

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Medicina**

**Rafael Ryuichi Kaway Cruz**

**EFEITOS NO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE E AS REPERCUSSÕES  
NO RITMO CIRCADIANO DECORRENTES DE DISTÚRBIOS DE  
SONO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**São Paulo**  
**2015**

**Rafael Ryuichi Kaway Cruz**

**EFEITOS NO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE E AS REPERCUSSÕES  
NO RITMO CIRCADIANO DECORRENTES DE DISTÚRBIOS DE  
SONO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof<sup>a</sup> Dra. Lenira Cristina Stella, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

**São Paulo**

**2015**

**Rafael Ryuichi Kaway Cruz**

**EFEITOS NO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE E AS REPERCUSSÕES  
NO RITMO CIRCADIANO DECORRENTES DE DISTÚRBIOS DE  
SONO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

São Paulo, 4 de Maio de 2015

---

Professor Orientador

---

Professor Examinador

*Dedico este Trabalho...*

*...a meus amigos.*

*...à minha mãe.*

*...a Billy, o gatinho.*

*...a tia Denise, a Sr. Valdir e a Dona Das Dores.*

*...e a todos que me ajudaram e ainda ajudam.*

*Agradeço...*

*...a Antonio Machado, Ciro Moiti, Felipe Taiar, Flávio Neto, Leda Diogo, Márlu Rocha e Rodrigo Shibuya. Pela amizade, pelo auxílio e pela lealdade.*

*...a meus colegas, amigos, inimigos e indiferentes. Estou sempre aprendendo lições e experiências com todos.*

*...a meus professores. Pelo ensino e pelo aprendizado.*

*...aos funcionários do Centro Universitário São Camilo. Pelo trabalho.*

*...à tia Denise, Sr. Valdir e Dona Das Dores. Pela incessante luta em ajudar nos momentos de dificuldade, de trevas e de luz.*

*...à minha orientadora, Dra. Lenira Cristina Stella. Pela paciência, perseverança e por escolher fazer o correto, e não o mais fácil.*

*...ao gatinho Billy. Pelo companheirismo e pela alegria.*

*...à minha mãe. Pela dedicação, o amor incondicional.*

*...a Deus, finalmente. Por tudo.*

CRUZ, Rafael Ryuichi Kaway. **Efeitos no eixo hipotálamo-hipófise e as repercussões no ritmo circadiano decorrentes de distúrbios de sono: Uma revisão bibliográfica.** 2015. 36p. TCC (Graduação em Medicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

**Introdução:** O sono é muito importante para a manutenção do metabolismo, do comportamento, do humor e de uma boa saúde. O ritmo circadiano controla praticamente todas as funções fisiológicas do organismo em conjunto com sinais ambientais, e pode ser negativamente afetado pela privação de sono em suas variadas formas de apresentação. Os distúrbios de sono estão cada vez mais comuns, por causa de hábitos recentes de estilo de vida (aparelhos eletrônicos, festas noturnas, programas noturnos de televisão) e rotinas duras de trabalho (longas rotinas de trabalho e trabalho em turnos). Pior qualidade de sono também pode afetar a regulação endócrina do organismo mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise, e o organismo pode estar sujeito a sérias complicações à saúde. **Objetivo:** Esclarecer sobre os efeitos da privação de sono no eixo hipotálamo-hipófise e suas consequências no ritmo circadiano. **Metodologia:** Revisão bibliográfica da literatura científica, utilizando-se as bases de dados PubMed e SciELO na busca de artigos científicos (escritos nas línguas inglesa e portuguesa), através de palavras-chave. Foram também utilizados livros-texto e manuais escritos nos mesmos idiomas. **Revisão da literatura:** O sono é caracterizado por: aumento no limiar de excitação a estímulo sensorial, redução do rendimento motor e ausência de consciência. Divide-se o sono em NREM (ausência de movimentos oculares rápidos, com baixa atividade cerebral e hipotonia muscular) e REM (movimentos oculares rápidos, alta atividade cerebral e atonia muscular), e ambos sucedem-se alternadamente, em ciclos. O organismo possui um marca-passo regulador do ritmo circadiano, o núcleo supraquiasmático, que entra em sintonia com o meio-ambiente graças ao fotoperíodo. O eixo hipotálamo-hipófise produz diversos hormônios, cada um cumprindo sua determinada função na manutenção do metabolismo. O diagnóstico de um distúrbio de sono é realizado principalmente por: polissonografia, escala de sonolência de Epworth e teste de latências múltiplas do sono. Pacientes com insônia primária (a qual pode ser fruto de distúrbios circadianos) apresentaram níveis de CRH, cortisol, T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> elevados; e de TRH e ACTH baixos. A apneia do sono não é exclusiva do REM, mas é mais grave neste estágio, resultando em sono fragmentado. Na narcolepsia, o sono de ondas lentas é afetado, cursando com produção alterada de GH. O bruxismo é mais freqüente no NREM; o sonambulismo, exclusivo deste. A síndrome das pernas inquietas cursa com hipersônia, despertares e fragmentação do sono, mas tem fisiopatologia ainda desconhecida. **Conclusão:** É necessário manter uma rotina adequada de sono para manter a homeostase, pois distúrbios de sono podem afetá-la, afetar o ritmo circadiano e o controle hormonal, além de aumentar o risco de doenças cardiovasculares, de acidentes de trânsito e elevar a morbimortalidade. Embora o sono seja um assunto muito estudado, alguns temas ainda têm seus estudos iniciados recentemente, sendo necessários dados adicionais para complementar o conhecimento sobre o assunto.

**Palavras-chave:** 1. Sistema hipotálamo-hipofisário 2. Ritmo circadiano 3. Transtorno do sono 4. Polissonografia 5. Homeostase

CRUZ, Rafael Ryuichi Kaway. **Effects on the hypothalamus-pituitary axis and the repercussions on the circadian rhythm due to sleep disorders: A bibliographic review**. 2015. 36p. Final Paper (Graduation in Medicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

**Introduction:** Sleep is very important for maintenance of metabolism, behavior, mood and a good health. The circadian rhythm controls virtually all body's physiological functions together with environmental signals, and may be adversely affected by sleep deprivation in its various forms of presentation. The sleep disorders are increasingly common, because of recent habits of lifestyle (electronics, night parties, night television shows) and hard work routines (long work routines and shift work). Poor quality of sleep can also affect the endocrine regulation of the body mediated by the hypothalamus-pituitary axis, and the body may undergo serious health complications. **Objective:** To clarify the effects of sleep deprivation on the hypothalamic-pituitary axis and its consequences in the circadian rhythm. **Methods:** Review of the scientific literature, using PubMed and SciELO databases in search of scientific articles (written in English and Portuguese), through keywords. Textbooks and manuals written in the same languages were also used. **Literature review:** Sleep is characterized by: an increase in arousal threshold to sensory stimulation, reduced motor output and absence of consciousness. It is divided into NREM sleep (no rapid eye movements, minimum brain activity and muscle hypotonia) and REM (rapid eye movements, high brain activity and muscular atonia), and both follow one another alternately in cycles. The body has a regulatory pacemaker of the circadian rhythm, the suprachiasmatic nucleus, which comes in harmony with the environment thanks to photoperiod. The hypothalamic-pituitary axis produces several hormones, each fulfilling their particular role in metabolism maintenance. Diagnosing a sleep disorder is mainly done by: polysomnography, Epworth sleepiness scale and multiple sleep latency test. Patients with primary insomnia (which can be result of circadian disorders) had high levels of CRH, cortisol, T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>; and low ones of TRH and ACTH. Sleep apnea is not unique to REM, but is more serious at this stage, resulting in fragmented sleep. In narcolepsy, the slow-wave sleep is affected, attending with altered production of GH. Bruxism is more frequent in NREM; sleepwalking, exclusive of this stage. The restless legs syndrome presents with hypersomnia, awakenings and fragmented sleep, but its pathophysiology remained unknown. **Conclusion:** It is necessary to maintain a proper sleep routine to maintain homeostasis, because sleep disturbances may affect it, affect the circadian rhythm and the hormonal control, and increases the risk of cardiovascular diseases, traffic accidents and increase morbimortality. Although sleep is a much studied subject, some themes still have their studies initiated recently, requiring additional data to complement knowledge on the subject.

**Keywords:** 1. Hypothalamus-pituitary system 2. Circadian rhythm 3. Sleep disorder 4. Polysomnography 5. Homeostasis

## Lista de Figuras

- Figura 1 – Representação das distintas fases do sono <sup>[27]</sup> .....18
- Figura 2 – Imagens de ressonância magnética da anatomia normal das estruturas encefálicas. Destaque para o hipotálamo (incluindo o *tuber cinereum* e o sulco hipotalâmico), a hipófise (observar o infundíbulo, a divisão entre adeno-hipófise e neuro-hipófise e a localização na sela túrcica), o quiasma óptico e a localização do SCN (seta), acima deste e anterior ao hipotálamo <sup>[19]</sup> .....22
- Figura 3 – Controle dos eixos hipotálamo-hipófise-órgãos-alvo para cortisol, T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, GH e PRL <sup>[24]</sup> .....23
- Figura 4 – Representação da secreção normal de cortisol ao longo do dia. Observe que os níveis de cortisol começam a aumentar nas primeiras horas da manhã, atingem seu pico por volta das 8h, decrescem com o progredir do dia e da noite e atingem o seu valor mínimo por volta das 0h, coincidindo com fase de sono  $\delta$  (SWS) <sup>[27]</sup> .....25

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Os distúrbios do sono e sua correlação com as alterações nos níveis hormonais e no eixo hipotálamo-hipófise .....	30
--	----

## Lista de Abreviaturas e Siglas

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
CRH	hormônio liberador de corticotrofina
DA	dopamina
DCV	doença cardiovascular
ECG	eletrocardiografia
EEG	eletroencefalografia
EMG	eletromiografia
EOG	eletrooculografia
ESS	escala de sonolência de Epworth
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
GC	glicocorticoesteroide
GH	hormônio de crescimento
GHRH	hormônio liberador de hormônio de crescimento
GHS-R	receptor de secretagogo de hormônio de crescimento
HHA	(eixo) hipotálamo-hipófise-adrenal
HHF	(eixo) hipotálamo-hipófise-fígado
HHT	(eixo) hipotálamo-hipófise-tireoide
IGF-1	fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IP	insônia primária
IS	Instituto do Sono
MMII	membros inferiores
MPM	movimentos periódicos dos membros
MSLT	teste de latências múltiplas do sono
NREM	<i>non-rapid eye movement</i>
PA	pressão arterial
PRL	prolactina
PSG	polissonografia
RC	ritmo circadiano
REM	<i>rapid eye movement</i>

## Lista de Abreviaturas e Siglas (Cont.)

RHT	trato retino-hipotalâmico
SaO <sub>2</sub>	saturação de oxigênio
SAOS	síndrome da apneia obstrutiva do sono
SCN	núcleo supraquiasmático
SNA	sistema nervoso autônomo
SNC	sistema nervoso central
SPI	síndrome das pernas inquietas
SST	somatostatina
SWA	atividade durante o sono de ondas lentas
SWS	sono de ondas lentas
T <sub>3</sub>	triiodotiroxina
T <sub>4</sub>	tiroxina
TC	temperatura corporal
TCREM	transtorno comportamental do sono REM
TRH	hormônio liberador de tireotrofina
TSH	hormônio tireoestimulante
VIP	polipeptídeo intestinal vasoativo

## Lista de Símbolos

$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
$\delta$	delta
h	hora
min	minuto
s	segundo

# SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVO.....	16
3 METODOLOGIA.....	17
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
4.1 O Sono.....	18
4.2 O ritmo circadiano, núcleo supraquiasmático e fotoperíodo.....	20
4.3 O eixo hipotálamo-hipófise e os hormônios envolvidos no ritmo circadiano e no sono.....	21
4.4 Os distúrbios de sono e o diagnóstico.....	26
5 CONCLUSÃO.....	31
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

## 1 INTRODUÇÃO

A importância do sono é fundamental para a manutenção do metabolismo, do comportamento, do humor, dos níveis e ritmo de secreção hormonal, além da manutenção da boa saúde.

Praticamente todas as funções do organismo são reguladas por um ritmo circadiano (RC), por exemplo: atividade cerebral; metabolismo e homeostase; ciclo sono-vigília; humor; termorregulação; atividade renal; produção, secreção e liberação hormonal e de citocinas, entre outros <sup>[4]</sup>.

O RC é definido como um ritmo endógeno cíclico diário das funções do organismo acima citadas, que dita o momento certo para a realização de uma função, trabalhando em conjunto com estímulos ambientais sincronizadores (*Zeitgebers*), como a luz, som, estímulos motores e sensoriais, entre outros. Tais funções oscilam ao longo do dia todos os dias.

Na sociedade contemporânea dos últimos anos, a qualidade do sono não tem sido priorizada, decaindo em média de 8h para 6h30min e levando à privação crônica de sono <sup>[6]</sup>, e os motivos são diversos: longas rotinas de trabalho, festas noturnas, utilização de aparelhos eletrônicos, programas televisivos noturnos, uso de álcool e/ou drogas, além de rotinas noturnas de trabalho, trabalho em turnos e da própria propensão individual ao sono diminuída.

Deve-se também levar em conta outro aspecto de estilo de vida: período letivo estudantil com início nas primeiras horas da manhã combinado com início mais tardio de sono (mais comum em adolescentes) <sup>[3]</sup>.

Segundo dados do Instituto do Sono (IS; 2015), os principais distúrbios são: (1) insônia; (2) ronco e síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS); (3) narcolepsia; (4) bruxismo; (5) sonambulismo; e (6) síndrome das pernas inquietas (SPI).

Define-se insônia por dificuldade em dar início ao sono ou pelo despertar durante a noite, acompanhado de dificuldade em voltar a dormir, com repercussões no dia

seguinte. Há em curto prazo a sensação de sono não reparador e de má qualidade, cansaço diurno e, em longo prazo, irritação, déficit de memória e concentração, além de sintomas de depressão <sup>[16]</sup>.

Apneia/hipopneia caracteriza-se por interrupção do fluxo aéreo, que pode levar à hipoxemia e despertares. Já a SAOS, por sua vez, é caracterizada pela mesma interrupção em um período superior a 10s, a partir de 5 episódios/h. Pode ser fruto de alterações anatômicas ou pela redução da atividade muscular da faringe, além de seu quadro poder ser agravado pela obesidade. Os sinais e sintomas mais frequentes da SAOS são: histórico de roncos, sono interrompido por paradas respiratórias e sonolência diurna excessiva (hipersônia), podendo haver também sono agitado, nictúria, alterações de memória e raciocínio e impotência sexual <sup>[16]</sup>.

A narcolepsia é definida por sonolência diurna, ataques de sono, cataplexia (queda súbita e reversível do tônus muscular que dura menos de 2 min., sem alterações de consciência) e sono REM anormal. A prevalência na população dos EUA, Europa e Japão é cerca de 0,02 a 0,18%; no Brasil, ainda não há estudos a respeito. A narcolepsia é subdiagnosticada, pois nem todos os casos cursam com cataplexia, seu principal sintoma <sup>[16; 17; 35]</sup>.

O bruxismo consiste no ranger de dentes durante o sono, causado por força muscular excessiva da musculatura mastigatória. Não há causa definida, e seus sinais e sintomas são: dor facial, cefaleia, desgaste dos dentes e de seu esmalte e danos gengivais. O diagnóstico é feito pelo dentista <sup>[16]</sup>.

O sonambulismo consiste por falar, sentar ou andar pelos ambientes da casa enquanto um indivíduo dorme. É mais comum em crianças que em adultos, mas algumas medidas de segurança podem ser necessárias para se evitar acidentes, principalmente em adultos, porque as manifestações podem ser mais vigorosas (correr, gritar, realizar atos nocivos e desnecessários) <sup>[16; 22]</sup>.

A SPI é a movimentação excessiva dos membros inferiores (MMII) que ocorre antes do sono, interferindo no seu início e podendo causar insônia <sup>[16]</sup>.

O hipotálamo e a hipófise são localizados no sistema nervoso central (SNC) e são responsáveis pela homeostase e pelo controle endócrino das funções do organismo. O hipotálamo recebe informações diversas sobre o *status* do corpo e faz

regulagens da maneira adequada, gerando estímulos hormonais para a hipófise produzir seus próprios hormônios (porção anterior ou adeno-hipófise), ou armazenar hormônios hipotalâmicos (porção posterior ou neuro-hipófise), para então estimular diversos órgãos (ex.: tireoide, fígado, adrenais, etc.) a realizarem seus controles para adaptação do organismo conforme necessário <sup>[20]</sup>.

É de suma importância conhecer o sono e seus distúrbios, além dos efeitos que podem vir a acontecer nos níveis hormonais, no metabolismo, e no eixo hipotálamo-hipófise, pois sua desregulação pode causar sérias repercussões no RC e na saúde.

## **2 OBJETIVO**

Este trabalho tem como meta elucidar os efeitos no eixo hipotálamo-hipófise, além das consequências no ritmo circadiano devidas à privação de sono em suas principais formas de apresentação.

### 3 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica integrativa de artigos científicos, estes pesquisados nas bases de dados PubMed e SciELO, escritos em língua inglesa e língua portuguesa, datados desde 1977 até 2015. Foram também utilizados livros-texto e manuais, escritos nos mesmos idiomas acima mencionados e datados de 1968, 2003, 2007, 2008, 2009 e 2011, além de pesquisa a site relacionado ao assunto (IS).

As palavras-chave utilizadas foram estas: “*hypothalamus*”, “*pituitary gland*”, “*hypophysis*”, “*axis*”, “*circadian rhythm*”, “*sleep*”, “*REM*”, “*NREM*”, “*melatonin*”, “*cortisol*”, “*growth hormone*”, “*prolactin*”, “*ghrelin*”, “*leptin*”, “*glucose*”, “*insulin*”, “*sleep disorders*”, “*sleep restriction*”, “*sleep deprivation*”, “*insomnia*”, “*obstructive sleep apnea*”, “*narcolepsy*”, “*bruxism*”, “*somnambulism*”, “*sleep walking*”, “*restless legs syndrome*” e “*willis ekbom disease*”.

A lógica booleana utilizada foi “AND”.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 O sono

O sono caracteriza-se por: (1) aumento do limiar de excitação a estímulo sensorial, (2) redução do rendimento motor e (3) ausência de consciência. Diferente do coma, no sono é possível despertar por meio de estímulo sensorial ou motor. As pessoas passam cerca de um terço de suas vidas dormindo, mas os mecanismos endógenos que explicam o sono, o comportamento humano durante o sono e o papel deste na homeostase ainda não foram totalmente elucidados [13; 19; 26].

O sono divide-se em *non-rapid eye movement* (NREM) e *rapid eye movement* (REM). O sono NREM é subdividido em quatro estágios (de 1 a 4), enquanto que o REM não possui subdivisão (Figura 1) [30]. No NREM, há significativa diminuição da atividade neuronal, da taxa metabólica e da temperatura encefálica. Além disso, a atividade simpática decresce, ou seja, ocorre queda da PA e da FC. Em contrapartida, a atividade parassimpática aumenta e esta é predominante durante a fase NREM. Não há alteração significativa de tônus muscular e reflexos, e não há rápidos movimentos oculares [17].

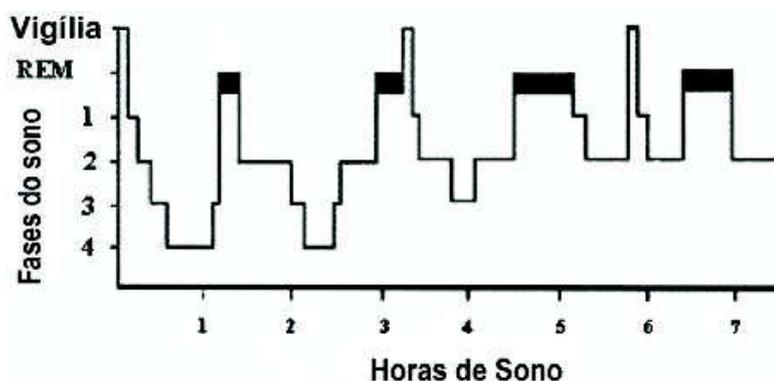


Figura 1: Representação das distintas fases do sono (o REM e as 4 fases do NREM, de 1 a 4). As fases 3 e 4 constituem o SWS. Os dois picos presentes descrevem os microdespertares.

Fonte: PALMA et al., 2007.

À eletroencefalografia (EEG), no estágio 1, considerado a fase de transição da vigília para o sono, com duração de vários minutos, ocorrem frequências de onda mais lentas e variadas, além de voltagem baixa. Caracteriza-se o estágio 2 por fusos de sono (surtos de ondas sinusoidais) e pelo complexo K (ondas bifásicas de alta voltagem), e ambos ocorrem episodicamente, com o nível basal de voltagem baixo à EEG. Há a presença de ondas  $\delta$  lentas de alta amplitude nos estágios 3 e 4, tendo maior amplitude no estágio 4. Esses dois estágios são também chamados de sono de ondas lentas (SWS) <sup>[17]</sup> e, por isso, em 2007, a *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) classificou o NREM em três estágios (N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub> e N<sub>3</sub>), o último destes abrangendo os estágios 3 e 4 de Rechtschaffen e Kales <sup>[15]</sup>.

O SWS é também conhecido por ser a fase de sono profundo, pelo fato de ser um sono particularmente relaxante e restaurador, principalmente na primeira hora de sono após uma pessoa ter ficado por muitas horas acordada. É também associado à diminuição do tônus muscular e das funções vegetativas, como diminuição da pressão arterial (PA), da frequência respiratória (FR) e do metabolismo basal. O SWS é, por sua vez, conhecido como “o sono sem sonhos”, pois, apesar de ocorrerem sonhos de fato (ou até mesmo pesadelos) nessa fase, não ocorre consolidação destes na memória, portanto não são lembrados. <sup>[13]</sup> A atividade durante o sono de ondas lentas (SWA) aumenta proporcionalmente com o período prévio de vigília, e decai durante o sono, sendo considerado um processo regulatório homeostático do sono <sup>[1]</sup>.

O sono REM, a forma ativa do sono, é caracterizado por frequências variadas e baixa voltagem, assim como no estágio 1 do NREM (estágio N<sub>1</sub> da AASM), e por isso é também conhecido como sono paradoxal. Em outras palavras, no REM há aumento global da atividade e do metabolismo cerebral e, dependendo da região encefálica, até maior que na vigília. No REM, ocorre também diminuição acentuada geral do tônus muscular (chegando à atonia) e movimento rápido dos olhos. Uma característica peculiar do REM é a ocorrência de sonhos, frequências cardíaca e respiratória (FC e FR) irregulares, ereção peniana e excitação do clitóris, além da tendência de aproximação da temperatura corporal (TC) à temperatura ambiental. Por esses motivos, ao contrário do SWS, o REM não é considerado um sono restaurador <sup>[13; 17]</sup>.

O NREM e o REM são ciclicamente alternados. O sono começa geralmente pela progressão do estágio 1 ao 4 do NREM. Em seguida, retorna às fases 3 ou 2 e então passa ao primeiro episódio da fase REM, que dura cerca de 5-10 min., após 70-80 min. de sono, aproximadamente. À medida que o sono progride, os intervalos de REM aumentam a cada ciclo, enquanto que os ínterims de SWS diminuem. O período normal de sono é dividido da seguinte maneira: 50-60% corresponde ao estágio 2 o NREM; 20-25% constitui o REM; 15-20% compõem o SWS; e o estágio 1, apenas 5%. Ao final do sono, o despertar ocorre espontaneamente após um episódio de REM [13; 17].

#### **4.2 O ritmo circadiano, núcleo supraquiasmático e fotoperíodo**

O termo “circadiano” é originário do latim *circa diem*, cujo significado é “em torno de um dia”. A maioria dos processos fisiológicos oscila ao longo do dia diariamente. Dentre estes, incluem-se: atividade cerebral (ciclo sono-vigília), metabolismo e homeostase, PA, FC, FR, TC, entre outros. Conformações e ritmos comportamentais e fisiológicos diários não só são respostas a sinais exógenos, ou seja, que provêm do meio-ambiente, mas são também coordenados por um ritmo circadiano endógeno, o qual tem duração de aproximadamente 24h em mamíferos, incluindo a espécie humana. E esse ritmo é coordenado pelo núcleo supraquiasmático (SCN), via estímulos neuronais e hormonais [4].

O SCN localiza-se na porção ventral do hipotálamo, anterior a este e superior ao quiasma óptico (Figura 2) e é considerado o mediador-mor, em outras palavras, o marca-passo dos relógios circadianos (relógios biológicos) do organismo humano. Para que o SCN esteja em sintonia com o meio-ambiente, os relógios necessitam reajustar-se diariamente durante alguns minutos, o que é feito pelo processo denominado fotoperíodo. No fotoperíodo, sinais luminosos são captados por fotorreceptores e gânglios fotossensíveis na retina, são transmitidos eletricamente via trato retino-hipotalâmico (RHT) aos neurônios do SCN, e estes convertem o

estímulo elétrico em sinais químicos, os quais modulam a expressão gênica e a oscilação molecular. [4].

Os relógios circadianos são mecanismos moleculares que conferem antecipação da célula, órgão ou organismo de preparar-se para enfrentar um estímulo externo antes do seu início, ao longo do dia, por volta de 24h. Consistem em mecanismos de retroalimentação (*feedback*) que oscilam continuamente [2].

Vários estudos apontam a evidência de que lesões estereotáxicas, retirada experimental ou transplantes do SCN desregulam o ritmo circadiano, tornando-o completamente arritmico, quando este se encontra exposto à constante escuridão, tanto em *hamsters* selvagens como em *hamsters* que sofreram mutação do gene Tau. A mutação do gene Tau (autossômica semi-dominante) acelera o fotoperíodo dos homocigotos em 4h, ou seja, *hamsters* selvagens possuem ciclos normais de 24h, enquanto que os Tau-mutantes e os que passaram pela retirada do SCN apresentavam ciclos de 20h [4; 34].

O RC é caracterizado pelo fato de existir dois estágios alternados entre si: (1) um estágio biológico diurno e (2) um estágio biológico noturno; e a transição entre um e outro é instantânea, o que caracteriza mudanças também instantâneas em comportamento, níveis hormonais, além da fisiologia, estímulos elétricos e propensão ao sono. Isso significa que a luz é o principal *Zeitgeber* (do alemão *Zeit*, tempo; e *Geber*, doador) do RC, ou seja, é o principal fator ambiental sincronizador de mudança de um estágio biológico para outro [40].

#### **4.3 O eixo hipotálamo-hipófise e os hormônios envolvidos no ritmo circadiano e no sono**

Definem-se hormônios como sinalizadores químicos liberados na corrente sanguínea para efetuar suas ações reguladoras em tecidos ou órgãos distantes [20].

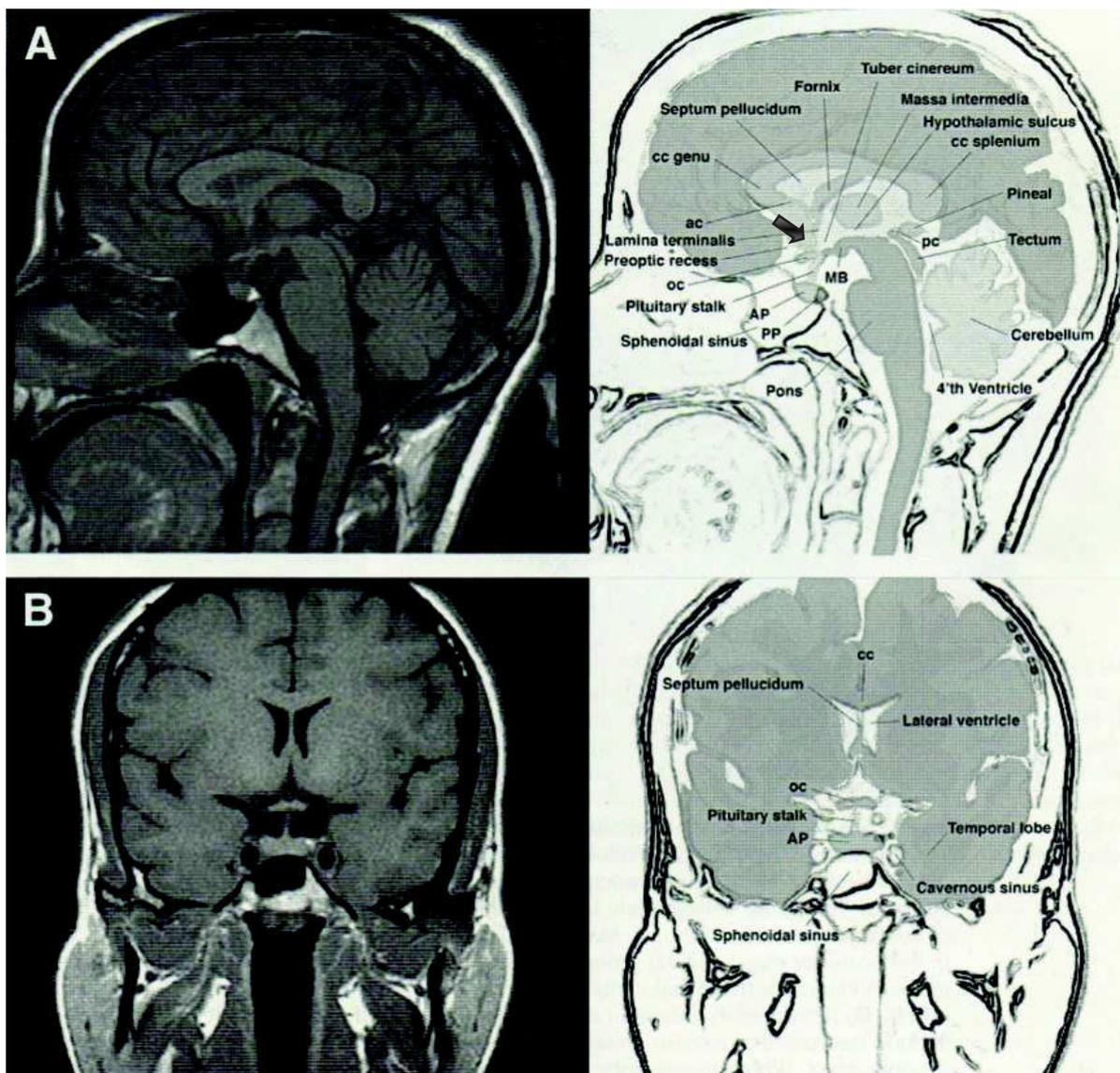
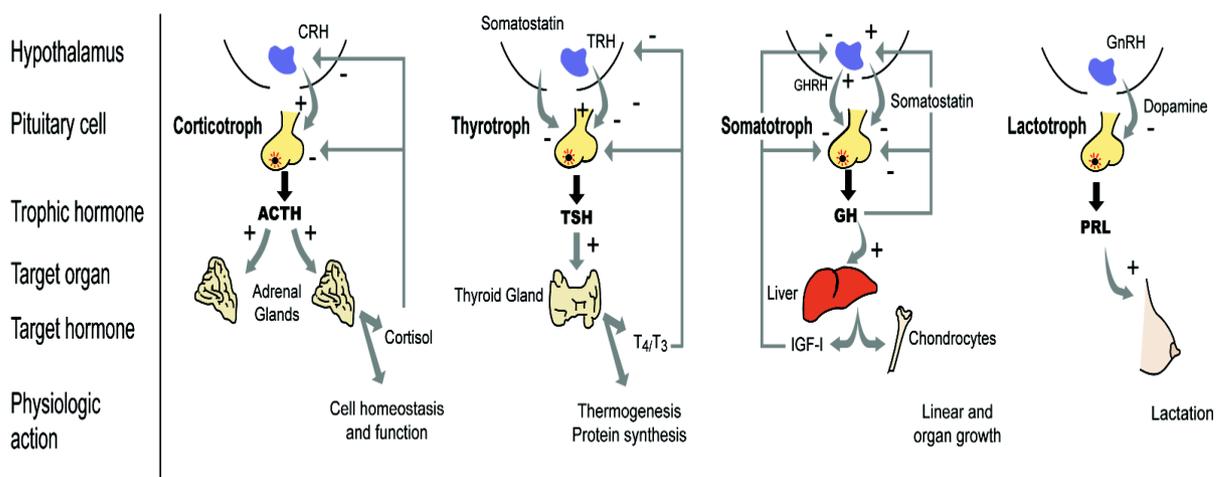


Figura 2: Imagens de ressonância magnética da anatomia normal das estruturas encefálicas. Destaque para o hipotálamo (incluindo o *tuber cinereum* e o sulco hipotalâmico), a hipófise (observar o infundíbulo, a divisão entre adeno-hipófise e neuro-hipófise e a localização na sela túrcica), o quiasma óptico e a localização do SCN (seta), acima deste e anterior ao hipotálamo. FONTE: Adaptado de KRONENBERG et al., 2008.

O eixo hipotálamo-hipófise é o responsável pela coordenação endócrina das funções necessárias para a manutenção da vida. O hipotálamo recebe informações exógenas (ex.: luz, odor, temperatura, dor, etc.) e endógenas (ex.: PA, osmolalidade sanguínea, glicemia, etc.), e os estímulos hipotalâmicos à hipófise, além de outros sítios efetores (ex.: córtex cerebral, tronco encefálico, medula espinal, neurônios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos, etc.), acarretam em respostas

endócrinas, comportamentais e autonômicas efetivadas pelos órgãos-alvo da hipófise, que mantêm a homeostase (Figura 3). Não há apenas um eixo hipotálamo-hipófise, mas vários eixos, cada um sendo complementado pelo seu órgão-alvo, a exemplo da tireoide (eixo hipotálamo-hipófise-tireoide) e da adrenal (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal). O eixo hipotálamo-hipófise é a base para a sobrevivência, portanto sua destruição é incompatível com a vida [20].

Além da luz, do SCN e dos demais citados acima, há outros fatores que influenciam o RC e o sono, tais como: melatonina, cortisol, hormônio de crescimento (GH), grelina, leptina, prolactina (PRL), além do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT), da glicose e da insulina. Esses fatores serão abordados a seguir.



**Figura 3: Controle dos eixos hipotálamo-hipófise-órgãos-alvo para cortisol, T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, GH e PRL.**

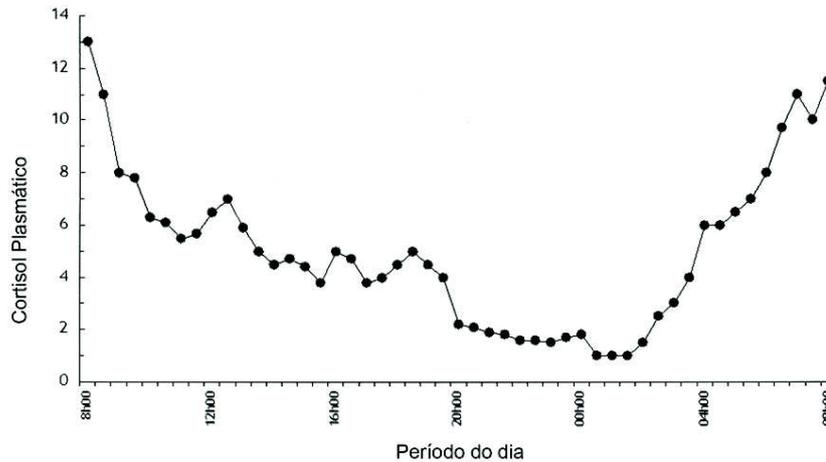
**Fonte:** Adaptado de MELMED, 2003.

A melatonina é secretada pela glândula pineal e, sob condições normais, à noite, sob influência do SCN. A luz é capaz de sincronizar os níveis de melatonina, ou seja, faz com que os mesmos decresçam, o que auxilia diariamente o organismo a respeito do ciclo, sobre o estágio diurno e o noturno e sua alternância adequada. Tanto é que a secreção diária de melatonina é um forte sinal bioquímico do estágio noturno, e esta auxilia na organização do RC (ex.: termorregulação, ciclo sono-vigília). Ademais, a melatonina também tem papel no controle de radicais livres de oxigênio por antioxidantes de defesa, pela regulação do sistema imunológico, além da regulação da glicose e da homeostase [9].

Os hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), respectivamente hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol, medeiam o despertar (em conjunto com o SNA simpático), e também são associados à atenção, vigilância e excitação. Os níveis de cortisol são mais elevados nas primeiras horas da manhã e mais baixos na fase de sono  $\delta$ , ou seja, durante o SWS (Figura 4). A resposta hipofisária ao CRH é inibida pelo início do sono, ou seja, a liberação de cortisol é também inibida. Níveis ótimos de cortisol são fundamentais para um sono de boa qualidade, tanto é que níveis demasiadamente baixos desse hormônio (ex.: adrenalectomia, doença de Addison) prejudicam o sono REM. O cortisol, glicocorticoesteroide (GC) é um potente agente antiinflamatório e imunossupressor, intervindo nas respostas imunes (estimulando ou inibindo, dependendo dos níveis séricos), ou seja, a relação do eixo HHA e o sistema imune se deve ao fato dos GC serem regulados por este em resposta ao estresse [28].

O GH é um hormônio hipofisário cuja secreção e liberação é estimulada pelo hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH), hipotalâmico. O GH atua no catabolismo lipídico e também estimula o fígado a produzir o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), este que age no sistema musculoesquelético, promovendo crescimento celular (hiperplasia) e em tamanho (hipertrofia). Já a inibição do GH é promovida pela somatostatina (SST), a qual também tem ação inibitória ao hormônio tireoestimulante (TSH) [20]. A liberação de GH ocorre em pulsos e é estimulada principalmente após o início do sono profundo (SWS). Evidências também mostram que o envelhecimento poderia causar uma queda na secreção de GH (indicando que haveria a correlação entre alterações no eixo do GH e piora da qualidade de sono) [37; 38]. Além disso, *jet lag* causa importante aumento na secreção de GH, além de alteração no horário do seu pico máximo (do início para o final do sono) e redução do sono REM [12].

A grelina é um ligante endógeno do receptor de secretagogo de hormônio de crescimento (GHS-R), e por causa disso estimula a liberação de GH, o apetite e o ganho de peso. Durante o dia, a grelina também estimula a secreção de hormônios do eixo HHA, do ACTH, do cortisol e da PRL. Esse hormônio também promove o SWS, ao mesmo tempo em que reduz o REM [41].



**Figura 4: Representação da secreção normal de cortisol ao longo do dia. Observe que os níveis de cortisol começam a aumentar nas primeiras horas da manhã, atingem seu pico por volta das 8h, decrescem com o progredir do dia e da noite e atingem o seu valor mínimo por volta das 0h, coincidindo com fase de sono  $\delta$  (SWS).**

Fonte: PALMA et al., 2007.

A leptina é importante para regular o apetite, diminuir a ingestão alimentar e manter o equilíbrio energético, tendo um importante papel na obesidade e no trabalho em turnos. Esse hormônio, produzido pelos adipócitos, obedece ao RC e possui pico à hora do despertar [20; 31]. Em ratos, resultados mostraram que a leptina reduziu o período do REM e aumentou o período do SWS [32].

A PRL também é produzida pela hipófise e, ao contrário dos outros hormônios hipofisários, sua secreção é inibida principalmente pela dopamina (DA) que chega à hipófise pelo infundíbulo. Por outro lado, há vários fatores estimulatórios para a liberação de PRL, como: hormônio liberador de tireotrofina (TRH), oxitocina e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), além da vasopressina, angiotensina II, entre outros. Outrossim, a PRL também é estimulada pela luz, pelo estímulo de sucção aos mamilos e pelo RC. Os níveis de PRL são mais altos à noite e mais baixos durante o dia, apesar de apresentar pico nas primeiras horas da manhã [20; 33].

O TRH, produzido no hipotálamo, estimula a hipófise a produzir o TSH, que estimula a produção tireoidiana de tiroxina ( $T_4$ ) e triiodotiroxina ( $T_3$ ); estes dois hormônios geram retroalimentação negativa ao hipotálamo e à hipófise quando seus níveis encontram-se altos no sangue. Isso define o eixo HHT. Os níveis de TSH oscilam de acordo com o RC, alcançando o valor máximo entre 21 e 5h, e o valor

mínimo entre 16 e 19h, mas picos menores de TSH ocorrem a cada 90-180 min (estimulados pelo TRH) <sup>[20]</sup>.

A glicose é um monossacarídeo essencial para obtenção de energia e para manter o metabolismo, sendo a maior fonte de energia do cérebro (este utiliza 50% da glicose sistêmica). Durante o sono, a atividade do SNC decresce, assim como o metabolismo basal, o débito cardíaco e redução da utilização da glicose sistêmica. Em resposta, a hipófise libera ACTH e GH, influenciando o seu metabolismo <sup>[5]</sup>.

A insulina é um hormônio produzido pelas células  $\beta$  de Langerhans do pâncreas e seu papel no SNC tem como contexto a regulação da homeostase da glicose. Os níveis de insulina oscilam conforme o RC, tendo o pico mais elevado na hora do café-da-manhã e picos menores ao longo do dia, de acordo com as refeições. Há uma diminuição da resposta das células  $\beta$  à glicose nos períodos vespertino e noturno <sup>[20]</sup>.

#### **4.4 Os distúrbios de sono e o diagnóstico**

O tempo de sono diminuiu nos últimos anos, e estudos transversais e longitudinais demonstraram uma relação entre curta duração de sono/pior qualidade de sono com aumento do risco para obesidade, diabetes, hipertensão arterial, doença cardiovascular (DCV), síndrome metabólica e mortalidade precoce <sup>[7]</sup>.

Para monitorar o sono e diagnosticar eventuais distúrbios, indica-se a polissonografia (PSG), registrando-se variáveis fisiológicas, como: EEG, eletrooculografia (EOG), eletromiografia (EMG), eletrocardiografia (ECG), fluxo aéreo oronasal, esforço respiratório tóraco-abdominal, saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) via oximetria de pulso, entre outras. Com tais dados, a PSG busca avaliar: latência de sono (REM e NREM), eficiência de sono, quantidade e intervalos dos estágios de sono, número e duração de despertares e microdespertares, ocorrência de eventos respiratórios e motores, alterações na FC (arritmias), além da concentração de

gases no sangue. Além do mais, a PSG é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, sendo um método de escolha para avaliar SAOS [22; 36].

Além da PSG, pode-se utilizar do teste de latências múltiplas do sono (MSLT), método de escolha para avaliar a hipersônia. Realizado durante o período diurno, o MSLT monitora o tempo que o paciente leva para adormecer (verifica-se a latência média de sono), além de verificar a existência de sono REM nesses episódios de sono diurno, sendo então eficaz para diagnosticar narcolepsia [22; 36].

Ainda assim podem-se fazer questionários (ex.: Fletcher & Lockett), abordando várias características ou aspectos do sono, ou aplicar a escala de sonolência de Epworth (ESS), com valores que vão de 0 a 24. A escala é positiva para sonolência diurna excessiva a partir de valores maiores ou iguais a 10 [36].

Sono de curta duração, insuficiente ou de qualidade inferior é associado à hiperglicemia em jejum, níveis elevados de glicose e insulina pós-prandiais e resistência à insulina. Em pacientes já diagnosticados com diabetes, sono inadequado impacta negativamente no controle glicêmico [6]. Ainda há o decréscimo na liberação de GH [27]. As correlações entre os principais distúrbios de sono e os efeitos no eixo hipotálamo-hipófise encontram-se na Tabela 1.

A insônia primária (IP) ocorre na ausência de causas mentais, medicamentosas, causas neurológicas, uso de drogas ou outros distúrbios de sono. Estudos recentes mostraram que pacientes com IP apresentavam níveis mais elevados de CRH, cortisol, T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub>, porém apresentavam níveis baixos de TRH e ACTH, quando comparados aos pacientes insones com depressão [42].

A insônia pode ser fruto de desalinhamentos persistentes no RC, como o atraso da fase do sono (atraso de mais de 2h no horário dormir e despertar em horários convencionais) e o avanço da fase do sono (adiantamento do horário de sono em relação ao horário socialmente desejável). Distúrbios transitórios no RC (ex.: *jet lag* e mudança radical no horário de trabalho) podem resolver-se quando o horário do sono é restabelecido. Insônia crônica também pode ser fruto de outras formas de privação de sono, como SAOS e movimentos periódicos dos membros (MPM) [17; 22].

A SAOS é bem prevalente (3-7% em homens adultos e 2-5% em mulheres adultas na população geral) [14] e tem sequelas graves, como acidentes de trânsito e

DCV. Além disso, como o sono REM tem como característica a atonia do músculo esquelético, há uma maior frequência de apneias e maior decréscimo da perfusão sanguínea, além de estar mais associada com hipoxemia (se comparado com o estágio 2 do NREM). Apesar da SAOS não ser necessariamente exclusiva do REM, é agravada neste estágio [24; 39].

A SAOS, também caracterizada pela privação de sono, resulta em alterações imunológicas importantes, as quais podem ser mediadas pela estimulação do eixo HHA e/ou do SNA simpático. Considera-se o estresse como um importante fator desencadeador de insônia; e a fragmentação de sono promovida pelos despertares está ligada a aumento de atividade do eixo HHA [28]. Não menos importante, ocorre prejuízo na sensibilidade à insulina e no metabolismo da glicose, maior formação de radicais livres de oxigênio e maior predisposição a danos vasculares, HAS e hipercortisolemia, entre outros riscos cardiovasculares [8; 14].

A narcolepsia é causada pela deficiência da produção de hipocretina (orexina), um neuropeptídeo envolvido na regulação do sono e do despertar, além de também influenciar o apetite, as funções neuroendócrinas e o metabolismo energético [23]. Receptores de hipocretina são expressos tanto no SNC, como no pâncreas e no tecido adiposo. Tanto é que resultados de alguns estudos sugerem que a hipocretina seja um importante regulador da insulina e da leptina em resposta à glicose [29]. O SWS é particularmente associado com a liberação de GH. Em pacientes narcolépticos, o SWS é distribuído aleatoriamente, o que implica em alteração na distribuição circadiana do GH [27].

O bruxismo pode ser classificado em primário (idiopático) e secundário, podendo estar associado a várias causas, inclusive distúrbios de sono, como: SAOS, roncos primários, SPI e transtorno comportamental do sono REM (TCREM). A PSG revela atividade mastigatória do músculo esquelético (principalmente nos estágios 1 e 2 do NREM), microdespertares, mudanças na constituição do sono e achados similares aos da SAOS [22].

No sonambulismo, o paciente apresenta comportamentos motores repentinos e automáticos, com início no sono NREM (principalmente durante o SWS, caracterizado por ondas  $\delta$ ). O paciente encontra-se inconsciente e a comunicação não é fácil. Não ocorre durante o REM (diagnóstico diferencial do TCREM). Não há

certeza sobre a fisiopatologia do sonambulismo, embora haja a possibilidade de se identificar fatores precipitantes, a exemplo da privação de sono, depressores do SNC (incluindo álcool), febre e idade jovem <sup>[17; 22]</sup>.

Na SPI (doença de Willis-Ekbom), privação de sono é a principal causa de perda da qualidade de vida e de busca de tratamento. Em 70 a 80% dos casos, os pacientes reportam insônia devida a MPM: sensações desagradáveis nos MMII e à vontade de movimentá-los (flexão dos joelhos ou tornozelos, por exemplo). A fisiopatologia é incerta, mas há a associação com disfunção dopaminérgica (SPI primária), carência de ferro no SNC (SPI secundária) além de fator genético <sup>[10; 11; 18]</sup>.

Pode haver também hipersônia, despertares e fragmentação do sono, fatores contribuintes para a morbidade da SPI. Os MPM predominam no estágio 2 do sono NREM <sup>[22]</sup>. Na SPI, níveis de ACTH encontraram-se baixos em relação a indivíduos hígidos, enquanto que os níveis de cortisol foram similares <sup>[21]</sup>.

Apesar deste dado, não foram encontrados mais dados relevantes o suficiente que associassem o bruxismo, o sonambulismo e a SPI com efeitos nas fases do sono ou no eixo hipotálamo-hipófise.

**Tabela 1: Os distúrbios do sono e sua correlação com as alterações nos níveis hormonais e no eixo hipotálamo-hipófise.**

<b>Distúrbio</b>	<b>Definição</b>	<b>Alteração hormonal correspondente</b>
Insônia	Dificuldade em iniciar o sono/despertar durante a noite. Dificuldade em voltar a dormir. Insônia crônica: pode ser causada por SAOS e MPM [17; 22].	Insônia primária: Níveis elevados de CRH, cortisol, T <sub>4</sub> e T <sub>3</sub> ; níveis baixos de TRH e ACTH (em comparação com os insones com depressão) [42].
SAOS	5 episódios/h de apneia/hipopneia superiores a 10s. Decorrente de alterações anatômicas ou redução da atividade muscular faríngea. Agravado pela obesidade. Não exclusiva do REM; mais grave neste estágio [24; 39].	Alterações imunológicas. Estimulação do eixo HHA e/ou do SNA simpático (hipercortisolemia). Prejuízo na sensibilidade à insulina e no metabolismo da glicose [8; 14; 28].
Narcolepsia	Sonolência diurna; ataques de sono; cataplexia; sono REM anormal. Idiopática.	Associação do SWS com a liberação de GH. Distribuição aleatória do SWS (alteração na distribuição do GH) [27]. Deficiência de hipocretina (regulador da insulina e da leptina em resposta à glicose) [23; 27].
Bruxismo	Ranger de dentes durante o sono. Causa: força excessiva dos músculos mastigatórios. Possíveis causas: SAOS, SPI, TCREM. Microdespertares e mudanças na constituição do sono.	Achados similares aos da SAOS [22].
Sonambulismo	Falar, sentar ou andar durante o sono. Mais comum em crianças. Manifestações vigorosas em adultos. Comportamentos motores repentinos Exclusivo do sono NREM (principalmente SWS). Fisiopatologia incerta. Fatores precipitantes: privação de sono, depressores do SNC, febre e idade jovem [17; 22].	Não encontrados dados sobre os efeitos no eixo hipotálamo-hipófise.
SPI	Movimentação excessiva dos MMII (MPM). Ocorre antes do sono e interfere no seu início. Possível causa de insônia. Fisiopatologia incerta (associação com disfunção dopaminérgica, carência de ferro no SNC e fator genético) [10; 11; 18].	Associação com disfunção na DA (possíveis alterações na PRL). ACTH baixo e níveis semelhantes de cortisol (em relação a indivíduos hígidos) [21]. Mais dados a respeito do eixo não foram encontrados.

## 5 CONCLUSÃO

Distúrbios de sono estão cada vez mais comuns na sociedade contemporânea, e implicando cada vez mais na saúde, devido aos recentes hábitos de estilo de vida e às rotinas de trabalho, fazendo com que o início do sono seja mais tardio e o tempo de sono seja menor. É imprescindível dormir de forma adequada, pois todas as fases do sono têm relevância na manutenção homeostática, assim como no eixo hipotálamo-hipófise.

Privação de sono pode desregular o RC, afetar na produção oscilatória coordenada dos hormônios como um todo, provocar sonolência diurna excessiva, e, conseqüentemente, diminuir a produtividade e aumentar o risco de acidentes de trânsito, além de ampliar o risco de patologias como a diabetes, hipertensão e DCV, elevar a morbidade e aumentar o risco de óbito.

Apesar de muitas pesquisas a respeito do RC e do SCN, da fisiologia do sono, dos distúrbios, privação, fragmentação, transtornos respiratórios, entre muitos outros assuntos, algumas vertentes do sono (como o bruxismo, o sonambulismo e a SPI) tiveram seus estudos iniciados recentemente e são necessárias ainda mais pesquisas a respeito de certos transtornos do sono e suas implicações na saúde.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> AESCHBACH, D.; CUTLER, A.J.; RONDA, J.M. A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. **J Neurosci**. 2008 March 12; 28(11): 2766-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5548-07.2008.
- <sup>2</sup> BAILEY, S.M.; UDOH, U.S.; YOUNG, M.E. Circadian regulation of metabolism. **J Endocrinol**. 2014 August; 222(2): R75-R96. doi: 10.1530/JOE-14-0200.
- <sup>3</sup> BAUM, K.T. et al. Sleep restriction worsens mood and emotion regulation in adolescents. **J Child Psychol Psychiatry**. 2014 February; 55(2): 180-190. doi: 10.1111/jcpp.12125.
- <sup>4</sup> BOLLINGER, T.; SCHIBLER, U. Circadian rhythms - From genes to physiology and disease. **Swiss Med Wkly**. 2014; 144: w13984.
- <sup>5</sup> BOYLE, P.J. et al. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. **J Clin Invest**. 1994 February; 93(2): 529-35.
- <sup>6</sup> BRIANÇON-MARJOLLET, A. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: Endocrine and molecular mechanisms. **Diabetol Metab Syndr**. 2015 Mar 24; 7: 25. doi: 10.1186/s13098-015-0018-3. eCollection 2015.
- <sup>7</sup> BUXTON, O.M. et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. **Diabetes**. 2010 Sep; 59(9): 2126-33. doi: 10.2337/db09-0699. Epub 2010 June 28.
- <sup>8</sup> CARNEIRO, G. et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and 24h blood pressure profile in obese men with obstructive sleep apnea syndrome. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2008 August; 295(2): E380-4. doi: 10.1152/ajpendo.00780.2007. Epub 2008 June 3.

- <sup>9</sup> CLAUSTRAT, B.; LESTON J. Melatonin: Physiological effects in humans. **Neurochirurgie**. 2015 April 20. pii: S0028-3770(15)00054-5. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
- <sup>10</sup> FERRI, R. et al. Increased eletroencephalographic high frequencies during the sleep onset period in patients with restless legs syndrome. **Sleep**. 2014 Aug 1; 37(8): 1375-81. doi: 10.5665/sleep.3934.
- <sup>11</sup> GARCIA-BORREGUERO, D et al. Pregabalin versus pramipexole: Effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. **Sleep**. 2014 Apr 1; 37(4): 635-43. doi: 10.5665/sleep.3558.
- <sup>12</sup> GOLSTEIN, J. et al. Effects of “jet lag” on hormonal patterns. IV. Time shifts increase growth hormone release. **J Clin Endocrinol Metab**. 1983 March; 56(3): 433-40.
- <sup>13</sup> HALL, J. E. **Guyton & Hall tratado de fisiologia médica**. 12<sup>a</sup> Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap. 59. p. 761-762.
- <sup>14</sup> HENLEY, D.E. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: The effect of continuous positive airway pressure therapy. **J Clin Endocrinol Metab**. 2009 November; 94(11): 4234-42. doi: 10.1210/jc.2009-1174. Epub 2009 October 9.
- <sup>15</sup> IBER, C. et al. **The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications**. 1<sup>st</sup> Ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- <sup>16</sup> **INSTITUTO DO SONO**. Disponível em: <<http://www.sono.org.br/sono/disturbiosdosono.php>>. Acesso em: 28/04/2015.
- <sup>17</sup> KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. **Princípios da neurociência**. 4<sup>a</sup> Ed. Barueri, SP: Manlote, 2003. Cap. 47-48. p. 936-959.
- <sup>18</sup> KATSI, V. et al. The association of restless legs syndrome with hypertension and cardiovascular disease. **Med Sci Monit**. 2014 Apr 21; 20:654-9. doi: 10.12659/MSM.890252.

- <sup>19</sup> KIM, T.W.; JEONG, J.H.; HONG, S.C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. **Int J Endocrinol**. 2015; 2015: 591729. doi: 10.1155/2015-591729. Epub 2015 March 11.
- <sup>20</sup> KRONENBERG, H.M. et al. **Williams textbook of endocrinology**. 11<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. Cap. 7, 8, 30, 34. p. 85-261, 1351, 1346.
- <sup>21</sup> LATTOVA, Z. et al. The stress hormone system in various sleep disorders. **J Psychiatr Res**. 2011 Sep; 45(9): 1223-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.013. Epub 2011 Apr 17.
- <sup>22</sup> MARTINS, M.A. et al. **Clínica médica: Doenças dos olhos, doenças dos ouvidos, nariz e garganta, neurologia, transtornos mentais**. 1<sup>a</sup> Ed. Barueri, SP: Manole, 2009. Vol. 6. Sec. 3. Cap. 4. p. 293-312.
- <sup>23</sup> MAUROVICH-HORVAT, E. et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis, glucose metabolism and TNF- $\alpha$  in narcolepsy. **J Sleep Res**. 2014 August; 23(4): 425-31. doi: 10.1111/jsr.12138. Epub 2014 March 20.
- <sup>24</sup> McSHARRY, D.G. et al. Physiological mechanisms of upper airway hypotonia during REM sleep. **Sleep**. 2014 March 1; 37(3): 561-569. doi: 10.5665/sleep.3498.
- <sup>25</sup> MELMED, S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary. **J Clin Invest**. 2003 December 1; 112(11): 1603-1618. doi: 10.1172/JCI200320401.
- <sup>26</sup> MORRIS, C.J.; AESCHBACH, D.; SCHEER, F.A.J.L. Circadian system, sleep and endocrinology. **Mol Cell Endocrinol**. 2012 February 5; 349(1): 91-104. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003.
- <sup>27</sup> OVEREEM, S. et al. Somatotropic axis in hypocretin-deficient narcoleptic humans: Altered circadian distribution of GH-secretory events. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2003 March; 284(3): E641-7. Epub 2002 November 26.
- <sup>28</sup> PALMA, B.D. et al. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. **Rev Bras Psiquiatr**. 2007; 29(Supl I): S33-8.

- <sup>29</sup> PARK J.H. et al. Orexin A regulates plasma insulin and leptin levels in a time-dependent manner following a glucose load in mice. *Diabetologia*. 2015 March 28. doi: 10.1007/s00125-015-3573-0.
- <sup>30</sup> RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. **U.S. Government Printing Office**; Washington, D.C., 1968.
- <sup>31</sup> SHEA, S.A. et al. Independent circadian and sleep-wake regulation of adipokines and glucose in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May; 90(5): 2537-2544. doi: 10.1210/jc.2004-2232.
- <sup>32</sup> SINTON, C.M.; FITCH, T.E.; GERSHENFELD, H.K. The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. *J Sleep Res*. 1999 September; 8(3): 197-203.
- <sup>33</sup> STAWERSKA, R. et al. Changes of circadian rhythm of prolactin in short children are dependent on growth hormone secretion. *Ann Agric Environ Med*. 2014; 21(2): 445-449. doi: 10.5604/1232-1966.1108622.
- <sup>34</sup> STIRLAND, J.A.; MOHAMMAD, Y.N.; LOUDON, A.S.I. A mutation of the circadian timing system (tau gene) in the seasonally breeding syrian hamster alters the reproductive response to photoperiod change. *Proc Biol Sci*. 1996 March 22; 263(1368): 345-50.
- <sup>35</sup> SUZUKI, S. et al. Narcolepsy with cataplexy in an elderly woman. *J Gen Intern Med*. 2015 March 18. doi: 10.1007/s11606-015-3277-7.
- <sup>36</sup> TOGEIRO, S.M.G.P.; SMITH, A.K. Diagnostics methods for sleep disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27(Supl I): 8-15.
- <sup>37</sup> VAN CAUTER, E. Slow wave sleep and release of growth hormone. *JAMA*. 2000; 284: 2717-2718.
- <sup>38</sup> VAN CAUTER, E.; PLAT, L.; COPINSCHI, G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*. 1998; 21: 553-556.

- <sup>39</sup> VARGA, A.W. et al. Apnea-induced rapid eye movement sleep disruption impairs human spatial navigational memory. **J Neurosci**. 2014 Oct 29; 34(44): 14571-14577. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3220-14.2014.
- <sup>40</sup> WEHR, T.A.; AESCHBACH, D.; DUNCAN Jr., W.C. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. **Journal of Physiology**. 2001; 535.3, p. 937-951.
- <sup>41</sup> WEIKEL, J.C. et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2003; 284: E407-15. Epub 2002 October 15.
- <sup>42</sup> XIA, L. et al. Alterations in hypothalamus-pituitary-adrenal-thyroid axes and gonadotropin-releasing hormone in the patients with primary insomnia: A clinical research. **PLoS One**. 2013 August 9; 8(8): e71065. doi: 10.1371/journal.pone.0071065.