



Faculdade de Pindamonhangaba



Daiane Francine dos Santos Gomes Barbosa

Renato Aparecido Messiano Barbosa

A INFLUÊNCIA DO CICLO CIRCADIANO NA FARMACOTERAPIA DE DOENÇAS CRÔNICAS

**Pindamonhangaba-SP
2016**



Faculdade de Pindamonhangaba



Daiane Francine dos Santos Gomes Barbosa

Renato Aparecido Messiano Barbosa

A INFLUÊNCIA DO CICLO CIRCADIANO NA FARMACOTERAPIA DE DOENÇAS CRÔNICAS

Monografia a ser apresentada como parte dos requisitos para obtenção do diploma de bacharel pelo curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Luciana Cristina Silveira Chaud

**Pindamonhangaba-SP
2016**

Barbosa, Daiane F. dos Santos Gomes; Barbosa, Renato Aparecido Messiano
A influência do ciclo circadiano na farmacoterapia de doenças crônicas /
Daiane F. dos Santos Gomes Barbosa; Renato Aparecido Messiano Barbosa /
Pindamonhangaba-SP : FUNVIC Fundação Universitária Vida Cristã, 2016.
24f. : il.

Monografia (Graduação em farmácia) FUNVIC-SP
Orientador: Prof. Dra. Luciana Cristina Silveira Chaud.

1 Cronoterapia. 2 Ciclo circadiano. 3 Hipertensão. 4 Câncer. 5 Diabetes mellitus. 6
Dislipidemia.

I A influência do ciclo circadiano na farmacoterapia de doenças crônicas II Daiane F.
dos Santos Gomes Barbosa; Renato Aparecido Messiano Barbosa.



Faculdade de Pindamonhangaba



Daiane Francine dos Santos Gomes Barbosa

Renato Aparecido Messiano Barbosa

A INFLUÊNCIA DO CICLO CIRCADIANO NA FARMACOTERAPIA DE DOENÇAS CRÔNICAS

Monografia a ser apresentada como parte dos requisitos para obtenção do diploma de bacharel pelo curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Luciana Cristina Silveira Chaud

Data: ____ / ____ / ____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Cristina Silveira Chaud - Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof^a. Dr^a. Luciane Vieira Garcia - Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Prof^a. Me. Heleneide Cristina Campos Brum - Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura _____

Dedico este trabalho a meu conjugue, que me
acompanhou em toda essa jornada.

À minha família por me mostrar o valor do
conhecimento e o conhecimento dos valores.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dr. Luciana Cristina Silveira Chaud, pelo empenho e apressado com que orientou nosso trabalho.

Ao corpo docente da Faculdade de Pindamonhangaba- FUNVIC, que não mediu esforços em nossa formação, tornando-nos aptos para realizar este trabalho.

“Mas, se ergues da justiça a clava forte,
verás que um filho teu não foge à luta,
nem teme, quem te adora, a própria morte”.

Joaquim Osório Duque Estrada

Este trabalho foi escrito na forma de artigo científico a ser submetido à revista Ciência e Saúde Online, cujas normas estão no anexo I.

A INFLUÊNCIA DO CICLO CIRCADIANO NA FARMACOTERAPIA DE DOENÇAS CRÔNICAS

THE INFLUENCE OF THE CIRCADIANO CYCLING IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC DISEASES

Renato Aparecido Messiano Barbosa¹, Daiane Francine dos Santos Gomes¹, Luciana Cristina Silveira Chaud^{2*}

1 Curso de Farmácia, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

2 Professora Doutora, Curso de Farmácia, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

*Correspondência: lu_chaud@yahoo.com.br

RESUMO:

Os ritmos biológicos controlam o adequado funcionamento do organismo e dentre eles destaca-se o ritmo circadiano que desenvolve papel em diversos sistemas, como: controle do sono, produção hormonal, controle da pressão arterial e sistema digestório. Alterações no ritmo circadiano podem levar a mudanças na progressão de doenças e na cinética e dinâmica de fármacos. Este conhecimento levou ao surgimento da cronofarmacologia e da cronofarmacoterapia no intuito de maximizar os efeitos terapêuticos dos medicamentos e minimizar as reações adversas. No presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura quanto à influência dos ritmos circadianos sobre a farmacoterapia de patologias crônicas a fim de evidenciar as vantagens da cronoterapia (efetividade e segurança), evitando assim, maiores complicações na saúde desses pacientes.

Palavras-chave: Cronoterapia. Ciclo circadiano. Hipertensão. Câncer. Diabetes mellitus. Dislipidemia.

ABSTRACT

Biological rhythms control the proper functioning of the organism and among them the circadian rhythm that develops role in several systems, such as: sleep control, hormonal production, blood pressure control and digestive system. Changes in circadian rhythm may lead to changes in disease progression and drug kinetics and dynamics. This knowledge led to the emergence of chronopharmacology and chronopharmacotherapy in order to maximize the therapeutic effects of medications and minimize adverse reactions. In the present work a review of the literature on the influence of circadian rhythms on the pharmacotherapy of chronic pathologies was carried out in order to evidence the advantages of chronotherapy (effectiveness and safety), avoiding, therefore, greater complications in the health of these patients.

Keywords: Chronotherapy. Circadian Cycle. Hypertension. Cancer. Diabetes mellitus. Dyslipidemia.

INTRODUÇÃO

O organismo humano é controlado por um ciclo de 24 horas, dividido em dia e noite conhecido como ciclo circadiano. Este ciclo determina mudanças moleculares, celulares, bioquímicas, físicas e comportamentais relacionadas à expressão genética controlada pelo relógio biológico e exerce imensa influência sobre o funcionamento do organismo.^{1,2}

Na espécie humana o ritmo circadiano que é controlado pelo núcleo supraquiasmático (centro primário de regulação dos ritmos circadianos no Sistema Nervoso Central) atua no controle e regulação de sistemas homeostáticos, bem como no sono, apetite, hormônios e enzimas, além de outras funções que são estabelecidas dentro do ciclo de 24 horas.³ Este ritmo está presente na regulação de diversas funções vitais, dentre as quais podemos citar a pressão arterial, o controle da temperatura corpórea, a frequência cardíaca, função renal, função hepática, função respiratória e funções neurológicas (controlando função cognitiva, estado de alerta e concentração). Exerce ainda, influencia sobre a concentração de alguns hormônios no plasma, como o cortisol, insulina, hormônio estimulante da tireoide, angiotensina, adrenalina, tiroxina, aldosterona, renina, melatonina e outros.⁴

Neste contexto, particular importância tem sido atribuída ao processo do sono que vem sendo aceito como um típico processo neural ativo, de extrema necessidade à homeostase.⁵ Pesquisas demonstram que a diminuição ou privação do mesmo podem causar diversos distúrbios metabólicos, bem como físicos, endócrinos, cognitivos e neurais que, em conjunto, comprometem a saúde e a qualidade de vida do sujeito nestas condições.⁶ De fato, segundo Oliveira et al.⁷ a privação do sono ou supressão parcial do mesmo podem desencadear alterações metabólicas, assim como, problemas na regulação do apetite e diminuição do dispêndio de energia, tornando-se fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças tais como a obesidade, doenças cardiovasculares, intolerância a glicose, dislipidemia, resistência à insulina, hipertensão e manifestações que comprometem a função hepática como se observa no quadro 1).

Turnos de trabalho variados	Transtornos Neurológicos	Alterações do sono	Outros problemas
Estresse Disfunção erétil Alterações no humor Hipertensão Disfunções do aparelho digestivo.	Ansiedade Depressão Fobias	Síndrome das pernas inquietas Apneia do sono Alterações do ritmo circadiano Outros distúrbios relacionados ao sono.	Doenças cardiovasculares Doenças gastrointestinais Doenças neurológicas Doenças do aparelho respiratório Doenças do trato urinário Doenças musculoesqueléticas Diabetes mellitus, Hipertensão Arterial Câncer

Quadro 1 – Transtornos sobre a homeostase associados à privação do sono em adultos.⁸

No processo do sono destaca-se a melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal durante a noite, à qual se atribui o importante papel de sincronização do sono e vigília e do metabolismo energético, e cuja síntese pode ser bloqueada pela presença de luz ambiente.⁹ Dentre

as já comprovadas ações exercidas pela melatonina, as que mais de destacam são: antitumoral (controle de células alteradas), imunomodulatória (agindo em citocinas, linfócitos e outros), anti-inflamatória (inibindo prostaglandinas), e cronobiológica (influenciando ritmos biológicos), além da ação antioxidante.¹⁰⁻¹² A melatonina, exerce também importante influência na produção de angiotensina que atua diretamente no processo de excreção de fármacos pelos rins, o que pode acarretar em maior ou menor tempo de meia vida de fármacos ou hormônios devido à alterações em sua produção, como por exemplo, em situações de privação do sono.^{13,14}

O estudo da biologia em função do tempo (Cronobiologia) favorece a determinação dos horários mais prováveis para a ocorrência de vários sintomas de doenças crônicas, como úlcera péptica, asma e hipertensão em um período de 24 horas. Tal conhecimento permite que a farmacoterapia possa ser aplicada de forma mais eficiente, maximizando os efeitos terapêuticos e minimizando efeitos adversos (Cronoterapia).^{15,16} Portanto, os ritmos biológicos não só exercem impacto sobre a patofisiologia de doenças, como também alteram a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, visto que podem influenciar os processos de liberação, absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos, além do favorecimento ou inibição da interação de fármacos com receptores ou substâncias endógenas. Cronofarmacologia é a ciência que investiga como os medicamentos são afetados pelos ritmos biológicos, no intuito de identificar o que pode favorecer a eficácia ou toxicidade dos mesmos.^{1,3,17}

A Cronofarmacologia estuda a cinética e dinâmica de fármacos em relação aos ritmos circadianos adotados pelas pessoas.¹⁵ Antes da interação entre o fármaco e os receptores da biofase, o mesmo deve transpor algumas barreiras orgânicas, cujas etapas cronocinéticas são influenciadas pelos ritmos biológicos estabelecidos ao longo da evolução da espécie.¹⁸ Assim, vários estudos abordam a cronofarmacocinética, caracterizada pelo estudo das alterações nos parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção) em razão do período de administração de um fármaco, o que constitui uma das principais bases da cronofarmacologia atualmente,^{2,10,19} conforme pode ser observado no Quadro 2. As alterações encontradas nestes estudos podem ser observadas nos valores da concentração plasmática máxima e ainda no clearance renal, quando um fármaco é administrado à noite ou pela manhã.^{3,10}

Cronofarmacocinética				
Administração	Absorção	Distribuição	Metabolização	Excreção
O medicamento é administrado levando-se em conta a função do ritmo biológico da biofase.	A absorção se dá de forma mais eficiente devido à produção enzimática e hormonal.	O fármaco tem sua distribuição facilitada devido à menor resistência de barreiras fisiológicas.	Os metabólitos são formados de forma previsível em função do tempo e quantidade, permitindo maior controle da dose de manutenção.	Os metabólitos são excretados de forma segura e constante de acordo com o conhecimento das variações de desempenho de órgãos como os rins, em função de tempo.

Quadro 2 – Alterações nos parâmetros farmacocinéticos que norteiam os estudos de cronofarmacologia.^{15,20,21}

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi de realizar uma revisão da literatura quanto à influência dos ritmos circadianos sobre a farmacoterapia de doenças específicas como a hipertensão, câncer, diabetes mellitus e dislipidemias, além de discutir a extensão do impacto desta influência no intuito de evidenciar as vantagens da cronoterapia.

2 MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura utilizando artigos científicos e dissertações, nacionais e internacionais sobre a influência do ciclo circadiano na farmacoterapia de patologias crônicas, como hipertensão, câncer, diabetes mellitus e dislipidemias. A pesquisa considerou trabalhos originais publicados no espaço de tempo de 12 anos, entre os anos de 2004 a 2016, divulgados nas bases de dados Google Acadêmico, Medline, Pubmed, Scielo e Bireme, utilizando palavras-chaves em português e suas análogas em inglês, individualmente ou associadas entre si conforme segue: ciclo circadiano, cronoterapia, hipertensão, câncer, diabetes mellitus e dislipidemia.

3 RESULTADOS

Foi realizada uma análise de 22 artigos científicos originais com enfoque na cronofarmacoterapia de doenças crônicas (hipertensão, diabetes mellitus, neoplasias e dislipidemias). Os dados obtidos referem-se a 10 artigos sobre a ação de anti-hipertensivos, 5 sobre hipoglicemiantes, 3 sobre antineoplásicos e 4 com enfoque em antilipêmicos (Figura 1).

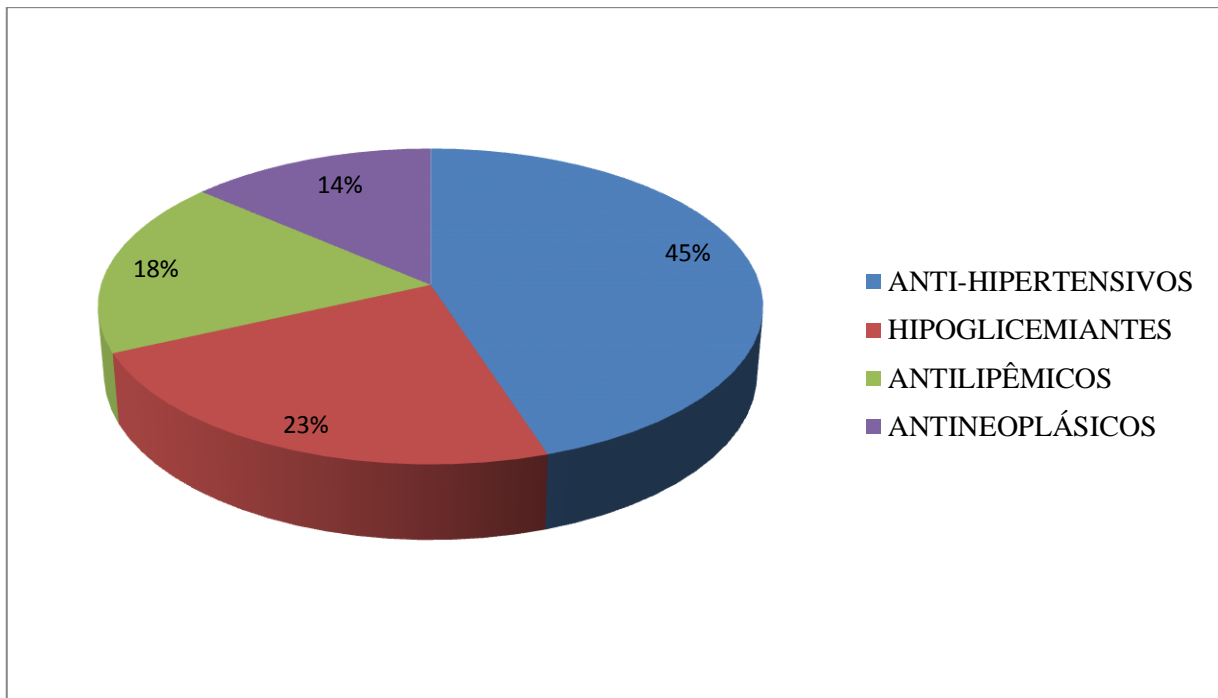


Figura 1– Principais grupos de medicamentos influenciados pelo ciclo circadiano

No presente estudo observou-se que, os fármacos pesquisados sofrem grande influência em relação ao período de tempo em que são administrados, tendo seu efeito terapêutico diminuído e seus efeitos adversos aumentados, problemas esses que poderiam ser resolvidos com uma relativamente simples mudança no período em que são administrados. Esse conceito, não tão novo, porém cada vez mais atual e importante na farmacoterapia, é denominado cronofarmacoterapia. A cronofarmacoterapia tem se mostrado de grande relevância para o tratamento de doenças, em especial as doenças crônicas.

Os fármacos usados para o tratamento de doenças crônicas ou aquelas onde o uso do medicamento é feito de forma constante em relação ao período de tempo em que são administrados são os que mais sofrem influência do relógio biológico em seus efeitos, em especial a influência do ciclo circadiano, ciclo esse que exerce grande influência no controle de diversos sistemas do organismo humano, como pode ser observado na Tabela 1.^{19,21}

Tabela 1 – Estudos dos efeitos positivos dos fármacos quando administrados de acordo com a influência do ciclo circadiano: (+): levemente significativo; (++): significativo; (+++): altamente significativo

Grupo	Classe	Efeito		Autor
		Manhã	Noite	
Anti-Hipertensivos	IECA*	++	+++	Hermida et al. ²² Dallmann et al. ²³
	B. Canal Ca ⁺⁺	++	+	Rewar et al. ²⁴ Hermida et al. ²⁵
	ARAs**	+	++	Hermida et al. ²⁶ Calvo et al. ¹⁷ Nóbrega ¹⁵
	Tiazídicos	+	+++	Chu et al. ²⁷ Campos et al. ¹⁴
	B-Bloqueadores	+	++	Surya K et al. ²⁸
Hipoglicemiantes	Sulfoniluréias	++	+	Perls et al. ²⁹ Tsunoda et al. ³⁰ Lee et al. ³¹
	Biguanidas	++	+	Perls et al. ²⁹ Morsselli et al. ¹³
	Meglitinas	+	+	Madrigal et al. ³²
Antilipêmicos	Estatinas	+	++	Banach et al. ³³ Hayek et al. ¹
	Estatinas	+	+++	Smolensk et al. ³⁴
	IAC***	+	++	Ohdo et al. ³
Antineoplásicos	Antineoplásicos	++	+	Hazlewood et al. ³⁵ Huang et al. ³⁶ Innominato et al. ³⁷

* Inibidores da enzima conversora de angiotensina

** Antagonistas dos receptores de angiotensina II

*** Inibidores da absorção do colesterol

4 DISCUSSÃO

A cronobiologia é um campo da ciência cada vez mais importante, uma vez que, muitos tratamentos precisam apresentar resultado rápido. Com base nesse fato, ainda como emergente, surge a cronofarmacologia, ciência que visa melhorar o tratamento com fármacos, baseado em ritmos biológicos, principalmente o ciclo circadiano.^{3,16,18} Vários autores concordam que mudanças no ciclo circadiano afetam a produção de substâncias importantes, como a melatonina, que é de grande influência em diversos sistemas biológicos da biofase e que tais mudanças poderiam sim, comprometer a ação e eficácia de fármacos.^{8,26} Deste modo, termos como cronofarmacocinética atualmente ainda desconhecidos por muitos profissionais da área farmacêutica e médica, devem estar cada vez mais presentes e em destaque no que tange o tratamento farmacológico do paciente, tendo em vista que as repostas rápidas e seguras de muitos tratamentos são dependentes desses, não tão novos, mas, atuais segmentos da terapêutica.^{3,10,19,31}

Por outro lado, é relevante a afirmação de Nóbrega,¹⁵ que embora reconheça a importância da influência dos ritmos biológicos na farmacoterapia, salienta que deve-se considerar a meia vida e tempo de ação dos fármacos, bem como o efeito desejado, pois, não se pode basear no ritmo biológico para administrar um fármaco de ação rápida, como um analgésico, por exemplo.¹⁵ Entretanto, no uso de medicamentos para doenças crônicas, conforme constatou-se no presente trabalho, os ritmos biológicos (com destaque para o ciclo circadiano) devem ser considerados com o objetivo de melhorar a farmacoterapia.

Quanto aos trabalhos analisados no presente estudo, observou-se que em 45% das pesquisas no campo da cronofarmacoterapia, prevaleceu o estudo da hipertensão. A análise realizada demonstrou que diferentes classes de medicamentos têm seus efeitos alterados pelo ciclo circadiano, visto que o acompanhamento da pressão arterial revelou mudanças acentuadas ao longo do dia em pessoas normotensas, bem como em pacientes hipertensos.³⁰ Quanto a este fator, a maioria das pessoas apresentou seu pico de pressão no início da manhã,¹⁹ o que pode justificar o efeito positivo do uso de anti-hipertensivos no momento de deitar, para a prevenção de eventos cardiovasculares.²⁸ De fato, estudos clínicos demonstraram que alguns medicamentos usados para hipertensão tem seu tempo de ação, perfil de segurança, eficácia e efeito terapêutico alterado de acordo com o período de tempo em que são administrados (manhã ou noite).^{15,26,30,38}

Em outro estudo foi evidenciado que diuréticos tiazídicos, comportam-se de maneira diferente, com base no período do dia em que foram administrados, tendo sua ação favorecida quando administrados no período noturno. Tal efeito se deve ao fato de que os diuréticos tiazídicos atuam diretamente sobre o rim, agindo na parte inicial do túbulo distal. O túbulo distal reabsorve parte do sódio filtrado, enquanto os tiazídicos inibem a reabsorção de sódio e cloreto e, por

consequência, de água essa ação é beneficiada a medida em que os rins se encontra em seu melhor funcionamento, o que ocorre durante o sono noturno, logo o fármaco tem melhor ação.²⁷

Hermida et al.²² mostraram que, em linhas gerais, os anti-hipertensivos têm melhor desempenho quando administrados antes de dormir para redução da pressão durante o sono, o que ocorre devido ao melhor transporte do fármaco, que encontra menos barreiras em seu caminho assim como menor competição por carreadores como a albumina. Todavia, não pode ser negligenciado o fato de que a pressão arterial é naturalmente reduzida durante o sono devido ao metabolismo basal.^{19,30}

Ainda sobre os resultados encontrados no presente trabalho, é de grande importância o fato de que 23% dos trabalhos pesquisados apontem para a influência que o ciclo circadiano exerce sobre o diabetes mellitus e seu tratamento, principalmente o farmacológico.^{13,32,38} Sendo o diabetes mellitus o mais importante tipo da doença estudado e sendo esta uma doença bastante comum entre a população, inspira atenção e um olhar mais profundo para o estudo do comportamento da doença, bem como as influências sofridas pelos fármacos usados para controle da mesma.^{29,30,32,31} Com efeito, Lee et al.³¹ mostraram em seus estudos que, alterações no padrão do sono, bem como mudanças no ciclo circadiano, levam a um desequilíbrio de diversas funções endócrinas, como a produção de hormônios e ainda a metabolização dos mesmos. Estes pesquisadores afirmaram ainda que, tais mudanças podem dificultar o reconhecimento do receptor pelo fármaco, podendo diminuir seu efeito e acelerar sua excreção.^{29,30} Segundo Perls et al.²⁹ biguanidas e sulfoniluréias (fármacos efetivos no controle glicêmico no diabetes mellitus tipo 2^{32,38}), têm seu perfil farmacocinético favorecido quando administrados no período da manhã. Entretanto, Madrigal et al.³² encontraram um comportamento indiferente, apresentado por fármacos hipoglicemiantes, em relação ao período do dia em que são administrados.

O tratamento farmacológico das dislipidemias foi evidenciado em 18% dos artigos avaliados nesta pesquisa. O tratamento das dislipidemias tem grande importância no estudo realizado, tendo em vista que, a maioria do tratamento farmacológico recebe a orientação para administração de acordo com o ciclo circadiano, geralmente sendo usado o fármaco à noite.^{3,33} Hayek et al.¹, mostrou em seus estudos que antilipêmicos em geral, como a classe das estatinas, tem seu efeito favorecido quando administrados no período noturno, que se deve a maior produção de colesterol endógeno e ainda ao metabolismo basal da biofase nesse período do dia, onde o fármaco tem melhor atuação.^{1,25}

O presente estudo revelou ainda que 14% dos artigos encontrados trata da influência do ciclo circadiano no câncer e em seus respectivos tratamentos.^{36,37,38,39} Tal influência é observada no ciclo celular, apoptose e reparo do DNA, o que resulta no aumento ou diminuição da ação de fármacos comumente usados para o tratamento dessas doenças.^{35,36} Alguns estudos evidenciaram

que o controle circadiano do metabolismo e destoxificação de drogas, modifica profundamente a exposição celular a estes medicamentos.³⁶ Hazlewood et al.³⁵ em um estudo sobre a ação do metotrexato encontraram que o fármaco tem uma suave melhora no desempenho de seu comportamento farmacológico quando administrado pela manhã. Por outro lado, alguns pesquisadores concentraram seus experimentos sobre a influência do ciclo circadiano na toxicidade das drogas contra o câncer, que promovem injúria tecidual e podem causar neutropenia, astenia ou diarreia, entre outros.^{40,41} Estudos avaliaram a toxicidade dos antineoplásicos e evidenciaram que o tempo de pico na administração de medicamentos para o câncer, determina a tolerabilidade dos pacientes para a quimioterapia.⁴⁰ Ainda, Li et al.⁴¹ evidenciaram que o ritmo circadiano foi um determinante crítico para melhorar a tolerabilidade de irinotecan (antineoplásico). No entanto, na terapia antineoplásica o tempo ótimo para a atividade terapêutica com menor incidência de reações adversas, deve também considerar o gênero e a carga genética do indivíduo, o que aponta para a importância das diferenças individuais.³⁷

Portanto, é de imensa importância que a farmacoterapia atual, leve em consideração o ritmo biológico e a influência que causa na ação dos fármacos. Tal cuidado permitirá não só a otimização do tratamento, bem como, aumento da eficácia do fármaco e diminuição de efeitos adversos.²³

6 CONCLUSÃO

O organismo humano e seu completo funcionamento fisiológico é uma área da ciência bastante avançada e que encanta. Entretanto, ainda com todo o avanço, essa área guarda muitos segredos e lacunas a serem preenchidas. No que tange ao conhecimento de seu funcionamento constantemente a ciência se depara com novas perguntas e a obsessiva busca pelas respostas. O relógio biológico, bem como a interação de fármacos com a biofase, tornam-se mais complexos à medida que avançam as pesquisas na área da cronofarmacoterapia. A literatura analisada no presente estudo permitiu evidenciar vantagens da cronoterapia para o tratamento de doenças crônicas como a hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemias e câncer, embora muito ainda tenha que ser elucidado. Além da melhoria na ação terapêutica com respeito ao ciclo circadiano, a diminuição da toxicidade, marcadamente na terapia contra o câncer, pode resultar em uma farmacoterapia mais racional e proporcionar um maior campo de visão aos pesquisadores no sentido de colocar novos olhares sobre sistemas que sempre existiram.

REFERÊNCIAS

1. Hayek T, Rosemblat M, Volkowa N, Attias J, Mahamid R, Hamoud S, et al. The Effects of Pomegranate Extract (POMx), Simvastatin, or metformin Therapies in Hypercholesterolemic or in Diabetic on Daily Rhythms of Serum Lipids and of Oxidative Stress: A Pilot Study. *Journal of Horticulture*. 2014;1(2):2-10.
2. Gaspar S, Moreno C, Barreto LM. Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica. *Rev. Ass. Med. Brasil*. 2001;44(3):239-45.
3. Ohdo S. Chronopharmacology Focused on Biological Clock. *Drug Metab. Pharmacokinet*. 2007;22(1):3-14.
4. Markus RP, Mortani EJ, Junior BJ, Ferreira ZS. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. Editora Einstein. 2003;1:143-47.
5. Baldani AP, Formigon GGS. Ronco e síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Revista Brasileira Neurologia*. 1999;273-6.
6. Antunes HKM, Andersen ML, Tufik S, Mello MT. Privação de Sono e Exercício Físico. *Revista Bras. Med. Esporte*. 2008;14(1):51-52
7. Oliveira MC, Domingos NAM, Martins AT, Azoubel R, Oliveira MC, Miyazaki S, ET al. Estresse pós-privação do sono: análises morfométricas do fígado. *ABCS Health Sci*. 2013; 38(2):58-62.
8. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan S, et al. Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythm in human subjects. *Neuroscience Research*. 2002;42(2):115-22
9. Golombek DA, Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *European Journal of Pharmacology*. 2015;3:42-8.
10. Thielemann AM, Chavez H, Penilla E, Gai MN, Arancibia A. Cronofarmacocinética da Ranitidina, Famotidina e Teofilina. *Acta Farma Bonaerense*. 2003;12(3):137-43.
11. Neto JAS, Castro BF. Melatonina, ritmos biológicos e sono. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2008;44(1):7-12.
12. Lima KDA. Modulação da interação neutrófilo-endotélio in vitro por melatonina: ação sobre as células endoteliais. [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo; 2011.
13. Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;24:687-702.
14. Campos AL, Neto JC, Amaral FG, Michelini LC, Bader M, Ovidiu C. The Angiotensin-Melatonin Axis. *International Journal of Hypertension*. 2013;21(1):1-7.

15. Nóbrega CBB. Cronofarmacologia: administração de medicamentos ao ritmo biológico [dissertação]. Almada: Instituto superior de ciências da saúde Egaz Moniz; 2015.
16. Cornetti RB, Menezes ALM. Princípios da cronofarmacologia: medidas eficazes na administração de fármacos [dissertação]. Almada: Instituto superior de ciências da saúde Egaz Moniz. *Med Clin (Barc)* 2003;120(18):686-92.
17. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Efectos de la administración temporalizada de fármacos antihipertensivos em pacientes con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(10):364-72.
18. Castellanos MA, Rodrigues K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica: fisiología e fisiopatología de ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM*. 2007;50(6):238-41.
19. Hermida RC et al. Efecto de la administración temporalizada de ácido acetilsalicílico a dosis bajas sobre la presión arterial en pacientes hipertensos. *Med Clin*. 2003;120(18):686-92.
20. Planeta SC, Delucia R. Considerações sobre a cronofarmacologia no design de novos fármacos. *Infarma*. 1999;10(6):50-53.
21. Barata PA, Lopes C, Santos D, Oliveira R, Múrias F, Veiga F. *Acta Farmaceutica Portuguesa*. 2008;1(1):15-21.
22. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, Portaluppi F. Administration-Time Differences in Effects of Hypertension Medications on Ambulatory Blood Pressure Regulation. *Chronobyology International*. 2013;30(1-2):280-314. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2012.709448>.
23. Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Rev. Pharmacol Toxicol*. 2014;6(54):1-25.
24. Rewar S, Bansal BK, Singh CJ, Sharma AK. Chronopharmacotherapy of Hypertension: Time-dependent effects of treatment on blood pressure. *Pharma Tutor Magazine*. 2015;3(3):18-23.
25. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of Time Day of Blood Pressure-Lowering Treatment on cardiovascular Risk in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1270-6.
26. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the mapec study. *Chronobyology International*. 2010;27(8):1629-51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2010.510230>.
27. Chu CS, Lee KT, Chen SH, Lu YH, Lin TH, Voon WC, et al. Morning Versus Evening Administration of a Calcium Channel Blocker in Combination Therapy for Essential Hypertension by Ambulatory Blood Pressure Monitoring Analysis. *Magazine Kaohsiung Medical University Hospital*. 2004;23(5):431-39.
28. Surya K. Chronotherapeutic Drug Delivery System: A Novel Approach For Treatment Of Nocturnal Diseases. *Medical Science*. 2016;5(4):233-35.

29. Perl S, Cook W, Wei C, Ohman P, Hirshberg B. Effects of Glimepiride versus Sexaglipitin on B-cell Function and Hypoglycemia: A Post Hoc Analysis on Older Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin. *Clinical Therapeutics*. 2016;1:11-23.
30. Tsunoda T, Yamada M, Akiyama T, Minami T, Yoshii T, Kondo Y, et al. The Effects of Ramaltheon on Glucose Metabolism and Sleep Quality in Type 2 Diabetic Patients With Insomnia: A Pilot Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Med Res*. 2016;8(12):878-87.
31. Lee JA, Sunwoo S, Kim YS, YU BY, Park HK, Jeon TH, et al. The Effect of Sleep Quality on the Development of Type 2 Diabetes in Primary Care Patients. *Endocrinology, Nutrition and Metabolism*. 2016;31:240-46.
32. Madrigal J C, Correa SML. Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos. *Cronofarmacología de la repaglinida*. *Med Int Mex*. 2012;28(6):564-67.
33. Banach M, Aronow WS, Serban MC, Rysz J, Voroneanu L, Covic A. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14:167-86.
34. Smolensky MH, Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: Relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. 2015;137(4):14-24.
35. Hazlewood G, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ Journal on line*. 2016;8:1-14. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1777>
36. Huang XL, Fu CJ, Bu RF. Role of Circadian Clocks in the Development and Therapeutics of cancer. *The Journal of International Medical Research*. 2011;39:2061-66.
37. Innominato PF, Lévi ú, Bjarnason GA. Chronotherapy and the molecular clock: clinical implications in oncology. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62:979-1001.
38. Leite M, Fabryzio M, Coimbra BE, Cristina C. A influência da cronofarmacologia no tratamento das doenças. *Unigá Review*. 2012;11(2):13-24.
39. Dulong S, Ballesta A, Okyar A, Lévi F. Identification of Circadian Determinants of Cancer Chronotherapy through *in Vitro* Chronopharmacology and Mathematical Modeling. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(9):2154-64.
40. Lévi F, Focan C, Karaboué A, Valette V, Henrard DF, Baron B, et al. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59:1015-1035.
41. Li XM, Djafari AM, Dumitru M, Dulong S, Filipski E, Fernandez SS, et al. A Circadian Clock Transcription Model for the Personalization of Cancer Chronotherapy. *Cancer Res*. 2013;73(24):7176-88.

Autorizo cópia total ou parcial desta obra, apenas para fins de estudo e pesquisa, sendo expressamente vedado qualquer tipo de reprodução para fins comerciais sem prévia autorização específica do autor. Autorizo também a divulgação do arquivo no formato PDF no banco de monografias da Biblioteca institucional.

Daiane Francine dos Santos Gomes Barbosa

Renato Aparecido Messiano Barbosa

Pindamonhangaba, Dezembro de 2016

ANEXO I

Diretrizes para Autores

Os trabalhos devem ser redigidos em português, o uso da forma culta correta é de responsabilidade dos autores. Os nomes dos autores, bem como a filiação institucional de cada um, devem ser inseridos nos campos adequados a serem preenchidos durante a submissão e não devem aparecer no arquivo. A Revista Ciência e Saúde on-line sugere que o número máximo de autores por artigo seja 6 (seis). Artigos com número superior a 6 (seis) serão considerados exceções e avaliados pelo Conselho Editorial que poderá solicitar a adequação. Pesquisas feitas com seres humanos e animais devem, obrigatoriamente, citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética. O não atendimento de tal proposta pode implicar em recusa de sua publicação. Da mesma forma, o plágio implicará na recusa do trabalho.

Os autores dos artigos aceitos poderão solicitar a tradução do artigo para língua inglesa nos tradutores indicados pela revista e reenviar. Os custos com a tradução serão de responsabilidade dos autores.

O periódico disponibilizará aos leitores o conteúdo digital em ambos os idiomas, português e inglês.

APRESENTAÇÃO DO MATERIAL

Sugere-se um número máximo de 20 páginas, incluindo referências, figuras, tabelas e quadros. Os textos devem ser digitados em **Fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5, justificado, exceto Resumo e Abstract**. Devem ser colocadas margens de 2 cm em cada lado.

As Figuras: gráficos, imagens, desenhos e esquemas deverão estar inseridas no texto, apresentar boa qualidade, estar em formato JPEG, com resolução de 300dpi com 15cm x 10cm. O número de figuras deve ser apenas o necessário à compreensão do trabalho. Não serão aceitas imagens digitais artificialmente 'aumentadas' em programas computacionais de edição de imagens. As figuras devem ser numeradas em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem e suas legendas devem estar logo abaixo.

Tabelas e Quadros: deverão ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçados pelo título. As tabelas e os quadros devem estar inseridos no texto. Não serão admitidas as tabelas e quadros inseridos como Figuras.

Títulos de tabelas e quadro e legendas de figuras deverão ser escritos em tamanho 11 e com espaço simples entre linhas.

Citação no texto: deve-se seguir o sistema numérico de citações, em que as referências são numeradas na ordem em que aparecem no texto e citadas através dos seus números sobrescritos (depois de ponto e de vírgula; antes de ponto e vírgula e dois pontos). Citações de mais de uma referência devem obedecer ordem numérica crescente. Quando no final da frase, os números das referências devem aparecer depois da pontuação. Citações com numerações consecutivas devem ser separadas por hífen (Ex: ³⁻⁶); em caso contrário, deve-se utilizar vírgula (Ex: ^{3,4,9,14}). Toda referência deverá ser citada no texto. Exemplos: Conforme definem Villardi et al.¹, a perda óssea alveolar... O uso de implante de carga imediata tem sido discutido por vários autores.^{1,3,5-8} Teses, dissertações e monografias, solicitamos que sejam utilizados apenas documentos dos **últimos três anos** e quando não houver o respectivo artigo científico publicado em periódico. Esse tipo de referência deve,

obrigatoriamente, **apresentar o link** que remeta ao cadastro nacional de teses da CAPES e aos bancos locais das universidades que publicam esses documentos no formato pdf.

Grafia de termos científicos, comerciais, unidades de medida e palavras estrangeiras: os termos científicos devem ser grafados por extenso, em vez de seus correspondentes simbólicos abreviados. Incluem-se nessa categoria os nomes de compostos e elementos químicos e binômios da nomenclatura microbiológica, zoológica e botânica. Os nomes genéricos de produtos devem ser preferidos às suas respectivas marcas comerciais, sempre seguidos, entre parênteses, do nome do fabricante, da cidade e do país em que foi fabricado, separados por vírgula. Para unidades de medida, deve-se utilizar o Sistema Internacional de Unidades. Palavras em outras línguas devem ser evitadas nos textos em português, utilizar preferentemente a sua tradução. Na impossibilidade, os termos estrangeiros devem ser grafados em itálico. Toda abreviatura ou sigla deve ser escrita por extenso na primeira vez em que aparecer no texto.

ESTRUTURA DO ARTIGO

PESQUISAS ORIGINAIS devem ter no máximo 20 páginas com até 40 citações; organizar da seguinte forma:

Título em português: caixa alta, centrado, negrito, conciso, com um máximo de 25 palavras;

Título em inglês (obrigatório): caixa alta, centrado. Versão do título em português;

Resumo: parágrafo único sem deslocamento, fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, contendo entre 150 e 250 palavras. Deve conter a apresentação concisa de cada parte do trabalho, abordando objetivo(s), método, resultados e conclusões. Deve ser escrito sequencialmente, sem subdivisões. Não deve conter símbolos e contrações que não sejam de uso corrente nem fórmulas, equações, diagramas;

Palavras-chave: de 3 a 5 palavras-chave, iniciadas por letra maiúscula, separadas e finalizadas por ponto. Deverá ser consultada a lista de Descritores em Ciências da Saúde-DECS, que pode ser encontrada no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>

Abstract (obrigatório): fonte tamanho 11, espaço 1, justificado, deve ser a tradução literal do resumo;

Keywords: **palavras-chave em inglês;**

Introdução: deve apresentar o assunto a ser tratado, fornecer ao leitor os antecedentes que justificam o trabalho, incluir informações sobre a natureza e importância do problema, sua relação com outros estudos sobre o mesmo assunto, suas limitações. Essa seção deve representar a essência do pensamento do pesquisador em relação ao assunto estudado e apresentar o que existe de mais significante na literatura científica. Os objetivos da pesquisa devem figurar como o último parágrafo desse item.

Método: destina-se a expor os meios dos quais o autor se valeu para a execução do trabalho. Pode ser redigido em corpo único ou dividido em subseções. Especificar tipo e origem de produtos e equipamentos utilizados. Citar as fontes que serviram como referência para o método escolhido.

Resultados: Nesta seção o autor irá expor o obtido em suas observações. Os resultados poderão estar expressos em quadros, tabelas, figuras (gráficos e imagens). Os dados expressos não devem ser repetidos em mais de um tipo de ilustração.

Discussão: O autor, ao tempo que justifica os meios que usou para a obtenção dos resultados, deve contrastar esses com os constantes da literatura pertinente; estabelecer relações entre causas e efeitos; apontar as generalizações e os princípios básicos, que tenham comprovações nas observações experimentais; esclarecer as exceções, modificações e contradições das hipóteses, teorias e princípios diretamente relacionados com o trabalho realizado; indicar as aplicações teóricas ou práticas dos resultados obtidos, bem como, suas limitações; elaborar, quando possível, uma teoria para explicar certas observações ou resultados obtidos; sugerir, quando for o caso, novas pesquisas, tendo em vista a experiência adquirida no desenvolvimento do trabalho e visando a sua complementação.

Conclusões: Devem ter por base o texto e expressar com lógica e simplicidade o que foi demonstrado com a pesquisa, não se permitindo deduções. Devem responder à proposição.

Agradecimentos (opcionais): O autor deve agradecer às fontes de fomentos e àqueles que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho. Agradecimento a suporte técnico deve ser feito em parágrafo separado.

Referências (e não bibliografia): Espaço simples entre linhas e duplo entre uma referência e a próxima. As referências devem ser numeradas na ordem em que aparecem no texto. A lista completa de referências, no final do artigo, deve estar de acordo com o estilo Vancouver (norma completa <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>; norma resumida http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Quando a obra tiver até seis autores, todos devem ser citados. Mais de seis autores, indicar os seis primeiros, seguido de et al. Alguns exemplos:

Artigo publicado em periódico:

Lindsey CJ, Almeida ME, Vicari CF, Carvalho C, Yagui A, Freitas AC, et al. Bovine papillomavirus DNA in milk, blood, urine, semen, and spermatozoa of bovine papillomavirus-infected animals. Genet. Mol. Res. 2009;8(1):310-8.

Artigo publicado em periódico em formato eletrônico:

Gueiros VA, Borges APB, Silva JCP, Duarte TS, Franco KL. Utilização do adesivo Metil-2-Cianoacrilato e fio de náilon na reparação de feridas cutâneas de cães e gatos [Utilization of the methyl-2-cyanoacrylate adhesive and the nylon suture in surgical skin wounds of dogs and cats]. Ciência Rural [Internet]. 2001 Apr [citado em 10 Out 2008;31(2):285-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782001000200015.

Instituição como autor:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust. 1996;164:282-4.

Artigo eletrônico publicado antes da versão impressa

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

Livro (como um todo)

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

RELATOS DE CASO CLÍNICO

Artigos predominantemente clínicos, de alta relevância e atualidade. Os relatos de caso devem apresentar a seguinte estrutura: título em português; título em inglês; resumo em português; palavras-chave; abstract; keywords; introdução; relato do caso; discussão; conclusão e referências. Não devem exceder 12 páginas, incluídos os quadros, as tabelas e as figuras, com até 30 citações.

ARTIGOS DE REVISÃO

Poderão ser aceitos para submissão, desde que abordem temas de interesse, atualizados. Devem ser elaborados por pesquisadores com experiência no campo em questão ou por especialistas de reconhecido saber. Devem ter até 20 páginas, incluindo resumos, tabelas, quadros, figuras e referências. As tabelas, quadros e figuras limitadas a 06 no conjunto, devem incluir apenas os dados imprescindíveis. As figuras não devem repetir dados já descritos em tabelas. As referências bibliográficas devem ser limitadas a 60. Deve-se evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação.

Devem conter: título em português e inglês, resumo e abstract (de 150 a 250 palavras), palavras-chave/keywords, introdução, método, resultados e discussão, conclusão, agradecimentos (caso necessário), referências.

EDITORIAIS

Colaborações solicitadas a especialistas de áreas afins, indicados pela Conselho Editorial, visando analisar um tema de atualidade. Devem conter: Título em português e inglês, Autor, Palavras-chave, Keywords, Texto em português, Referências (quando necessário). Os trabalhos não devem exceder a 2 páginas.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.
2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word (DOC ou DOCX).

3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto do trabalho deve estar conforme as NORMAS da revista (em espaço 1,5, fonte 12 Time New Roman), Figuras e Tabelas inseridas no texto (logo após o seu chamamento, Figuras em resolução mínima de 300 DPI). Os trabalhos não devem exceder as 20 páginas em espaço 1,5. É importante ressaltar que pesquisas feitas com seres humanos e animais devem citar a aprovação da pesquisa pelo respectivo Comitê de Ética. A falta dessa aprovação impede a publicação do artigo. ATENÇÃO: trabalhos fora das Diretrizes para Autores não serão aceitos e serão devolvidos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Declaração de Direito Autoral

Os autores devem revisar o trabalho antes de enviá-lo, autorizando sua publicação na revista Ciência e Saúde on-line.

Devem declarar que o trabalho, nem outro substancialmente semelhante em conteúdo, já tenha sido publicado ou está sendo considerado para publicação em outro periódico, no formato impresso ou eletrônico, sob sua autoria e conhecimento. O referido trabalho está sendo submetido à avaliação com a atual filiação dos autores. Os autores ainda concordam que os direitos autorais referentes ao trabalho se tornem propriedade exclusiva da revista Ciência e Saúde on-line desde a data de sua submissão. No caso da publicação não ser aceita, a transferência de direitos autorais será automaticamente revogada.

Todas as afiliações corporativas ou institucionais e todas as fontes de apoio financeiro ao trabalho estão devidamente reconhecidas.

Por conseguinte, os originais submetidos à publicação, deverão estar acompanhados de Declaração de Direitos Autorais, conforme modelo:

DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Nós, abaixo assinados, transferimos todos os direitos autorais do artigo intitulado (título) à revista Ciência e Saúde on-line.

Declaramos ainda que o trabalho é original e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou no eletrônico. Certificamos que participamos suficientemente da autoria do manuscrito para tornar pública nossa responsabilidade pelo conteúdo. Assumimos total responsabilidade pelas citações e referências bibliográficas utilizadas no texto, bem como pelos aspectos éticos que envolvem os sujeitos do estudo.

Data:

Assinaturas

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.