação às PBP.) — a verdade é que do seu conhecimento se pôde passar à utilização de doses mais elevadas administradas mais espaçadamente, em toma única diária ou até, como acontece na terapêutica intermitente da tuberculose, em toma única 2 vezes por semana. E tudo isso com igual eficácia, menor toxicidade e menores custos.

¹ Codificação internacional para o ritmo circadiano: L=linha; D=escuridão.

— Algo de semelhante se tem vindo a passar com outros fármacos: com os bloqueadores adrenérgicos beta e a sua utilização terapêutica da hipertensão (van de Brink e col., 1980) os anti-histamínicos H₂ no tratamento da úlcera péptica (Farley e col., 1985), etc.

E também com os anti-inflamatórios esteróides e não esteróides, podendo hoje dizer-se que não há uma correlação perfeita entre os níveis plasmáticos do fármaco e o seu efeito biológico.

Em relação aos corticosteróides, tal facto foi bem demonstrado por Dougherty e col. (1958): após o desaparecimento da cortisona da circulação sanguínea permanecia o efeito anti-inflamatório durante 24-36 horas; a cortisona tenderia a ser concentrada no tecido inflamado dentro e/ou à superfície dos fibroblastos, ligada e/ou à lipomodulina ou à lipocortina, por períodos tão longos como 24 horas depois da injeção i.v. de hidrocortisona.

Hoje está perfeitamente aceite a diferença entre a semivida plasmática e a semivida biológica para os corticosteróides (Quadro I), assim como a preferência pela dose única matinal e a possibilidade de utilização de tratamentos em regime intermitente.

Quadro I. Classificação dos corticosteróides consoante a sua vida média

Corticosteróides		t _{1/2} plasmática	t _{1/2} biológica
Acção curta	Hidrocortisona	90-180 m	< 36 h
	Prednisona Prednisolona		
Acção intermédia	Triancinolona	200-300 m	36-48 h
	Parametasona		
Acção longa	Dexametasona	> 300 m	> 48 h
	Betametasona		

Em relação aos A.I.N.E., estes começaram a ser utilizados de modo repartido 3 ou várias vezes por dia; com a introdução do naproxeno (com uma t_{1/2} = 13 h) introduziu-se o esquema de 2 vezes por dia; com a chegada do piroxicam t_{1/2} = 40 h lançou-se o esquema de 1 vez por dia. Sempre correlacionando a eficácia do A.I.N.E. com a sua farmacocinética.

Hoje sabe-se que é um erro assumir que a escolha da frequência de administração se avalia pela vida média plasmática.

Hoje compostos de vida curta (t_{1/2} plasmática = 2-4 h) são administrados 2 vezes por dia: indoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenac, indometacina (forma retard), acemetacina (forma retard) ou apenas uma vez por dia: indometacina (forma retard), proglumetacina, acemetacina (forma retard) — com a mesma ou até maior eficácia [2×100 mg de flurbiprofeno foram mais efectivas que 4×50 mg — (Kowanko e col., 1981)] e com muito menores efeitos secundários (Knapp e col., 1981; Hart e Huskisson, 1984).

Está já aceite que, para a quase totalidade dos AINE (talvez apenas com a excepção dos salicilatos — (Famaey, 1985), a duração do efeito se estende mais do que o esperado da sua farmacocinética plasmática (Kowanko e col., 1981). Se tal se deve à manutenção de níveis tecidulares (na membrana sinovial ou no líquido sino-

vial), à persistência do efeito por outros mecanismos de acção envolvidos, ou a níveis sanguíneos úteis mesmo em valores mais baixos dos que são geralmente tidos como biologicamente activos, é ainda um problema em estudo.

Parece importante o pico sinovial atingido, pico que ocorre sempre mais tarde que o pico plasmático e que poderá ser dependente deste pico máximo plasmático mas também da manutenção de concentrações plasmáticas médias estáveis, concentrações plasmáticas que terão sempre de ser consideradas em função da percentagem de fármaco na forma livre (e será de lembrar que para a quase totalidade dos A.I.N.E. a percentagem de forma conjugada com as proteínas plasmáticas é de 90 a 99% — Teixeira, 1984).

Por outro lado, depois, a vida média do fármaco no fluido sinovial e em regra maior do que a vida média plasmática — quer pela dificuldade de difusão para o plasma quer pela reduzida ou nula metabolização a esse nível. Assim, é de 3.8 h mas a vida média sinovial é de 5 horas (Chalmers e col., 1977, cit. in Kowanko e col., 1981). A acetmetacina, alcançada a fase de equilíbrio, atinge concentrações no líquido sinovial e na membrana sinovial respectivamente 4 e 2 vezes superiores às plasmáticas (Kohler e col., 1981).

Parece também importante considerar a possibilidade dos diversos A.I.N.E. actuarem por um ou mais mecanismos, não de modo simultâneo mas sequencial, nos processos inflamatórios por sua vez complexos (Teixeira, 1987).

Como diziam Hart e Huskisson, em 1984, há que evitar a tendência de tudo interpretar à sua maneira: os farmacologistas, concentrando-se nas prostaglandinas e leucotrienos; os biólogos, nos macrófagos e nas enzimas lisossómicas; os imunologistas, nos linfócitos, na actividade de complemento e nas substâncias histamínoídes; os bioquímicos nos radicais livres.

Estes mesmos problemas, a concentração plasmática e a concentração no foco inflamatório ou doloroso, levantam ainda outra questão, ainda hoje muito controversa: a do horário de administração dos A.I.N.E.

O predomínio de intensidade de sintomatologia clínica induz o reumatologista a aceitar como lógicas e sem discussão estas regras (Lévi e col., 1985):

— Reumatismos inflamatórios, com recrudescência de sintomatologia durante a noite e pela manhã, rigidez matinal, etc. — administração do A.I.N.E. à noite ou, se em 2 tomas diárias, uma dose maior à noite e uma dose menor de manhã;

— Reumatismos degenerativos, com sintomatologia que se vai agravando ao longo do dia — administração do A.I.N.E. pela manhã.

Tais regras, porém, pelas razões que atrás se expuseram, já não são aceites para os corticosteróides. Para os A.I.N.E., embora ainda aceitáveis em tratamentos de curta duração ou para evitar os efeitos secundários centrais, começam a ser contestadas quando em tratamentos prolongados:

a) Pelas razões no início referidas em relação com a respectiva cronergia e cronocinética;

b) Porque em terapêutica crónica há que considerar também o chamado “estado de equilíbrio” farmacocinético e biológico — estado que só se atinge ao fim de algum tempo (até dias) de tratamento: Bollet (1982) diz que em regra esse estado de equilíbrio só se atinge ao fim de 4 semividas, mas, por exemplo em relação à acetmetacina, tal só se estabelece ao fim de 7 dias de tratamento (Dell e col., 1985).

Em conclusão, mais do que regras fixas para estabelecer o horário e a frequência de administração dos medicamentos, são noções gerais que devem ter-se presentes, muito particularmente em reumatologia. Noções de cronologia biopatológica das afecções em causa, de cronergia e de cronocinética dos medicamentos. Todas elas, porém, subordinadas a um outro princípio geral: o da individualização terapêutica, procurando o regime mais eficaz com o mínimo de efeitos secundários e a maior aderência por parte do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Angeli, A., Frajria, R., de Paoli, R., Fonzo, D., Ceresa, F. — Diurnal variation of prednisolone binding to serum corticosteroid-binding globulin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 23 (1): 47-53 (1978).
- Balant, L., Dayer, P. — Pharmacocinétique et ajustement des posologies. *Sem. Hôp. Paris*, 62 (25): 1889-1912 (1986).
- Benhamou, L. — Sulindac: De la prise biquotidienne à la prise unquotidienne. *Sem. Hôp. Paris*, 62 (25): 1949-1953 (1986).
- Benoit, O. — Somneil et rythmes circadiens. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2975-2977 (1985).
- Blum, J-P. — Rythme biologiques: du concept à la pratique. *La Vie Medicale*, 11/12: 435-446 (1984).
- Bruguerolle, B. — Influence de l'heure d'administration d'un médicament sur sa pharmacocinétique. *Thérapie*, 38: 223-235 (1983).
- Bruguerolle, B. — Modifications de la pharmacocinétique des médicaments au cours du cycle menstruel. *Thérapie*, 41: 11-17 (1986).
- Clench, J. Reinberg, A., Dziewanowska, Z., Ghata, J., Smolensky, M. — Variation circadiennes de la biodisponibilité et des effets de l'indométacine chez des sujets sains. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 20: 359-369 (1981).
- Cove-Smith, J.R., Kabler, P., Powall, R., Krapp, M.S. — Circadian variation in an immune response in man. *Br. Med. J.*, 2: 253-254 (1978).
- Craig, W.A., Vogelmann, B. — The postantibiotic effect. *JAMA*, 106 (6): 900-902 (1987).
- Dell, H.-D., Beckermann, B., Doersine, M., Fisher, W., Kamp, R., Weber, J., Shierstedt, D. — Retardeffekt von Acemetacin aus einer handelsüblichen Zubereitung — Humankinetik nach Einzel- und Mehrfachapplikation. *Arznein-Forsch./Drug Res.*, 36 (1): 1-15 (1986).
- Dougherty, T.F., Brown, H.E., Berliner, D.L. — Metabolism of hydrocortisone during inflammation. *Endocrinology*, 62: 455-462 (1958).
- Dubois, E.L., Adler, D.C. — Single-daily dose oral administration of corticosteroids in rheumatic disorders: an analysis of its advantages, efficacy, and side effects. *Current Ther. Res.*, 5 (2): 43-56 (1963).
- Famrey, J.P. — Correlation plasma levels of NSAID and Therapeutic response. *Clin. Rheumatol.*, 4 (2): 124-132 (1985).
- Farley, A., Lévesque, D., Paró, P., Thomson, A.B.R., Sherbaniuk, R., Archambault, A., Mahoney, K. — A comparative trial of ranitidine 300mg at night with ranitidine 150mg twice daily in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Amer. J. Gastroent.*, 80 (9): 665-668 (1985).
- Gervais, P., Reinberg, A. — Chronobiologie du praticien: Derniers progrès dans la chronothérapie de l'asthme. *Sem. Hôp. Paris*, 62 (35-36): 2875-2877 (1986).
- Hart, F.D., Huskisson, E.C. — Non-Steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs*, 27: 232-255 (1984).
- Kabler, T.A., Knapp, M.S., Powall, R. — The effects of corticosteroids given at various clock times on cell-mediated immunity to oxazolone. *Br. J. Pharmacol.*, 64: 427-P (1978).
- Kapusnik, J.E., Sande, M.A. — Challenging conventional aminoglycoside dosing regimens. *Amer. J. Med.*, 80 (Suppl/6 B): 179-181 (1986).
- Knapp, M.S., Powall, R., Kowanko, I., Swannell, A.M.J. — A best time of day for the administration of drugs? *Scand. J. Rheumatol., Suppl.* 39: 33-35 (1981).
- Kohler, G., Dell, H.-D., Kamp, R. — Gewebekonzentrationen nichtsteroidaler Entzündungshemmer bei Patienten mit chronischer Polyarthrit. *Z. Rheumatol.*, 40: 97-99 (1981).

- Kowanko, I.C., Pownall, R., Knapp, M.S., Swannell, A.J., Mahoney, P.G.C. — Circadian variations in the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and the therapeutic effectiveness of flurbiprofen at different times of day. *Br. J. Clin. Pharmac.* 11: 477-484 (1981).
- Laporte, B. — Chronobiologie et traitement des pathologies inflammatoires chroniques. *La Vie Medicale*, 11/12: 444 (1984).
- Lestradet, H. — Diabète sucré et rythmes circadiens. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2989-2992 (1985).
- Lévi, F., Louarn, C., Reinberg, A. — Timing optimizes sustained-release indomethacin treatment, of osteoarthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37: 77-84 (1985).
- Markiewicz, A., Semenovic, K. — Time dependent changes in the pharmacokinetics of aspirin. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 17: 409-411 (1979).
- McAllister, W.A.C., Mitchell, D.M., Collins, J.V. — Prednisolone pharmacokinetics compared between night and day in asthmatic and normal subjects. *Br. J. Clin. Pharmac.*, 11: 303-304 (1981).
- Pownall, R., Kaapp, M.S. — A circadian study of corticosteroid suppression of delayed hypersensitivity. *Int. J. Immunopharmac.*, 1: 293-298 (1979).
- Reinberg, A. — Chronobiologie et chronopharmacologie clinique. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2987-2988 (1985).
- Teixeira, F. — Princípios gerais que devem regulamentar o uso dos A.I.N.E. *Arq. Reumatol.*, 6: 7-20 (1984).
- Teixeira, F. — O modo de acção dos A.I.N.E.: aspectos actuais. *Acta Reuma. Port.*, XII (4-Supl.): 15-30 (1987).
- Touitou, Y. — Les rythmes biologiques chez le vieillard. *Sem. Hôp. Paris*, 61 (43): 2979-2986 (1985).
- Van den Brink, G., Boer, P., van Asten, P., Mees, E.J.D., Geyskes, G.G. — One and three doses of propranolol a day in hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27 (1): 9-15 (1980).

