



1

## PLANO DE AULA

- Ritmicidade biológica
  - Relógios biológicos
  - Marcadores moleculares
- Ritmicidade dos processos fisiológicos
- Cronofarmacologia
- Cronoterapêutica
  - Exemplos

2

## CONCEITOS IMPORTANTES:

- **Cronobiologia:** ciência que estuda os relógios biológicos e seus ritmos
- **Ritmo:** Evento recorrente que é caracterizado por período, frequência, amplitude, e fase.
- **Período:** tempo necessário para completar um ciclo do ritmo em questão.
- **Frequência:** número de ciclos/tempo.
- **Amplitude:** Quantidade de variação sobre um valor médio.

3

## RITMOS BIOLÓGICOS

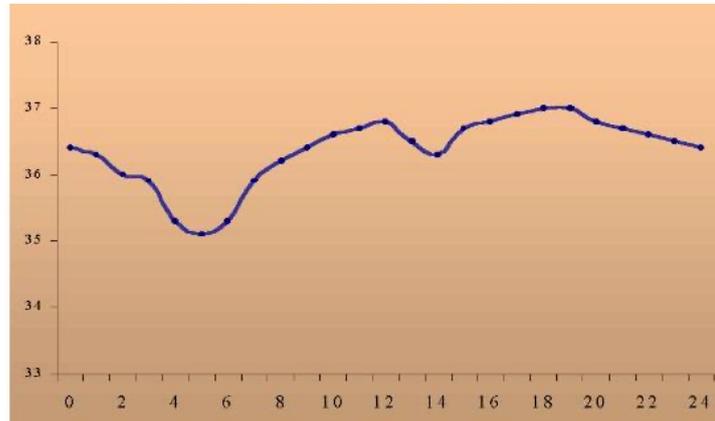
### Ciclo vigília-sono



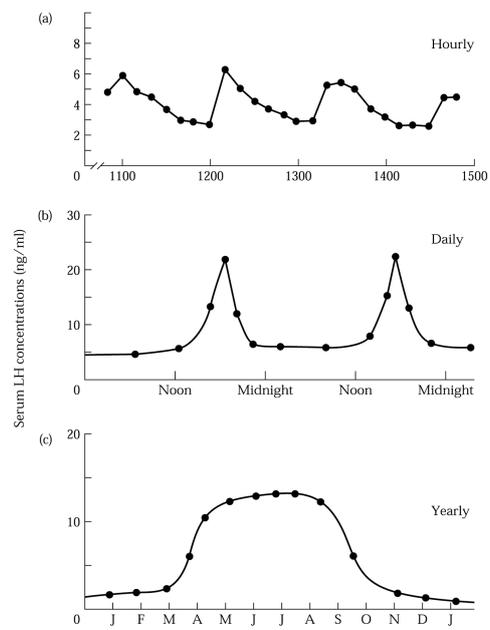
4

# RITMOS BIOLÓGICOS

## Temperatura corpórea



5



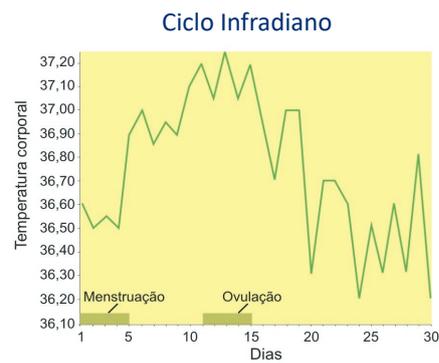
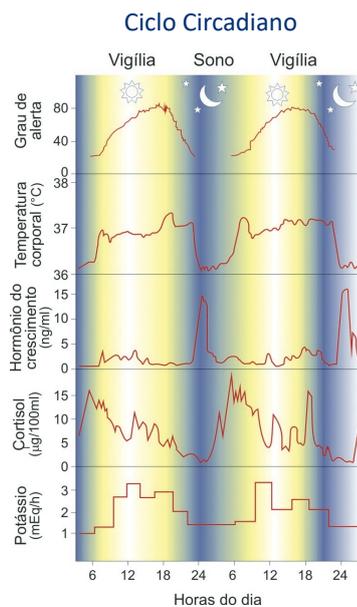
6

## RITMOS BIOLÓGICOS

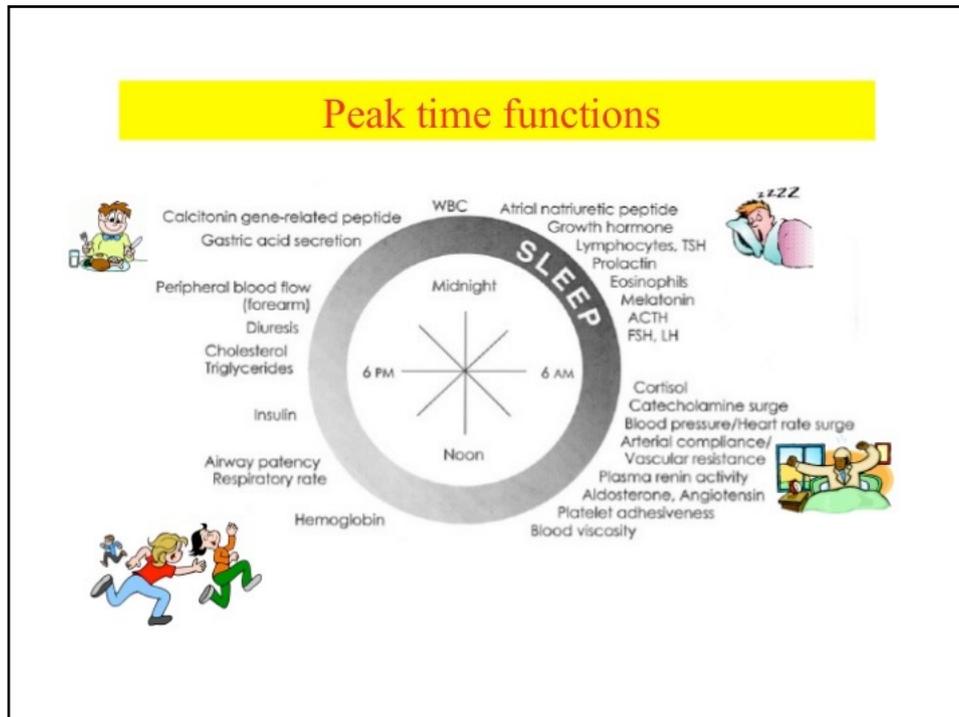
- Circadianos – período de aproximadamente 24 horas
  - GH
- Infradianos – período > 28 horas
  - Ciclo menstrual
- Ultradianos – período < 20 horas
  - Secreção hormonal

7

## RITMOS BIOLÓGICOS



8



9

**RITMOS TEM CARÁCTER  
ENDÓGENO OU EXÓGENO???**

10

# HISTÓRICO

## Influência ambiental nos ritmos biológicos



Observadores dos ritmos da natureza

11

# HISTÓRICO



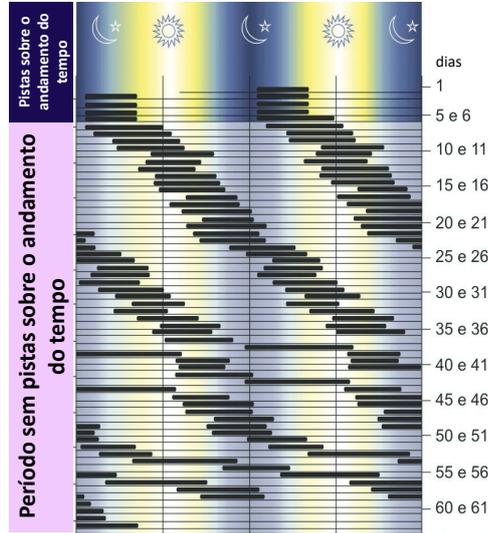
Credit: National Library of Medicine



Jean-Jaques de Marian – sec. XVIII  
Experimentos com *Mimosa pudica*

12

# O RELÓGIO BIOLÓGICO GERA UMA OSCILAÇÃO NATURAL EM HUMANOS

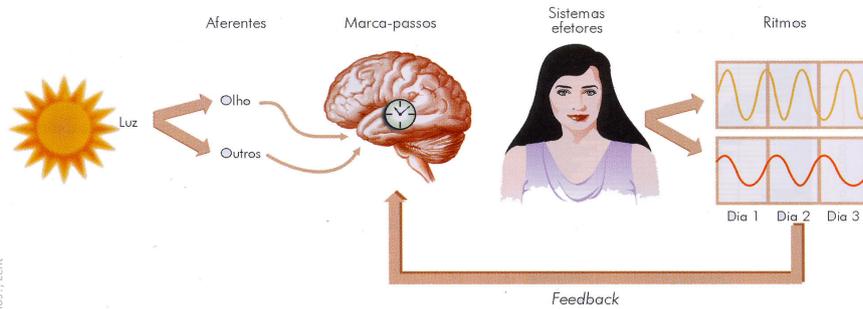


Experimento: indivíduo confinado no escuro durante meses.

Cem bilhões de neurônios?, Lent

13

# PAPEL SINCRONIZADOR DO AMBIENTE



Cem bilhões de neurônios?, Lent

14

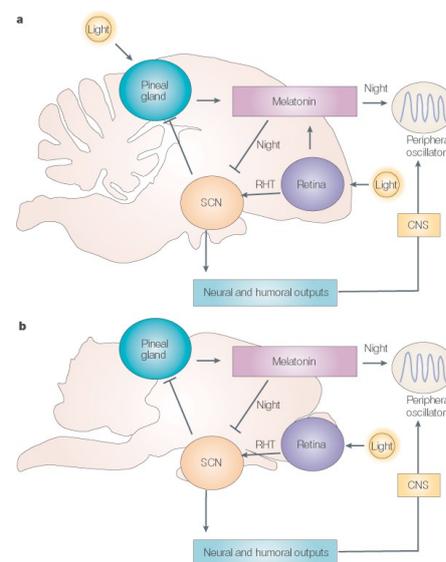
## RELÓGIOS BIOLÓGICOS - FUNÇÃO:

- Sincronizar a atividade dos animais com as variações do meio (incluindo fatores sociais)
  - Preparo para eventos previsíveis (inverno, noite)
- Sincronizar os processos fisiológicos e bioquímicos nos animais
  - Otimização do funcionamento
- Sincronizadores – Zeitgebers

15

## PRINCIPAIS RELÓGIOS:

- Olhos dos anfíbios
- Glândula pineal em peixes, répteis e aves
- Núcleo supraquiasmático em mamíferos



Copyright © 2005 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Genetics

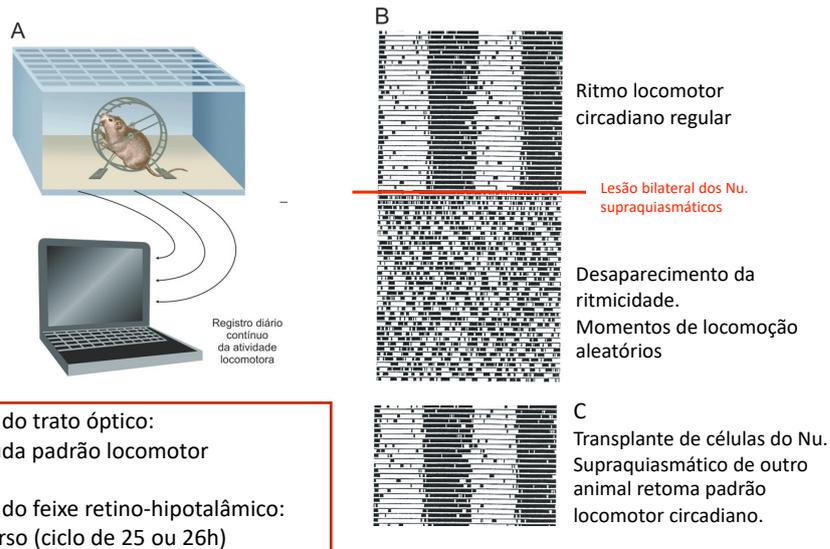
16

## RELÓGIO HIPOTALÂMICO:

- Núcleo supraquiasmático
- Aferências do sistema visual – via retina hipotalâmica e núcleo geniculado lateral
- Eferências
  - Outros núcleos do hipotálamo – funções viscerais
  - Prosencéfalo basal e Tálamo – comportamentos motivados

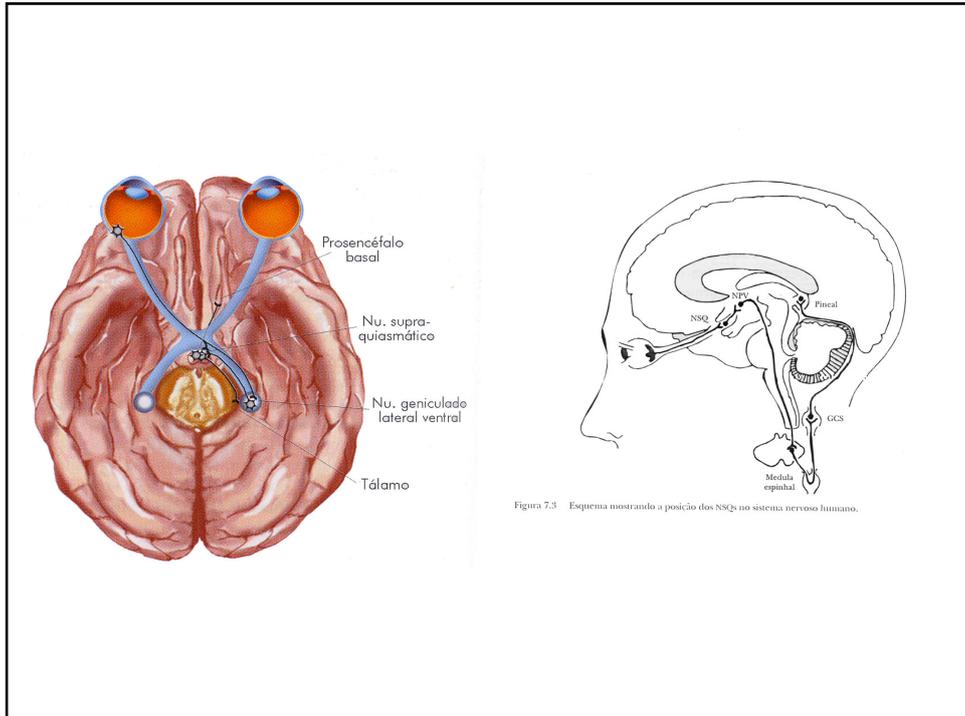
17

## PAPEL DO NÚCLEO SUPRAQUIAMÁTICO

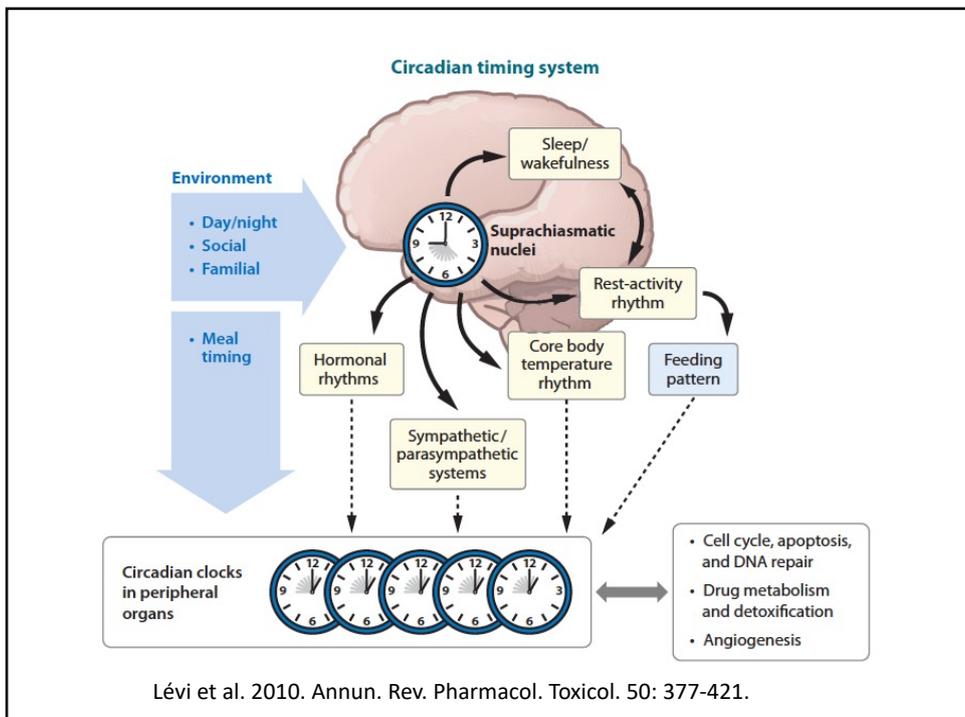


Cem bilhões de neurônios, Lent

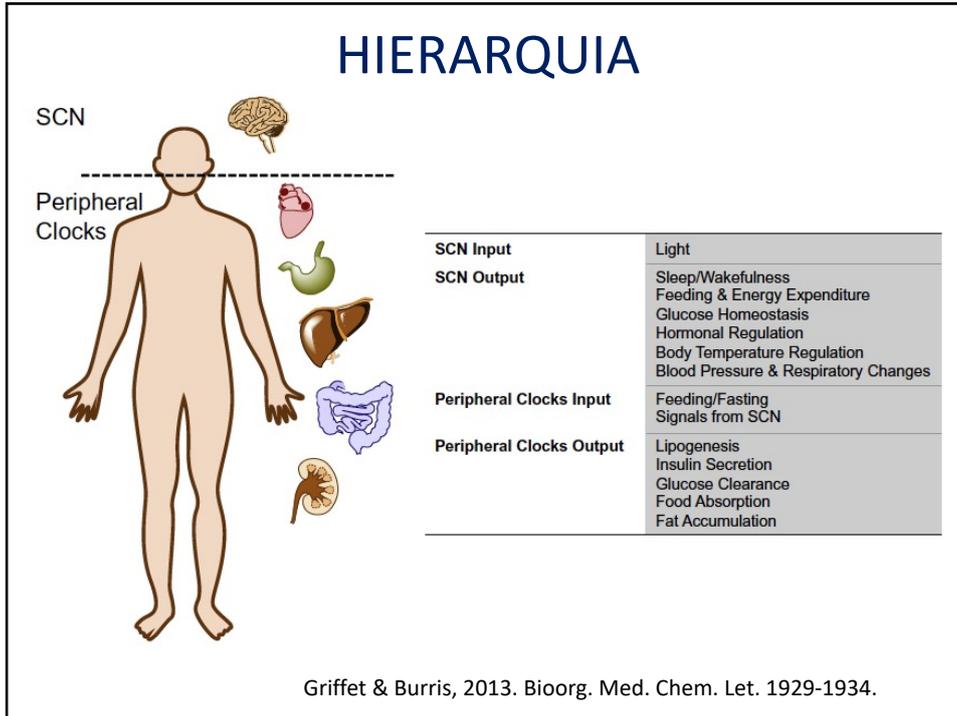
18



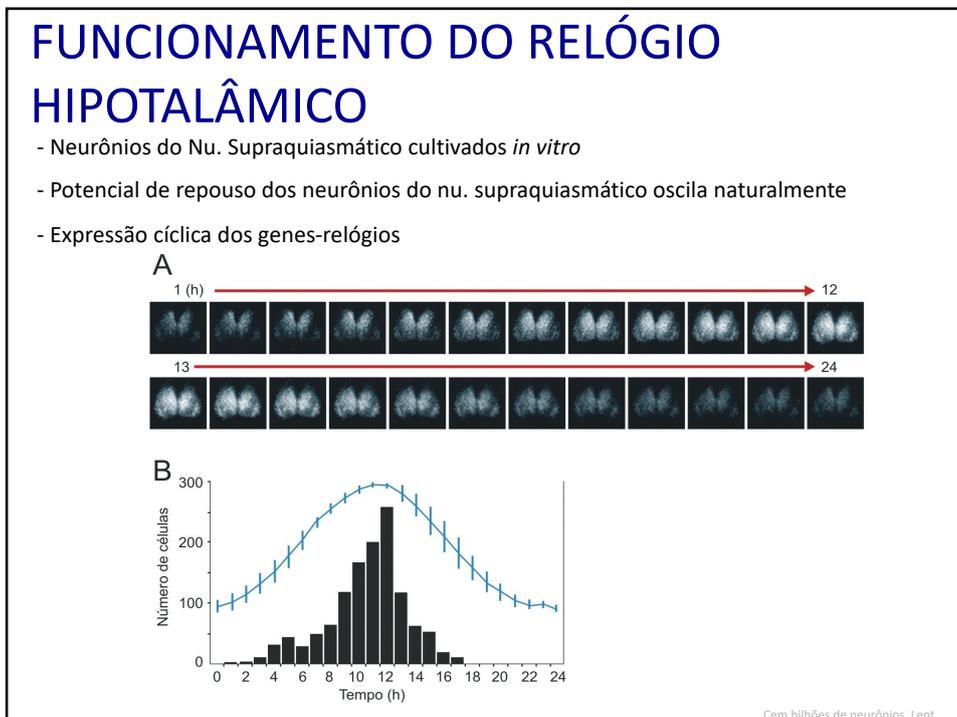
19



20



21



22

**CIÊNCIA**

Relógio biológico rende Nobel de Medicina a três americanos

Os pesquisadores foram reconhecidos por suas "descobertas dos mecanismos moleculares que controlam o ritmo circadiano" - conhecido como relógio biológico



Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young foram os ganhadores do prêmio Nobel de Medicina 2017 (Nobel Prize/Divulgação)

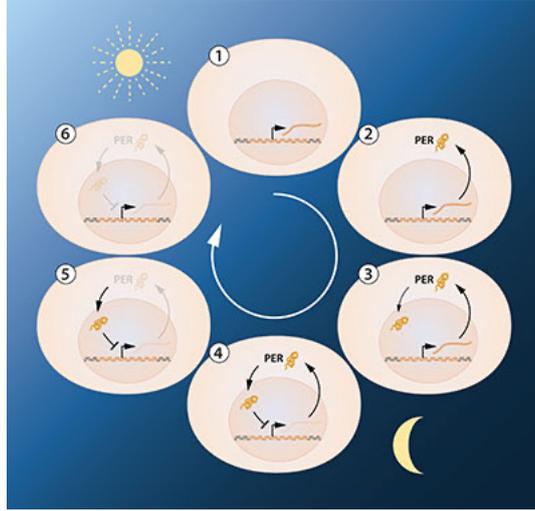
23

## Nobel Lectures:

- **The Little Flies: Multifaceted Basic Research Coming Out Better than Intended**  
– Jeffrey C. Hall
- **The Circadian Clock, Transcriptional Feedback and the Regulation of Gene Expression**  
– Michael Rosbash
- **Time Travels: A 40 Year Journey from Drosophila's Clock Mutants to Human Circadian Disorders**  
– Michael W. Young

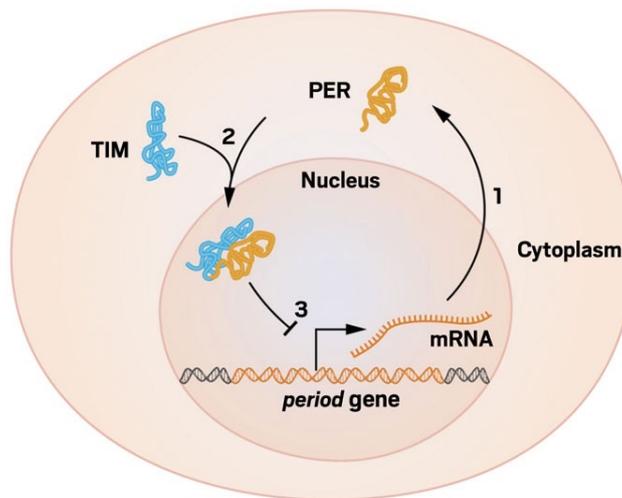
24

## RITMICIDADE DO GENE PERIOD

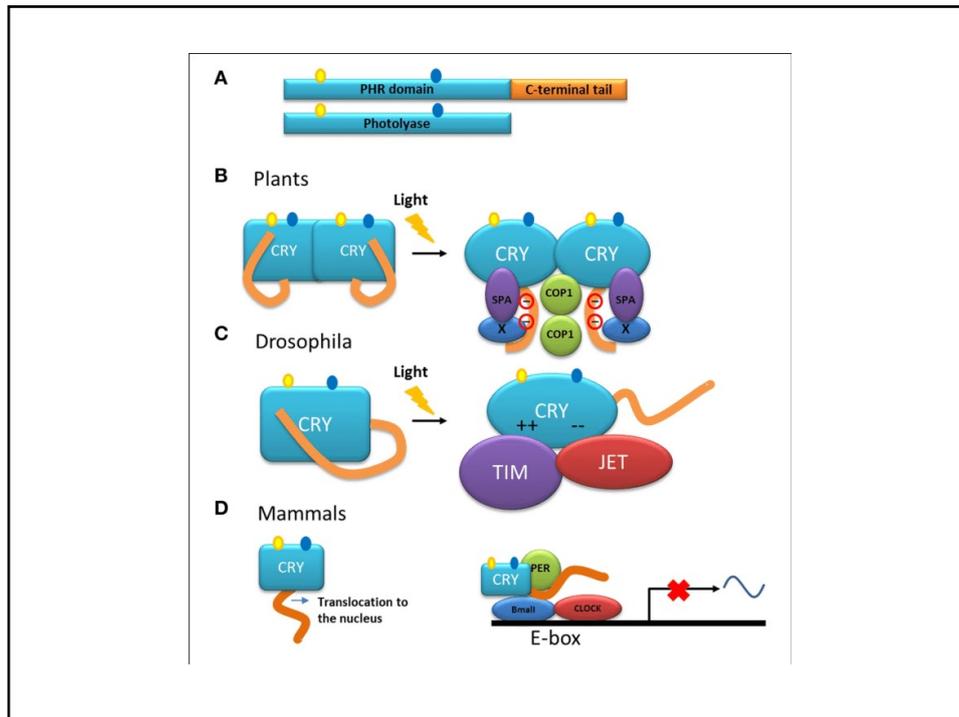


25

## MECANISMO DE REGULAÇÃO



26

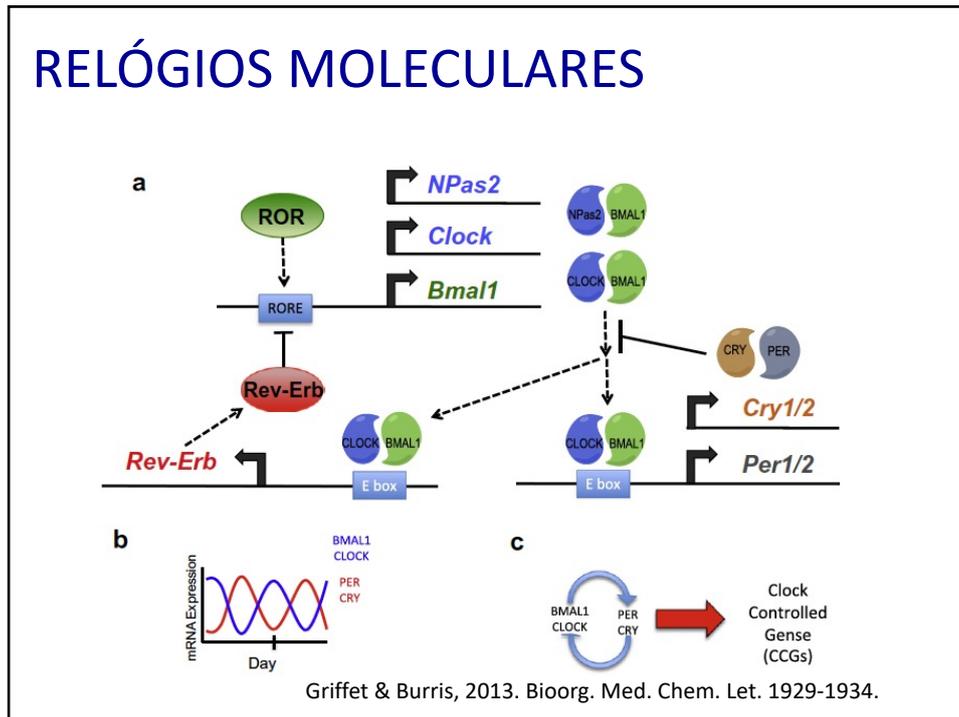


27

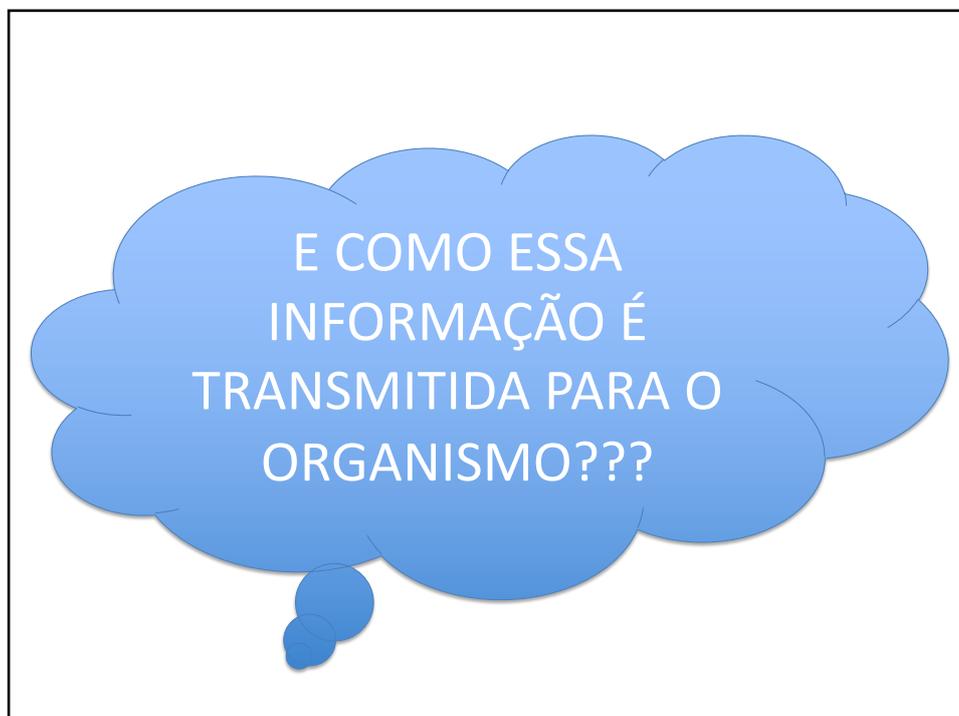
## RELÓGIOS MOLECULARES

- Ritmicidade na expressão de genes
- Via dos fatores de transcrição como CLOCK ou NPAS2 – BMAL
- Controle da transcrição de Cryptochrome (Cry) e Period (Per)
- O acúmulo das proteínas CRY e PER inibem os complexos CLOCK ou NPAS2/BMAL

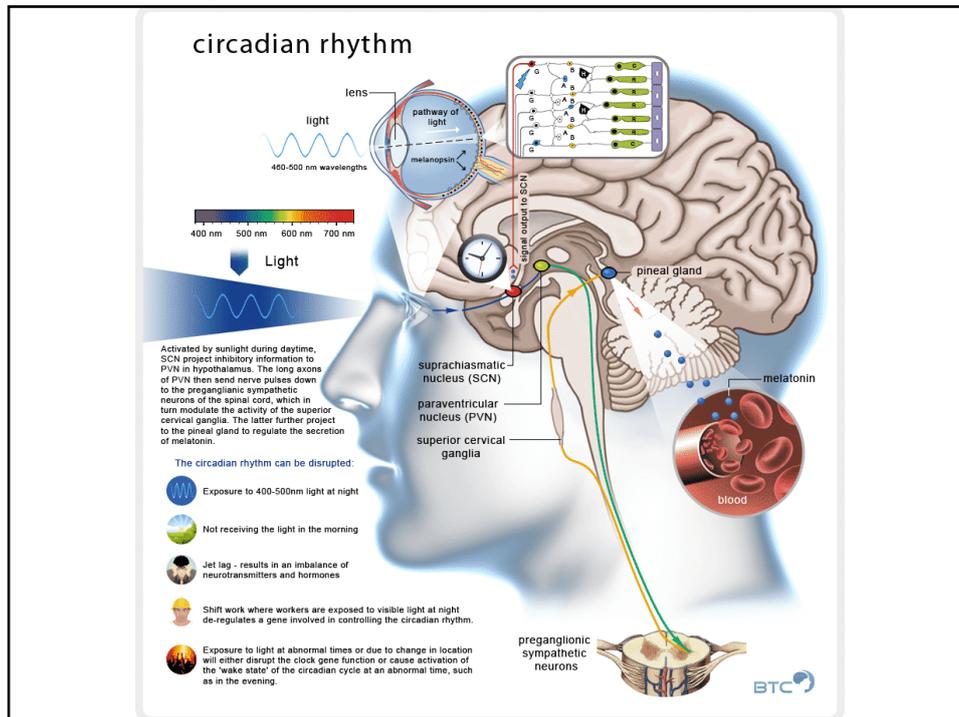
28



29



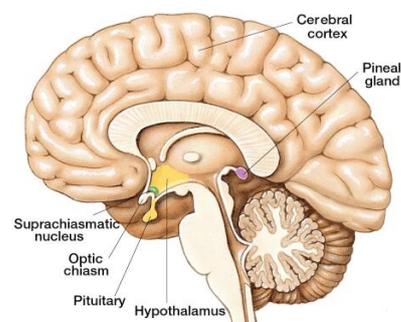
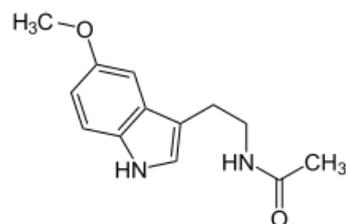
30



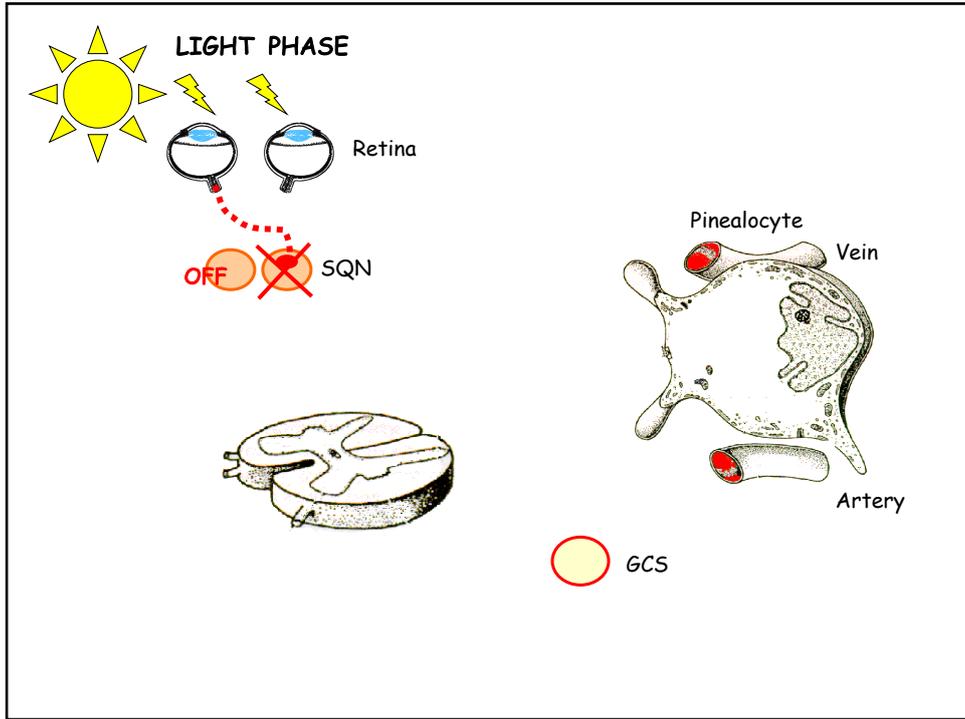
31

## OUTPUT – EXEMPLO DA MELATONINA

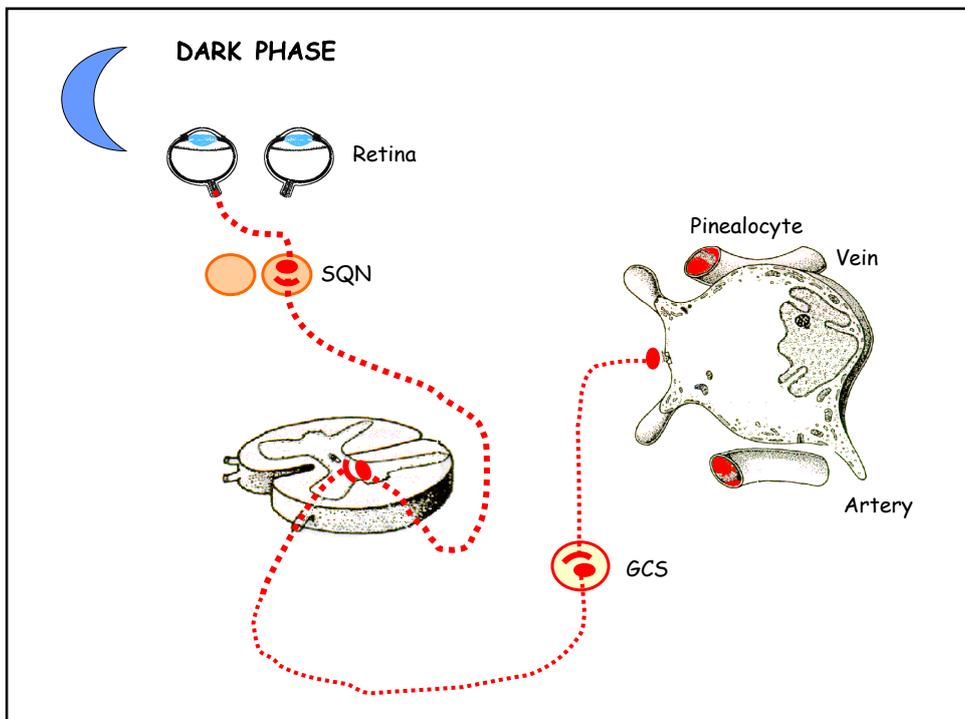
- Melatonina é produzida pela **glândula pineal** a partir do aminoácido triptofano
- Papel de sinalização circadiana para os tecidos periféricos



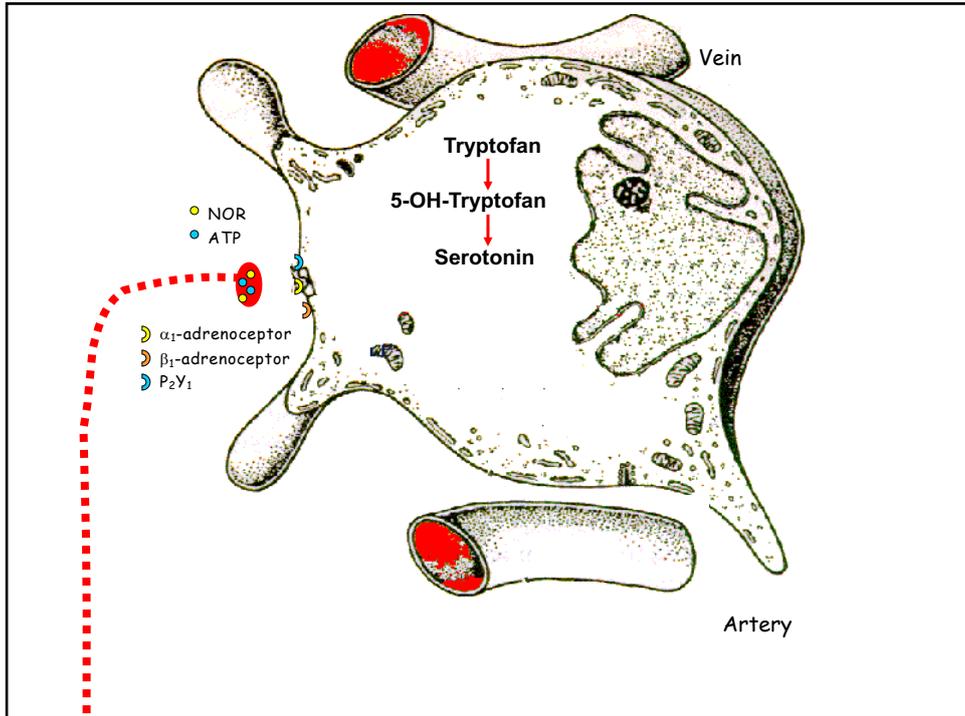
32



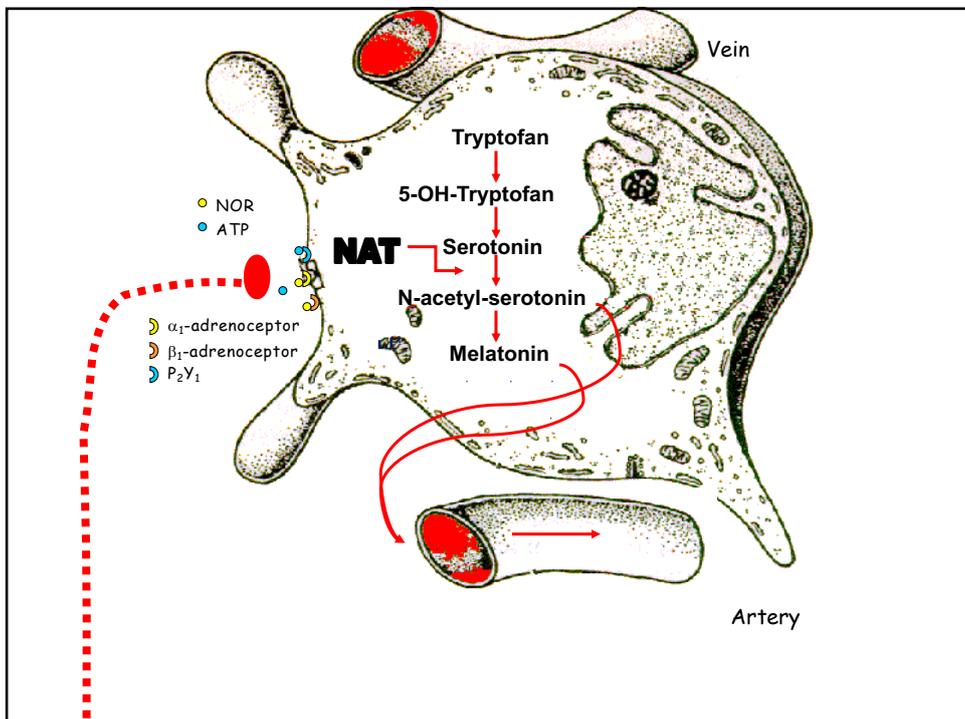
33



34

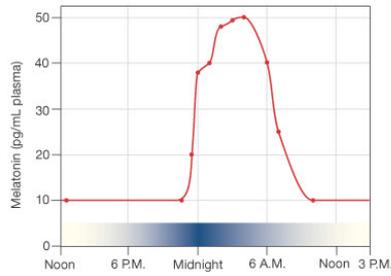


35



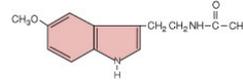
36

## OUTPUT – EXEMPLO DA MELATONINA



Melatonin is the "darkness hormone," secreted at night as we sleep. It is the chemical messenger that transmits information about light-dark cycles to the brain center that governs the body's biological clock.

(Adapted from J. Arendt, *Clin. Endocrinol.* 29:205-229, 1988.)



Melatonin is an amine hormone derived from the amino acid tryptophan.

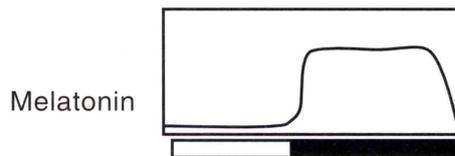
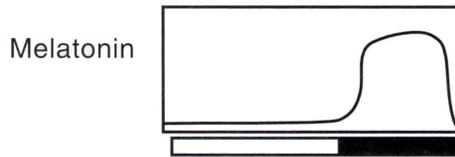
Ten years ago scientists and the popular press were trying to link melatonin to sexual function, the onset of puberty, seasonal affective depressive disorder (SADD) in the darker winter months, and sleep-wake cycles. At that time, the only function supported with scientific evidence was the hormone's ability to help shift timing of the body's internal clock, making it useful in overcoming jet lag. Now there is evidence that melatonin is a powerful antioxidant that has the potential to protect the body from the damage caused by free radicals. For a recent review, see "Melatonin: lowering the high price of free radicals," *News in Physiological Sciences* 15: 246-250, Oct. 2000 (<http://nips.physiology.org>).

37

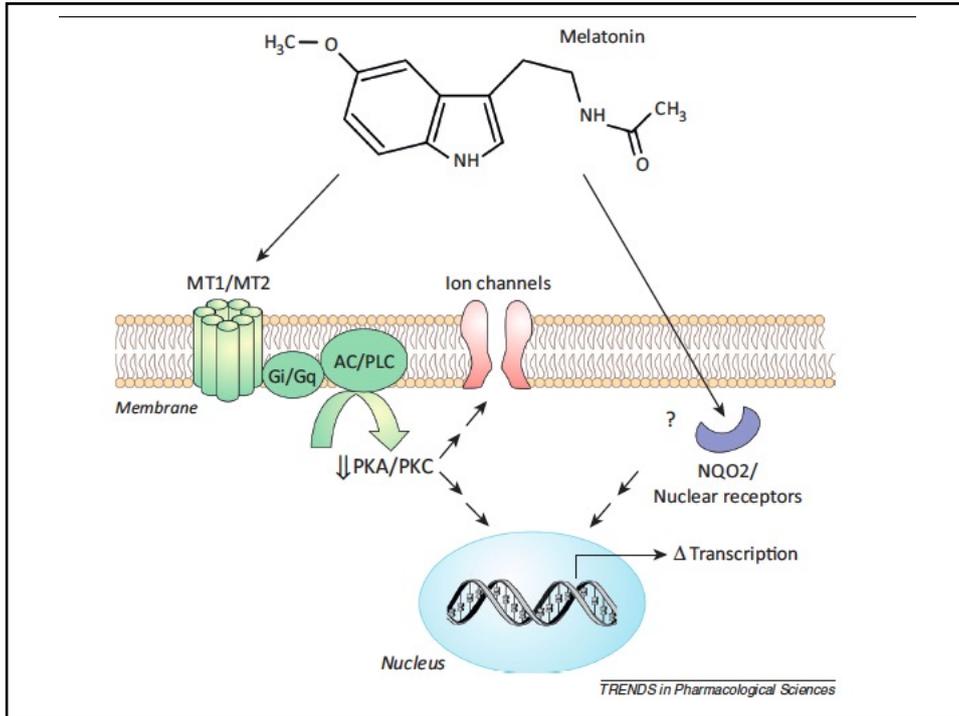


## Melatonina – transdutor do ciclo claro-escuro ambiental

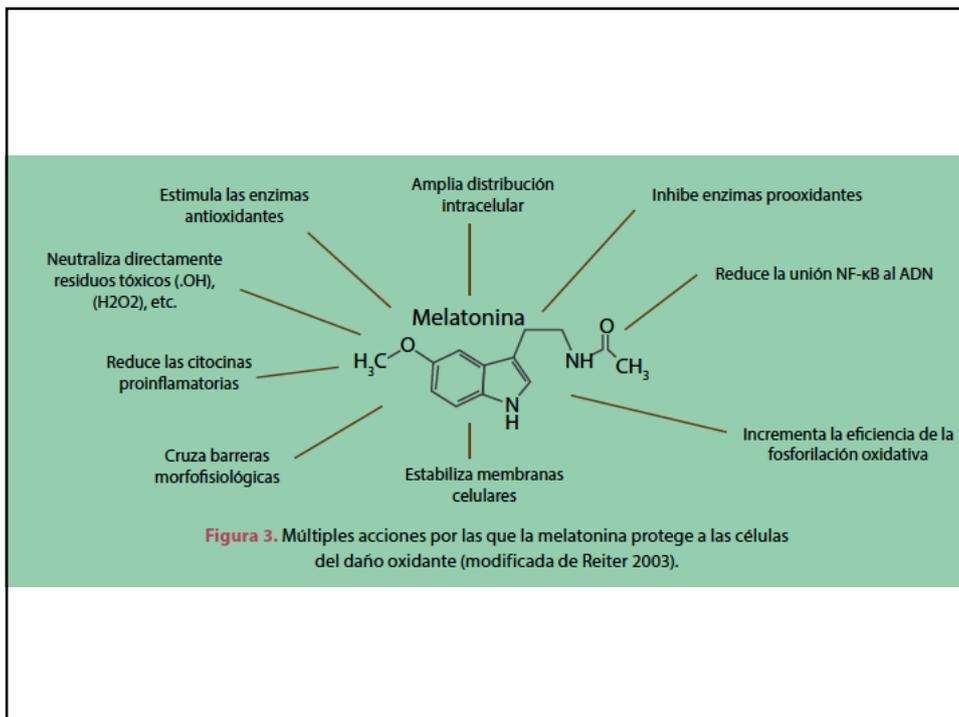
Melatonin rhythm



38



39



40

## RITMOS RELACIONADOS A MELATONINA

- Reprodução
- Inflamação
- Transmissão colinérgica
- Sono-Vigília
- Envelhecimento

41

Advances in Neuroimmune Biology 1 (2011) 95–104  
DOI 10.3233/NIB-2011-009  
IOS Press

95

### The Immune-Pineal Axis: the Role of Pineal and Extra-Pineal Melatonin in Modulating Inflammation

Journal of Medical Virology 87:537–543 (2015)

Regina P. Markus\* and Zulma S. Ferreira  
*Laboratory of Chronopharmacology, Institute of Bioscience, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil*

#### Ebola Virus: Melatonin as a Readily Available Treatment Option

George Anderson,<sup>1\*</sup> Michael Maes,<sup>2,3,4</sup> Regina P. Markus,<sup>5</sup> and Moses Rodriguez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>CRC Scotland and London, Eccleston Square, London, United Kingdom  
<sup>2</sup>Impact Strategic Treatment Center, Deakin University, Geelong, Australia  
<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand  
<sup>4</sup>Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Brazil  
<sup>5</sup>Lab Chronopharmacology, Department of Physiology, Institute of Bioscience, University de São Paulo, Brazil  
<sup>6</sup>Department of Immunology, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, New York

Pharmacology & Therapeutics 126 (2010) 251–262

Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacology & Therapeutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pharmthera](http://www.elsevier.com/locate/pharmthera)

Associate Editor: M.M. Teixeira

Is modulation of nicotinic acetylcholine receptors by melatonin relevant for therapy with cholinergic drugs?

Regina P. Markus<sup>a,\*</sup>, Claudia L.M. Silva<sup>b</sup>, Daiane Gil Franco<sup>a</sup>,  
Eduardo Mortani Barbosa Jr.<sup>c</sup>, Zulma S. Ferreira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Chronopharmacology, Department of Physiology, Institute of Bioscience, Universidade de São Paulo, Brazil  
<sup>b</sup> Cellular and Molecular Pharmacology Research Program, Biomedical Sciences Institute, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CCS, RJ, Brazil  
<sup>c</sup> Radiology Department, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

42

## RITMICIDADE CIRCADIANA

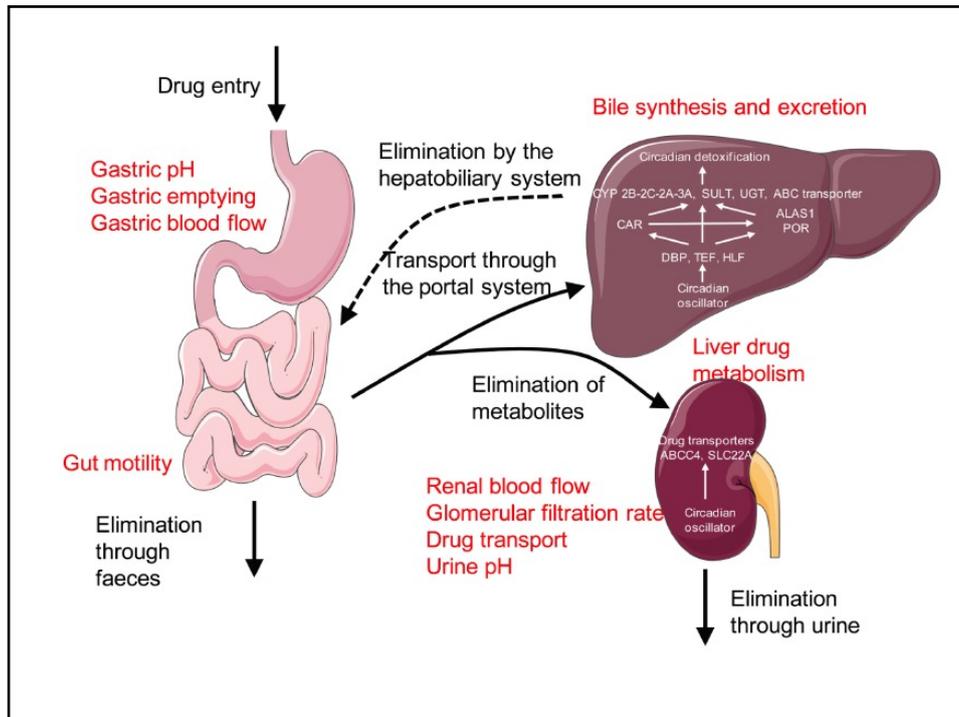
- Comportamento
- Metabolismo
- Função cardíaca
- Função digestiva
- Sistema imunológico
- Etc.

43

## CRONOFARMACOCINÉTICA

- Motilidade gástrica é o dobro durante o dia
- Concentração de proteínas plasmáticas é maior durante o dia
- Fluxo sanguíneo hepático é maior as 08:00, e o metabolismo reduzido a noite

44



45

## RITMICIDADE DA ABSORÇÃO

- A absorção depende do pH, esvaziamento gástrico, motilidade, fluxo sanguíneo gastrintestinal
- Fármacos lipofílicos – maior absorção de manhã por conta do esvaziamento gástrico mais rápido, e maior perfusão do TGI

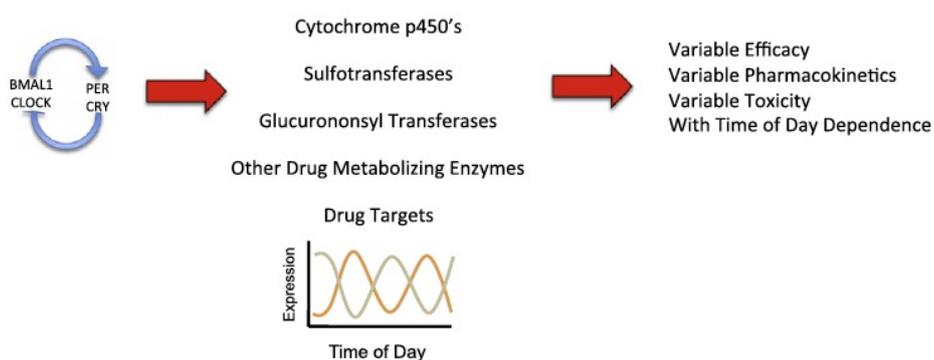
46

## RITMICIDADE DA DISTRIBUIÇÃO

- O fluxo sanguíneo depende de vários fatores, incluindo os sistemas simpático e parassimpático, cuja atividade é rítmica. Sistema simpático – predominantemente diurno!
- Pico da concentração plasmática de albumina em torno do meio-dia.

47

## RITMICIDADE DO METABOLISMO



Griffet & Burris, 2013. Bioorg. Med. Chem. Let. 1929-1934.

48

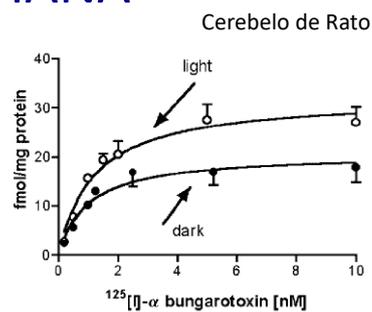
## FARMACOCINÉTICA DA ELIMINAÇÃO

- Função renal é maior durante o dia:
  - Filtração glomerular
  - Fluxo renal
  - pH urina
  - Reabsorção tubular

49

## RITMICIDADE CIRCADIANA

- Liberação de transmissores
- Liberação de hormônios
- Número de receptores
- Conformação de receptores
- Segundos mensageiros



50

E QUAL A RELAÇÃO DESTA  
RITMICIDADE COM A  
FARMACOLOGIA???



CRONOFARMACOLOGIA

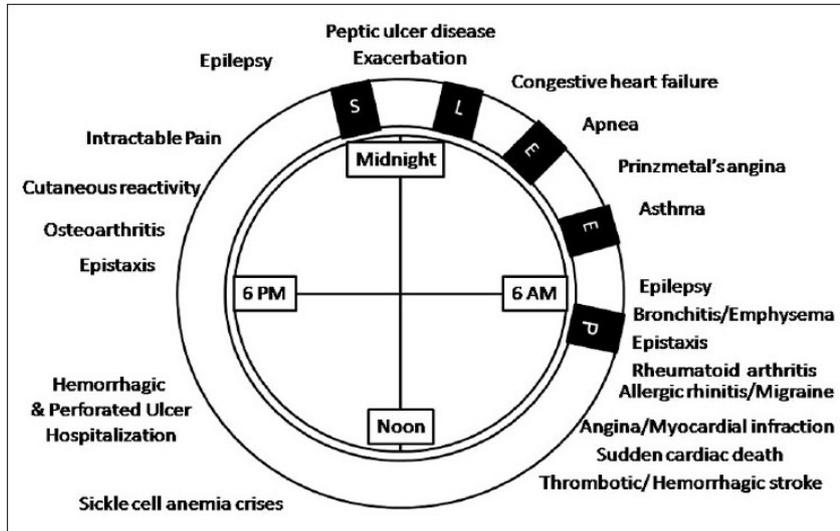
51

### DEFINIÇÃO:

- É o estudo de como o efeito dos fármacos varia com a ritmicidade endógena
- Reconhecida a partir da década de 70
- Reconhecimento da ritmicidade das “doenças”
  - Hipócrates ca 400bc
  - Idade média – ritmicidade da asma brônquica

52

## RITMICIDADE DAS DOENÇAS



53



THE ASTHMA EDUCATION CLINIC

[COURSES](#) [RESOURCES](#) [PRODUCTS](#) [JOURNAL](#) [CONTACT](#)

## JOURNAL

ARTICLES, ESSAYS,

[Why Nocturnal Asthma](#) 2017

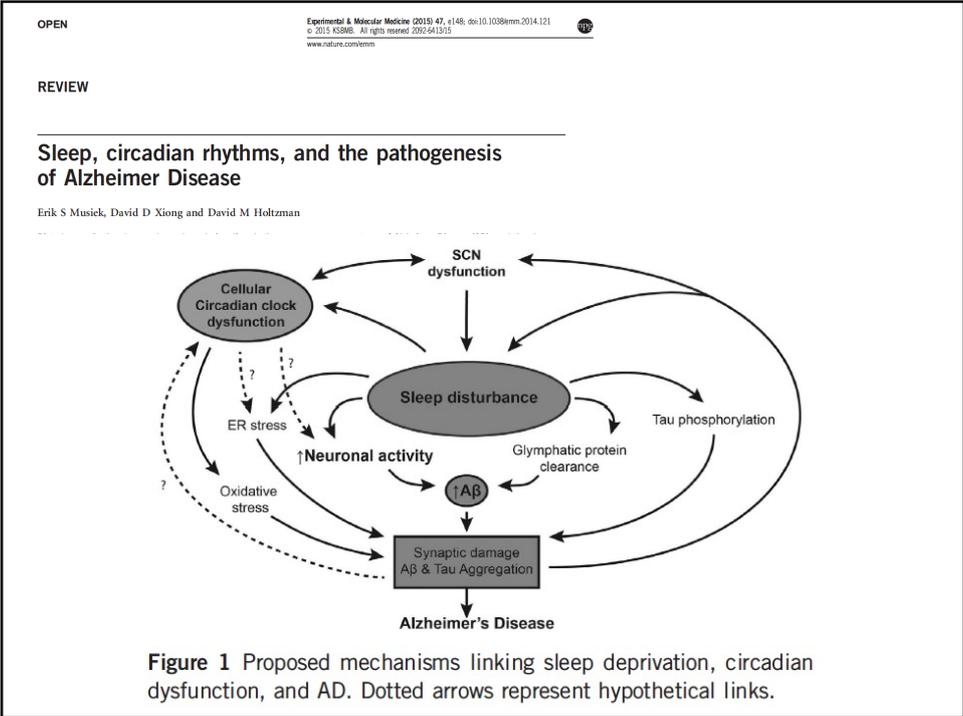
May 26, 2015

54

Nighttime variations leading to nocturnal asthma	
Increased	Decreased
Airway resistance Vagal tone Histamine levels Mediator levels Cholinergic output Bronchial reactivity Inflammatory cells	Lung Volumes Cortisol levels Epinephrine levels Mucociliary clearance Airway conductivity Temperature Activity of beta-2 receptors Oxygen saturation

Table 1: Changes that occur during sleep leading to symptoms

55



56

Acta Pharmaceutica Sinica B 2015;5(2):113–122

HOSTED BY

Chinese Pharmaceutical Association  
Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

Acta Pharmaceutica Sinica B

www.elsevier.com/locate/apsb  
www.sciencedirect.com

ELSEVIER

APSB  
Acta Pharmaceutica Sinica B

REVIEW

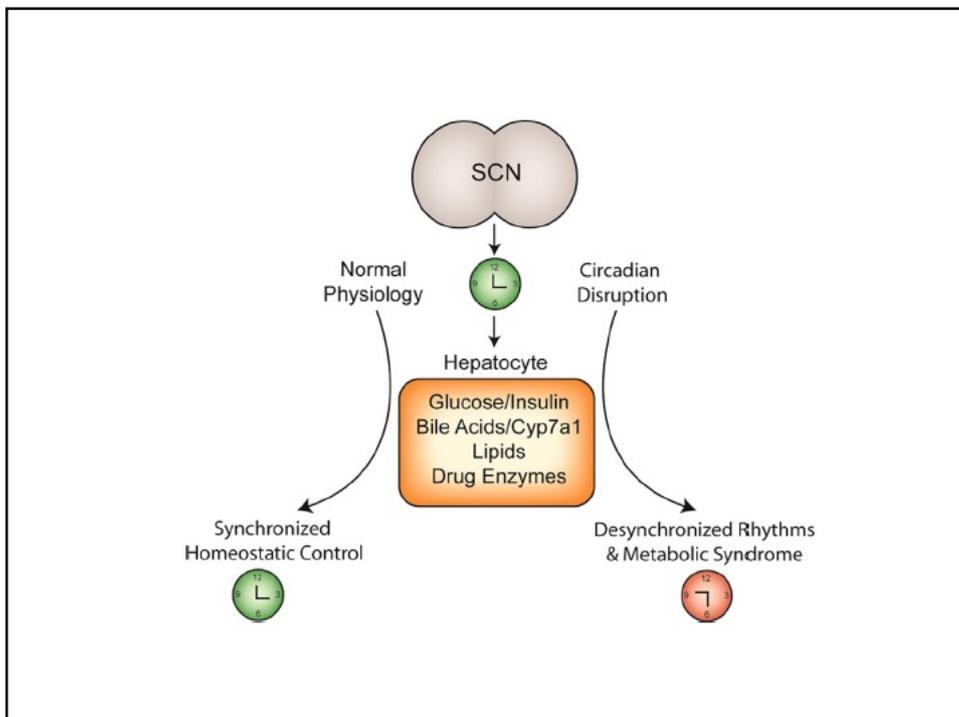
### Circadian rhythms in liver metabolism and disease

CrossMark

Jessica M. Ferrell, John Y.L. Chiang\*

Department of Integrative Medical Sciences, Northeast Ohio Medical University, Rootstown OH 44272, USA

57

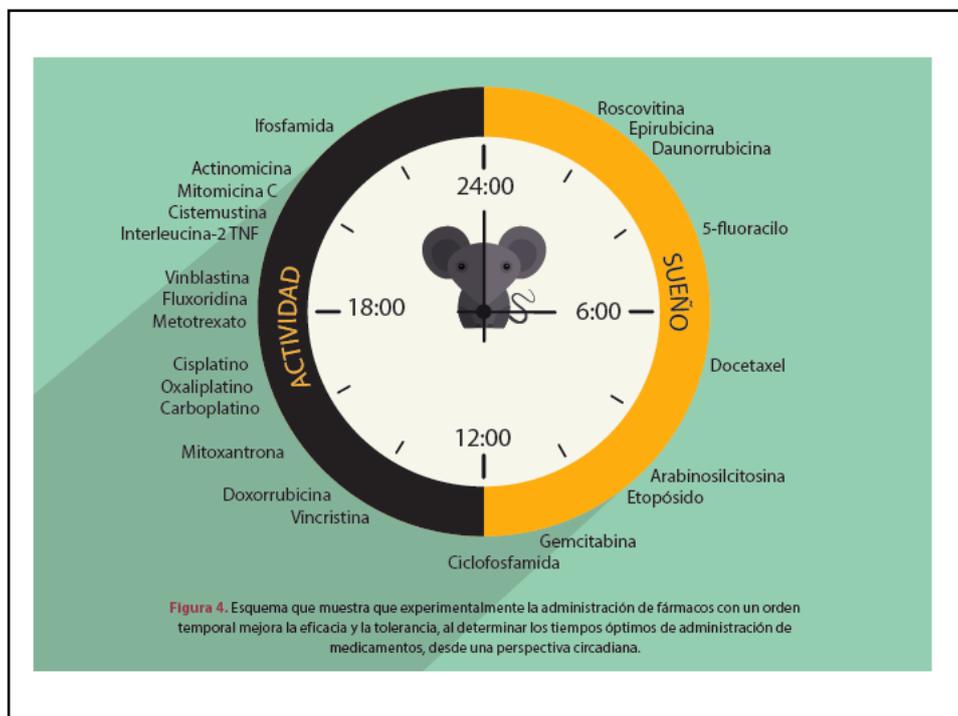


58

## CRONOTERAPÊUTICA

- Refere-se ao esquema terapêutico que observa o ritmo da doença e sincroniza a biodisponibilidade do fármaco de acordo, para minimizar os efeitos colaterais e otimizar os efeitos terapêuticos
- Importância da formulação farmacêutica

59



60

## CRONOFARMACOCINÉTICA

### Exemplos:

- Antibióticos – toxicidade renal dos aminoglicosídeos é menor quando administrado durante o dia.
- Antihipertensivos – C<sub>max</sub> maior e t<sub>max</sub> menor quando administrados pela manhã (nifedipina, nitratos).
  - Inibidores da ECA são mais seguros quando administrados a noite

61

## CRONOFARMACOCINÉTICA

### Exemplos:

- Antineoplásicos
  - 5-FU – melhor tolerabilidade entre 00:00 e 04:00
  - Gentamicina – menos tóxica se administrada de manhã
- Antilipídêmicos
  - Colesterol – síntese maior a noite
  - Estatinas – uso noturno (com exceção da atorvastatina)
- Opióides: Efeitos analgésicos maiores a noite para o tramadol e dihidrocodeína

62

# RESUMINDO...

