

## O cortisol associado ao sono REM e NREM: Uma revisão dos fatores que influenciam o período circadiano

Cortisol Associated with REM and NREM Sleep: A review of factors that influence the circadian period

Cortisol asociado con el sueño REM y NREM: Una revisión de los factores que influyen en el período circadiano

Recebido: 29/04/2024 | Revisado: 09/05/2024 | Aceitado: 10/05/2024 | Publicado: 13/05/2024

### **Pedro Otavio Ribeiro dos Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7534-7951>

Universidade de Itaúna, Brasil

E-mail: [p\\_otavios@outlook.com](mailto:p_otavios@outlook.com)

### **Maysa Caputo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3364-0946>

Universidade de Itaúna, Brasil

E-mail: [maysacaputo@gmail.com](mailto:maysacaputo@gmail.com)

### **Nicolas Merlim de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5134-384X>

Universidade de Itaúna, Brasil

E-mail: [nicomer.007@gmail.com](mailto:nicomer.007@gmail.com)

### **Bárbara Isabelly Sousa Assunção**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7847-2034>

Universidade de Itaúna, Brasil

E-mail: [bisassuncao@gmail.com](mailto:bisassuncao@gmail.com)

### **Ludmila Paula Vale Vidal**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4430-1482>

Universidade de Itaúna, Brasil

E-mail: [ludmilavalevidal1991@outlook.com](mailto:ludmilavalevidal1991@outlook.com)

### **Aline Santiago Oliveira Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7682-2346>

Universidade de Itaúna, Brasil

E-mail: [alinesoc066@gmail.com](mailto:alinesoc066@gmail.com)

### **Resumo**

O sono é uma fase do ciclo sono-vigília que é dividido em duas fases, o sono não REM (NREM) e o sono REM. Esse fenômeno está relacionado com o hormônio cortisol, por meio de uma mudança no tempo de divisão das fases que compõem o sono, que por efeito do esteróide ocasiona uma divisão mais espaçada das fases, diminuindo a fragmentação e propiciando um ambiente mais favorável ao estresse. Conforme o aumento ocorre, há uma alteração no eixo neuroendócrino, que gera uma liberação maciça de cortisol na corrente sanguínea cujos efeitos são os estresse crônicos, a obesidade, a depressão do sistema imune e uma queda na qualidade do sono. Associado a esses fatores, tem-se que o contexto diário e os hábitos noturnos pré-sono possuem influência no período, uma vez que os níveis de cortisol possuem efeito na forma como ocorre a progressão do adormecimento e nas concentrações do hormônio matinal. Portanto, o presente estudo tem como objetivo, por meio de um estudo de revisão bibliográfica, trazer à comunidade científica a relação entre o sono, suas fases, qualidade e os níveis de cortisol circulantes.

**Palavras-chave:** Sono; Cortisol; Ritmo circadiano; Fisiologia.

### **Abstract**

Sleep is a phase of the sleep-wake cycle that is divided into two phases, non-REM (NREM) sleep and REM sleep. This phenomenon is related to the hormone cortisol, through a change in the timing of the phases that compose sleep, which, due to the steroid's effect, causes a more spaced division of the phases, reducing fragmentation and providing a more favorable environment for stress. As the increase occurs, there is an alteration in the neuroendocrine axis, which leads to a massive release of cortisol into the bloodstream whose effects are chronic stress, obesity, depression of the immune system, and a decrease in sleep quality. In addition to these factors, it is understood that daily context and pre-sleep nocturnal habits influence the period, since cortisol levels affect how the progression of falling asleep occurs and

morning hormone concentrations. Therefore, the present study aims, through a bibliographic review study, to bring to the scientific community the relationship between sleep, its phases, quality and circulating cortisol levels.

**Keywords:** Sleep; Cortisol; Circadian rhythm; Physiology.

### Resumen

Es una fase del ciclo sueño-vigilia que se divide en dos fases, no REM (NREM) y REM. Este fenómeno está relacionado con la hormona cortisol, debido a un cambio en el tiempo de división de las fases que componen el sueño, que por efecto del esteroide provoca una división más espaciada en las fases, reduciendo la fragmentación y promoviendo un ambiente más favorable al estrés. A medida que se produce el aumento, se produce un cambio en el sistema neuroendocrino, lo que conduce a una liberación masiva de cortisol al torrente sanguíneo con efectos como estrés crónico, obesidad, depresión del sistema inmunológico y un impacto negativo en la calidad del sueño. Asociado a estos factores, se sabe que el contexto diario y los hábitos nocturnos tienen una posible influencia en el período, ya que los niveles de cortisol afectan la forma en que avanza la somnolencia y se producen las concentraciones de hormonas matutinas. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo, a través de un estudio de revisión bibliográfica, presentar a la comunidad científica la relación entre el sueño, sus fases, calidad y niveles de cortisol circulante.

**Palabras clave:** Sueño; Cortisol; Ritmo circadiano; Fisiología.

## 1. Introdução

O sono, inicialmente, era entendido como um período passivo, sem grande complexibilidade e homogêneo. O início da mudança dessa concepção se deu a partir de 1929, quando houve a descoberta do encefalograma por Hans Berger. Posterior a isso, foi possível observar oscilações interativas dos potenciais eletroencefalográficos humanos durante o desenvolvimento do sono (Curi, & Araújo Filho, 2009).

Já na década de 50, começou-se a descrição de características clínicas do sono, como movimentos oculares rápidos e variações nas atividades cerebrais em alguns de seus períodos (Hall, 2016). Com isso e com o avançar dos equipamentos capazes de avaliar os padrões de sono, foi possível identificar duas fases de sono, REM e NREM, esclarecendo o que acontece com a fisiologia humana fora do período de vigília e possíveis elementos que sofrem sua influência, além de fatores que determinam o sono (Thomas et al., 2023).

O sono se apresenta de suma importância para a manutenção e promoção da saúde, sendo responsável por vários mecanismos de regeneração fisiológica e processamento de informações (Santos et al., 2020). Distúrbios como insônia, fragmentação do sono, parassonias, apneias obstrutivas e outros relacionados ao sono estão associados a várias comorbidades, como doenças cardiovasculares, obesidade, alterações hormonais e déficit do sistema imune (Cardoso et al., 2009). Ademais, a má qualidade do sono está relacionada com piora do funcionamento cognitivo e, assim, baixo desempenho de suas atividades diurnas. Além disso, a privação de sono se associa ao agravamento de transtornos psiquiátricos, já que durante esse período ocorrem processamentos neurais importantes responsáveis por equilibrar fatores emocionais (Santos et al., 2020).

Dentre os fatores que influenciam no ciclo circadiano e conseqüentemente, no sono, destaca-se o cortisol, que tem interferência bidirecional no sono, por também estar envolvido na regulação do estresse (Palma et al., 2007). O ciclo vigília-sono constitui o ciclo circadiano humano que possui cerca de 24 horas e é regulado tanto por fatores externos, como a exposição à luz e outros estímulos sensoriais, quanto por fatores internos, como medicamentos e hormônios (Rosa, 2016).

Nesse sentido, o cortisol é de suma importância por acompanhar o ritmo circadiano e ser a principal substância estressora do corpo. O cortisol atinge seu pico por volta das 9:00h, horário em que há o despertar, e diminui paulatinamente ao longo do dia, para que, assim, saia-se do período de vigília para o sono, quando há estímulo inversamente proporcional de hormônios como a melatonina, que induz o estado de sonolência (Hall, 2016).

O cortisol, também conhecido como hormônio do estresse, é produzido e liberado pelo córtex da glândula adrenal em certos níveis fisiológicos ao longo do dia para haver a ativação das vias metabólicas dependentes desse hormônio (Palma et al., 2007). Há diversos fatores externos que influenciam a liberação desse hormônio e, com isso, o organismo é hiper-estimulado ao longo dos anos pelo intenso estresse.

Fatores como alimentação rica em lípidos hidrogenados e carente em vitaminas como a D, sono insuficiente (menos de 6h por noite), atividade física precária ou ausente e diminuição da liberação de melatonina por estímulo visual excessivo, dentre outros, estão associados à alta do cortisol circulante e, com isso, há diversas sintomatologias associadas que geram distúrbios metabólicos, como a obesidade (Souza et al., 2021). Portanto, a liberação do hormônio do estresse é influenciada pelos hábitos individuais do cotidiano, seja aumentando, seja diminuindo sua produção. Logo, é necessário que problemas relacionados ao sono sejam identificados e diagnosticados precocemente e precisamente, para que se possa buscar as causas e, assim, minimizar as repercussões negativas que a privação desse fenômeno natural pode desencadear.

O presente estudo visa trazer à comunidade científica a relação entre o sono, suas fases, qualidade e os níveis de cortisol circulantes. Para isso, a escrita baseou-se na fisiologia cortical do sono, o metabolismo do hormônio do estresse e a união dos assuntos a fim de relatar a dependência dos assuntos entre si. Além disso, foi descrito a sintomatologia e patologia das disfunções geradas pelo desequilíbrio do eixo sono-cortisol e seu reflexo na qualidade de vida do cidadão.

## 2. Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura do tipo narrativa, na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde Virtual (BVS) e tratados de Fisiologia no mês de abril e maio de 2023, com o fito de responder a seguinte pergunta: "Qual a relação entre a liberação de cortisol no ciclo circadiano e fases do sono, e consequentemente, na qualidade de vida humana?" Essa metodologia de pesquisa permite a compreensão integral do fenômeno, abordando dados da literatura teórica e empírica, além de estudos experimentais e não experimentais.

Os descritores utilizados foram "Sono", "Cortisol", "Ciclo circadiano", combinados ao termo AND. Os filtros utilizados foram texto completo e nos seguintes idiomas: Inglês, Português, e Espanhol.

Foram encontrados 88 artigos e destes 30 foram lidos na íntegra, pois estes responderam a pergunta chave procurada pelos pesquisadores.

O Quadro 1, a seguir, apresenta o resultado das filtragens realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa, ou seja, o material selecionado para ser analisado e discutido para demonstrar o que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto, conforme a metodologia abordada.

**Quadro 1** - Especificações dos artigos selecionados e os principais resultados observados pelos autores.

ANO	AUTORES	REVISTA	PRINCIPAIS ACHADOS
2023	Thomas et al.	Springer Nature	A evolução e efetivação de cada uma das fases durante o sono é de suma importância para o funcionamento homeostático do organismo e para a consolidação e reparação de sinapses nervosas.
2021	Shreya Chawla et al.	Nutrients	Altos níveis de cortisol podem estar associados a redução da qualidade do sono, de forma que, por exemplo, fatores estressores, como jejum prolongado, impactam negativamente no sono REM.
2021	Sousa et al.	Brazilian Journal of Development	Análise da relação entre o cortisol e a alimentação, em especial o consumo de vitaminas diárias.
2019	Cole et al.	Elsevier	Os hormônios esteróides ativam receptores nucleares que funcionam como reguladores transcricionais dependentes de ligantes de múltiplos domínios no núcleo celular. Estes, por sua vez, modificam a expressão de genes-alvo específicos no genoma.
2016	Rosa	Monografia-apresentada à Banca Examinadora do Curso de Farmácia da Universidade de Rio Verde (UniRV)	Os níveis de cortisol sofrem alterações em momentos estressantes, o que permite ao organismo adquirir resistência ao meio em que está inserido, mas, quando a exposição aos estressores é constante, o risco de surgimento de patologias é elevado.
2009	Curi & Araújo Filho	Guanabara Koogan	Estudo desenvolvido acerca da fisiologia do cortisol e seu papel na ativação metabólica ao longo dos ciclos de liberação diários e descrição das fases do sono REM e nREM relacionadas ao cortisol.

2007	Palma et al.	Revista Brasileira Psiquiatria	A qualidade e padrões de sono interferem nos valores de cortisol diário, já que distúrbios do sono são moduladores de hormônios como cortisol, podendo desencadear respostas patológicas.
2000	Wust et al.	Elsevier	Estudo sobre fatores genéticos, estressores crônicos e aspectos psicológicos como fontes da variação interindividual da resposta do cortisol ao despertar.

Fonte: A autoria própria.

### 3. Resultados

Diante da complexibilidade da fisiologia do cortisol e sua influência no organismo humano, principalmente em relação ao estresse e ao sono, são vários os fatores que necessitam ser avaliados e compreendidos para o entendimento satisfatório da atividade e impacto desse hormônio. Dessa forma, serão relatados, a seguir, os principais achados na literatura, abordando as variantes de maior relevância para a elucidação do tema.

#### 3.1 Fisiologia do cortisol

O cortisol é sintetizado a partir do colesterol e é o produto final do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) (Matias, 2009). Sua secreção em resposta ao estresse bioquímico contribui para a supressão bem caracterizada do HPA na saúde e na cognição (Lee et. al., 2015). É um mediador essencial da resposta ao estresse sistêmico durante a vida fetal e adulta (Cole, 2019).

Como a grande maioria das ações do cortisol depende da ligação aos receptores citosólicos, apenas uma pequena fração do cortisol livre revela-se biologicamente ativa. Ele sai da mitocôndria e migra para o espaço extracelular e para a corrente sanguínea. Devido a seu baixo peso molecular e natureza lipofílica, o cortisol não ligado entra nas células por difusão passiva, o que torna possível medir o cortisol livre em muitos fluidos corporais (Lee et. al., 2015).

Em geral, o nível de cortisol no sangue aumenta durante o início da manhã (mais alta por volta das 8h) e diminui ligeiramente à noite e durante a fase inicial do sono (Lee et. al., 2015). Esse hormônio apresenta dois tipos de ações: 1) promover ou preparar efeitos permissivos para responder ao agente estressante, como produzir glicose, aumentar a frequência cardíaca, a consciência e a acuidade neural; e 2) efeitos supressivos, incluindo ativação de defesa, mecanismos para evitar superação ou danos ao corpo, como respostas anti-inflamatórias (Cole, 2019).

#### 3.2 Glândula adrenal e a resposta ao estresse

Hormônios secretados pelo córtex adrenal proporcionam uma resposta mais lenta e prolongada (Lee, 2015). Quando o hipotálamo é estimulado, há a secreção de um hormônio corticotropina, que atua na hipófise para a liberação de um hormônio estimulante adrenal, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Sua ação sobre o córtex adrenérgico leva a liberação do cortisol para o organismo (Matias, 2009). Os esteroides glicocorticoides contribuem para a regulação metabólica como um hormônio catabólico. Eles estimulam a quebra de proteínas para liberar aminoácidos, que podem ser utilizados na gliconeogênese hepática para produzir glicose, a degradação do glicogênio e a liberação de ácidos graxos dos depósitos adiposos (Cole, 2019). O cortisol é o principal glicocorticoide e regula uma variedade de importantes funções cardiovasculares, metabólicas, imunológicas e homeostáticas (10).

Estresses psicológicos e físicos aumentam os níveis de cortisol circulante. No estado agudo, o aumento do cortisol induz respostas adaptativas por meio do aprimoramento dos processos catabólicos para fornecer mais energia ao corpo. Em geral, os níveis aumentados de cortisol retornam aos níveis basais por mecanismos de inibição por feedback através do hipotálamo, córtex pré-frontal e, mais importante, hipocampo. Quando estímulos estressantes são repetidos cronicamente, o cortisol circulante é mantido em níveis mais elevados durante um período prolongado, o que pode levar a danos no hipocampo e neurônios corticais, que são as principais regiões onde a inibição de feedback começa. Como resultado, mesmo quando os estímulos desaparecem,

os níveis de cortisol podem ser mantidos em níveis além da faixa fisiologicamente normal devido a um ciclo vicioso causado pelo mecanismo de feedback já danificado (Cole, 2019).

### **3.3 Cortisol salivar**

Estudos recentes mostraram que o índice de cortisol basal pode servir como um marcador endócrino com boa estabilidade ao longo do tempo e que parece ser capaz de detectar mudanças sutis na regulação HPA. Frequentemente, sangue ou saliva são usadas como amostras para análise de cortisol total ou livre, sendo coletadas em horário pré-definido nas primeiras horas da manhã, de forma que o valor hormonal resultante é interpretado como um índice de atividade HPA não estimulada (Wüst et al., 2000).

O cortisol salivar é um biomarcador útil na pesquisa do estresse, mesmo que tenha várias condições que podem mudar essa medida. Diversas variáveis adicionais, como sensibilidade adrenal, capacidade, ligação ao cortisol, etc. afetam níveis de cortisol total e livre. Por isso, o estresse percebido só pode ser moderadamente associado ao cortisol salivar. O ideal seria a análise do cortisol salivar e do sangue, entretanto, a coleta de sangue em pesquisas nem sempre é uma boa opção. A avaliação do cortisol salivar oferece a oportunidade de coletar as amostras sem estresse, sem profissional médico e em ambientes diversos. Entretanto, deve-se levar em consideração que avaliar o cortisol salivar está sujeito a variáveis como estrogênios (gênero, ciclo menstrual, contraceptivos orais) ou condições médicas, que podem afetar a ligação do cortisol e a responsividade (Hellhammer et al., 2009).

### **3.4 Fatores que propiciam aumento do cortisol**

A liberação do cortisol ocorre através de um ciclo circadiano, sendo que em algumas horas do dia sua liberação é mais intensa, como pela manhã, podendo ter um aumento de até 70% nos 30 minutos iniciais ao acordar, retornando à linha de base do despertar dentro de 60 a 75 minutos e declinando gradualmente depois disso (Araújo et al., 2016). Quando estamos em situações de “perigo”, o cortisol é liberado a fim de preparar o nosso organismo, mantendo a pressão e diminuindo a queima calórica para poupar energia. O grande problema desse contexto de liberação do hormônio é que o organismo humano não está apto a diferenciar situações de riscos reais ou riscos aparentes (Araújo et al., 2016).

O cortisol é considerado o hormônio do estresse por estar diretamente relacionado a ele, mas esse estresse pode ser vinculado à inúmeros fatores como a privação do sono, fome prolongada com restrição calórica, trabalho excessivo, preocupação constante, exercícios físicos extremos, consumo elevado de cafeína e outros estimulantes. Os agentes estressores podem ser de origem biológica, como ruídos sonoros, podem ser relacionados à personalidade, como ansiedade, e também a fatores psicossociais, como a interação do comportamento social (Araújo et al., 2016).

No mundo atual, onde os deveres e obrigações ocupam praticamente todo nosso tempo, restando um curto prazo para o descanso e lazer, a nossa própria rotina diária é considerada um fator estressante (Rosa, 2016). Foi realizado um estudo quantitativo e transversal com alguns universitários, levando em consideração a rotina intensa de estudos a que estão submetidos. A pesquisa tinha como objetivo, verificar a relação da privação de sono com a liberação de cortisol. O trabalho analisou os participantes levando em consideração apenas a qualidade do sono do último mês. Não houve uma associação estatisticamente significativa, porém o próprio estudo destaca a importância de um delineamento longitudinal dos participantes, inclusive com coletas de sangue periódicas, para quantificação adequada do nível de cortisol. Na opinião de alguns pesquisadores, alterações significativas nos valores plasmáticos de cortisol estão mais relacionadas a fatores crônicos (Araújo et al., 2016).

Diversos estudos ressaltam como a exposição crônica a agentes estressores influencia na liberação de cortisol, e como esse aumento prolongado prejudica principalmente o sistema imunológico causando imunossupressão (Araújo et al., 2016).

### 3.5 Impacto do cortisol no corpo

O cortisol possui efeitos anti-inflamatórios por induzir a produção de lipocortina, inibidor da fosfolipase A2, que libera ácido araquidônico dos fosfolípidios para produzir prostaglandinas e leucotrienos (15). Então, diminui a quantidade de leucotrienos e prostaglandinas, necessários no processo inflamatório. Além disso, o cortisol inibe a produção de Interleucina-2, que tem efeitos inflamatórios, e a produção de linfócitos T. Promove também o bloqueio da secreção de histamina e serotonina por mastócitos e plaquetas. (Curi & Araújo Filho, 2009).

Um fato a considerar é que o cortisol atua no sistema nervoso central (SNC) e promove a diminuição do sono REM por aumento do estresse celular, assim, antes de acordar, há esse processo para ativação cortical de maneira fisiológica, haja vista que a liberação segue o padrão da fisiologia metabólica (Hall et al., 2016). Quando os níveis de cortisol circulantes estão acima do nível saudável, há um quadro de estresse crônico que impede a entrada no sono REM no período adequado, desse modo, o indivíduo não recebe os benefícios do sono e cria-se, então, um ciclo de estresse crônico de debilitação da saúde cortical do paciente (Cardoso et al., 2009).

Ademais, há quadros clínicos hormonais em que o esteróide está em altos ou baixos níveis circulantes e cada um possui uma clínica diferente. Em níveis elevados, os 3 principais sintomas são obesidade, estresse elevado (com possível evolução para depressão) e diabetes, pois todos os efeitos do cortisol são potencializados pelo aumento de sua concentração e todos convergem a esses sintomas, além de tendência à osteoporose e diminuição da massa muscular (esquelética principalmente), HAS e depressão do sistema imune o que favorece a instalação de doenças oportunistas (Palma et al., 2007).

Outrossim, em níveis baixos, seus efeitos são visíveis pela diminuição do metabolismo corporal e, assim, o retardo sistêmico do indivíduo, visto clinicamente como fadiga, falta de apetite, hipoglicemia e PA baixa. Além disso, há desregulação do sistema imune que, por não ser uma força retardante, gerará uma resposta inflamatória elevada, visto como uma febre baixa diária (Cole et al., 2019). Em suma, o cortisol é um hormônio de extrema importância ao funcionamento sadio do metabolismo corporal, por ser um grande ativador, em níveis fisiológicos, dos sistemas e regulá-los, de modo a gerar uma resposta sistêmica de ativação. No entanto, em situações atípicas do momento metabólico, o cortisol pode elevar ou abaixar em níveis séricos de concentração sanguínea e, dessa maneira, gerar um ônus ao funcionamento corporal, podendo fragilizar a saúde do paciente (Cardoso et al., 2009; Palma et al., 2009; Rosa, 2016).

### 3.6 Fases do sono

Para melhor compreender a importância que o sono possui na saúde humana e seus impactos na vigília, é preciso analisar os mecanismos ocorridos durante esse período e suas fases alternantes, que possuem diferentes características e funções. O sono pode ser classificado, principalmente, em duas fases: NREM (Non-rapid Eye Movement) e REM (Rapid Eye Movement), que, por sua vez, possuem diferentes estágios, definidos por atividades energéticas distintas, e transições (Fernandes, 2006).

A evolução e efetivação de cada uma das fases durante o sono é de suma importância para o funcionamento homeostático do organismo e para a consolidação e reparação de sinapses nervosas (Curi & Araújo Filho, 2009), garantindo a sua regulação hormonal e a devida energia para os demais processos fisiológicos do corpo. O estado de sono REM, NREM ou vigília será consequência da combinação de vias determinadas por certos sistemas neuromoduladores do tronco cerebral, sendo que a oscilação padronizada dessas origina o ciclo circadiano (Correia et al., 2012). A seguir, serão descritos os estágios pelos quais o sono perpassa, os mecanismos neuronais envolvidos e o impacto de seus eventos na saúde humana.

Primeiramente, o sono NREM, subsequente ao estado de vigília, consiste em uma fase com atividade cerebral gradualmente atenuada, prevalecendo, geralmente, durante a primeira metade da noite (Joiner, 2018). Tal fase engloba 4 estágios, em que a profundidade do sono se mostra crescente. O primeiro desses estágios é um período de transição entre a vigília e o sono, ou seja, adormecimento, com duração de 5-10 minutos. Durante esse estágio, o despertar ainda pode ocorrer facilmente e

é comum haver alucinações hipnagógicas. Os músculos começam a relaxar e a respiração é menos intensa quando comparada com o período de vigília.

Já no estágio 2, embora o sono ainda se apresente leve, já há desconexão do cérebro com estímulos externos, como barulhos e toques físicos. Possui duração de aproximadamente 20-30min, sendo o mais longo estágio NREM, correspondendo a cerca de 80% do período total de sono (Amaral et al., 2013). Ocorre diminuição significativa da temperatura e da frequência respiratória e cardíaca.

O estágio 3 consiste em um sono significativamente profundo, com baixa atividade cerebral, ondas lentas e torna-se escasso na segunda metade da noite (Ross & Pawlina, 2020). Durante essa fase, ocorrem processos importantes de regeneração celular e consolidação de memória. Por último, tem-se o estágio 4, etapa em que o sono se apresenta, de fato, profundo, com importante reposição energética e com predomínio das ondas lentas. Há, também, liberação de hormônios essenciais, como o do crescimento.

Após e alternante ao ciclo do sono NREM, inicia-se o sono REM, correspondendo a cerca de um quarto do sono total e ocorrendo, em média, a cada 90min. Ele é caracterizado, contrariando as ideias primordiais de que o sono seria um período de atividade lenta e padrão no ECG, pelo aumento significativo da atividade cerebral, ao passo de quem também implica em hipotonia muscular máxima.

Durante essa fase ocorre a maior incidência dos sonhos, sendo, por esse motivo, alvo de muitos estudos psiquiátricos sobre a relação e sobre os impactos na saúde mental dos indivíduos (Cuéllar et al., 2016). No decorrer do tempo de sono, o período REM, que se repete de 5 a 6 vezes durante a noite (Joiner, 2018), vai se tornando mais longo e intenso, sendo importante para a consolidação do sono e processamentos emocionais.

## **4. Discussão**

### **4.1 Contexto diário**

Durante o dia e a noite há picos de secreção de cortisol, processo fisiológico que mantém os níveis basais deste glicocorticoide (Santos et al.,2020). O maior pico de produção de cortisol denomina-se CAR, que consiste em uma resposta ao despertar do cortisol, que eleva esse glicocorticoide em 50% ou mais, geralmente 30 minutos após acordar (Bowles et al., 2022). Essa resposta ao despertar ajuda no preparo do corpo para os estresses diários e está diretamente relacionado com a experiência do dia anterior também (Bowles et al., 2022).

Além do CAR ao despertar, também há picos de cortisol em cochilos matinais e vespertinos, por exemplo, pesquisas demonstram que cochilos de 90 minutos às 08:30 am e às 13:30 também induzem o CAR, sendo menores do que ao despertar, mas ainda assim consistindo em picos relevantes (Bowles et al., 2022). Vários são os fatores presentes no cotidiano que alteram as concentrações de cortisol, ou fatores que, quando presentes na vida da pessoa seguem um padrão de cortisol diferente do padrão normal.

A qualidade do sono interfere nos valores de cortisol diário, já que distúrbios do sono são moduladores hormonais que podem alterar os níveis normais de hormônios como o cortisol, causando respostas patológicas (Santos et al.,2020). Assim, o horário do sono em diferentes rotinas de trabalho também interfere no CAR, já que desregula o ciclo circadiano normal do cortisol (Santos et al.,2020). Pesquisas apontam que trabalhadores noturnos que dormem durante o dia têm o CAR consideravelmente reduzido após o despertar diurno, diminuindo, assim, suas respostas fisiológicas que necessitam de níveis basais normais de cortisol para acontecer (Bowles et al., 2022).

Diversos distúrbios psíquicos estão relacionados com a desregulação do eixo endócrino hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que começa a partir da estimulação da hipófise pela vasopressina e o hormônio liberador de corticotropina (HLC), que

são liberados pelo hipotálamo. Após a ativação da pituitária, ocorre a ativação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que estimula, no córtex, a liberação de glicocorticóides, como o cortisol. Essa via é regulada por *feedback* negativo, entretanto, em pessoas com depressão, a quantidade de cortisol no plasma é muito grande, assim como há uma resposta exagerada desse glicocorticoide quando estimulado com ACTH, além da via de produção do cortisol não ser inibida por *feedback* negativo (Anacker et al., 2011).

Dessa mesma forma, a Síndrome de Burnout (SB) está relacionada com um desgaste emocional, um fator estressante, ativador do HPA. Há estudos que revelam a existência de alteração no CAR de pessoas com SB, entretanto ainda não se concluiu se é uma alteração que eleva os níveis de cortisol ao acordar, ou se reduz (Ribeiro et al., 2015).

#### 4.2 Fatores que influenciam o pré-sono

Além da rotina, é possível perceber que o cortisol noturno que antecede o período do sono possui uma relação direta com a sua regulação e duração do sono REM. Mesmo que não haja um consenso sobre o sono REM, especula-se que quanto maior o cortisol pré-sono, maior o tempo em que a pessoa irá passar no sono profundo, além de esse sono se apresentar menos fragmentado. Alguns fatores que podem aumentar esse cortisol são a exposição à luz, a alimentação restrita, os ruídos de baixa frequência, a ativação do sistema olfatório ou até mesmo assistir uma série de suspense, o que resultará em uma mudança no sono. (Baselgia et al., 2023; Saraiva et al., 2005; Petrowski et al., 2020; Chawla et al., 2021).

Começando pela exposição à luz, nota-se que adolescentes com sono reduzido tiveram uma maior exposição à luz azul, ou seja, tiveram um aumento mais significativo nos níveis de cortisol basal. Assim, há uma hipótese de que a luz azul, frequentemente vista em aparelhos eletrônicos, é mais prejudicial do que a luz vermelha (Petrowski et al., 2020). Em um estudo realizado foi possível perceber que a reação à luz branca realmente trouxe um aumento significativo para o estresse induzido, porém, mesmo com o aumento do cortisol pela luz azul, houve uma diminuição maior quando comparado a luz vermelha. Além disso, a intensidade da luminosidade influencia a reatividade e fornece suporte para a análise de luz ambiente, mostrando que esse fator precisa ser considerado (Petrowski et al., 2020).

O cortisol também se relaciona com a alimentação. É possível perceber esse impacto quando se observa o período do Ramadan, uma vez que altera o padrão do ciclo do cortisol. Outro ponto é a redução da melatonina após um período de restrição alimentar. Em pessoas que não se submetem ao período do Ramadan, os resultados apresentados no cortisol foram inconclusivos e até mesmo contraditórios, devido a uma variada possibilidade de vieses e ao fato de que pessoas que não participavam do Ramadan e não se alimentavam no período pré-sono apresentaram menores picos antes de dormir (Chawla et al., 2021).

Durante o período também foi possível constatar que houve uma redução considerável dos níveis matinais de cortisol. Em estudos que não houve a presença da restrição alimentar, foi observado que dependendo do período em que havia uma omissão do horário da refeição, havia uma correlação com a curva de secreção de cortisol. Nesse mesmo contexto, os níveis de cortisol podem mudar de maneira abrupta em resposta a uma refeição. Nesse sentido é possível fazer uma relação entre o jantar e a liberação do cortisol noturno, no qual apresenta níveis mais baixos. Além disso, as amostras coletadas durante o período da manhã não apresentaram mudança considerável. Com relação ao sono, é possível fazer a correlação de que altos níveis de cortisol podem estar associados a redução da qualidade do sono. É possível perceber, também, que no período do Ramadan há uma redução de sono REM (Chawla et al., 2021).

O uso de aromaterapias está associado ao sono, já que a manutenção do sono pode ser influenciada pelo sistema sensitivo. Pode-se citar como exemplo a presença do cheiro materno, que é capaz de reduzir o choro e induzir os comportamentos para a alimentação no recém-nascido, o que acaba acelerando o processo de sono (Gaeta & Wilson, 2022). O mecanismo olfatório, que é capaz de regular o sono, está relacionado a circuitos neuronais em múltiplas interconexões, provocando assim uma modulação no processo de sono e vigília, além da uma estabilização. É possível fazer uma análise de que os odores iram

afetar e ativar o circuito noradrenérgico locus coeruleus e o núcleo dorsal da rafe serotoninérgica, que são componentes que podem induzir a liberação alta de cortisol durante as atividades. O uso de aromaterapia é dependente de uma especificidade, sendo uma associação entre o efeito que o odor é capaz de produzir na pessoa, parte biomolecular, e nas preferências e memórias associadas (Gaeta & Wilson, 2022).

A relação entre o cheiro e o sono REM, fase em que geralmente ocorrem os sonhos, apresenta inconstâncias. Em alguns casos não foi possível detectar uma correspondência entre ambos, o que pode ser explicado pelo fato de durante o sono REM haver uma dificuldade de processar o odor e a dificuldade humana de descrever os cheiros percebidos. É importante apontar que a presença de odores também pode reduzir a frequência respiratória, afetando, assim, o comportamento de regiões não olfatórias e áreas corticais (Gaeta & Wilson, 2022).

Outro sistema importante durante o sono é o sistema auditivo, uma vez que ele é capaz de reduzir o estresse e a dor, potencializando assim o sono e melhorando sua qualidade. Isso é evidenciado ao estimular o indivíduo a um espectro sonoro uniforme e suave, como é no caso das oitavas, permitindo assim que houvesse uma baixa amplitude de ondas sonoras durante o sono nREM (Saraiva et al., 2005). Enquanto esse processo ocorre, há também a presença de ruído do tráfego como o ruído de baixa frequência, fazendo com que não se atinja o pico matinal de cortisol considerado normal. É possível fazer uma correlação entre essa diminuição e o aumento do cansaço e mau-humor (Saraiva et al., 2005).

Mais um fator pré-sono que é importante apontar é o estímulo visual que ocorre atualmente através do entretenimento causado por séries de suspense (Baselgia et al., 2023). Antes da pesquisa realizada, era hipotetizado que assistir séries de suspense antes do período do sono impactaria negativamente a qualidade do sono. Entretanto com o estudo e exposição de indivíduos em um período de três horas antes do sono foi constatado que, mesmo durante esse processo, os participantes adormeceram mais rapidamente e o sono REM continuou não sendo afetado quando comparado ao grupo controle, que assistiu a um documentário genérico (Baselgia et al., 2023). No entanto, o referido estudo possui limitações, como a natureza genérica do documentário utilizado no grupo controle, o que poderia influenciar as preferências e potencialmente causar tédio nos participantes, afetando, consequentemente, os resultados. Mesmo com os estudos, as recomendações continuam sendo que haja uma interrupção/restricção do uso de mídias antes do sono, otimizando assim saúde e a função cognitiva (Baselgia et al., 2023).

## 5. Conclusão

O cortisol, um hormônio essencial para o corpo, desempenha diversos papéis importantes, incluindo a regulação do ciclo circadiano e a influência direta no padrão da qualidade do sono. Quando liberado adequadamente, contribui para um sono saudável, mas desequilíbrios podem afetar sua qualidade e diversos fatores influenciam a liberação de cortisol, como o estresse, alimentação, exercício, exposição à luz solar e ritmo diário. Fatores pré-sono também são essenciais para a qualidade do sono e podem influenciar o cortisol.

Vale ressaltar que o sono possui diversas fases, sendo o sono REM a que está relacionada ao processamento de emoções, memórias e aprendizado, ou seja, a má qualidade dessa fase afeta a cognição, as emoções e o estresse. Além disso, o cortisol exerce um papel relevante na regulação do sono REM, sendo que níveis elevados durante a noite reduzem seu tempo, prejudicando a memória e a regulação emocional, levando a problemas relacionados ao sono.

Estudos prévios indicam que hábitos como consumo excessivo de cafeína e falta de exercício físico prejudicam o sono, assim como o uso de dispositivos eletrônicos e estímulos auditivos antes de dormir. Apesar da compreensão geral, ainda há limitações e escassez de estudos conclusivos sobre a relação entre cortisol e sono, sendo necessário mais pesquisas para entender suas interações com os padrões de sono. Compreender os fatores que afetam sua liberação e sua relação com o sono é crucial para promover hábitos e estratégias que favoreçam um sono reparador e uma melhor qualidade de vida.

Pesquisas futuras devem focar na compreensão do cortisol individual durante toda a fase do seu ciclo, por períodos maiores que um dia, podendo assim entender o efeito a longo prazo do hormônio durante a fase do sono. Esses estudos devem ser baseados na alimentação, hábitos diurnos e noturnos e estímulos do indivíduo.

## Referências

- Amaral, T. P. C., Tessarin, G. W. L., Bonfietti, L. H. F. S., Ferro-Alves, M. L., Binhardi, T. D. R., Pereira, L. V., & Dekon, S. F. C. (2013). Fisiologia do sono: características de um sono normal. *Revista de Odontologia da UNESP*, 41.
- Anacker, C., Zunszain, P. A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.007>
- Araújo, M. F. M. de, Vasconcelos, H. C. A. de, Marinho, N. B. P., Freitas, R. W. J. F. de, & Damasceno, M. M. C. (2016). Níveis plasmáticos de cortisol em universitários com má qualidade de sono. *Cadernos Saúde Coletiva*, 24(1), 105–110. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201600010227>
- Chawla, S., Beretoulis, S., Deere, A., & Radenkovic, D. (2021). The Window Matters: A Systematic Review of Time Restricted Eating Strategies in Relation to Cortisol and Melatonin Secretion. *Nutrients*, 13(8), 2525. <https://doi.org/10.3390/nu13082525>
- Correia, F. M. da S., Albuquerque, R. N. de, Martins, H. A. de L., Lins, L. da F., Lima, M. D. C., Dias, J. M. da S., Silva, C. M. da, Santos, A. J. dos, Santos, L. T. dos, & Ribas, V. R. (2012). Participation in nighttime activities in the genesis of depression in public school teachers from the State of Pernambuco, Brazil. *Dementia & Neuropsychologia*, 6, 276–285. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642012DN06040013>
- Baselgia, S., Combertaldi, S. L., Fahr, A., Wirz, D. S., Ort, A., & Rasch, B. (2023). A excitação pré-sono induzida por séries de suspense e suspense tem apenas efeitos menores no sono: um estudo de laboratório do sono. *Medicina do sono*, 102, 186-198.
- Bowles, N. P., Thosar, S. S., Butler, M. P., Clemons, N. A., Robinson, L. D., Ordaz, O. H., Herzig, M. X., McHill, A. W., Rice, S. P. M., Emens, J., & Shea, S. A. (2022). The circadian system modulates the cortisol awakening response in humans. *Frontiers in neuroscience*, 16, 995452. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.995452>
- Cardoso, H. C., Bueno, F. C. de C., Mata, J. C. da, Alves, A. P. R., Jochims, I., Vaz Filho, I. H. R., & Hanna, M. M. (2009). Avaliação da qualidade do sono em estudantes de Medicina. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 33(3), 349–355. <https://doi.org/10.1590/s0100-55022009000300005>
- Cole, T. J., Short, K. L., & Hooper, S. B. (2019). The science of steroids. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 24(3), 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.05.005>
- Cuéllar, A. Y. D., Sibaja, C. M., & Aguirre, A. U. (2016). *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez* (5th ed.). Editorial El Manual Moderno.
- Curi, R., & Araújo Filho, J. P. (2009). Fisiologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- de Souza, B. O., de Vargas, V. M. K., Pereira, Érica R., Buchli, G., Crispim, L. F., Freitas, L. da S., & de Sousa, M. F. (2021). A importância da abordagem nutricional no tratamento da depressão / The importance of the nutritional approach in the treatment of depression. *Brazilian Journal of Development*, 7(8), 75964–75983. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-020>
- Fernandes, R. M. F. (2006). O SONO NORMAL. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 39(2), 157–168. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i2p157-168>
- Gaeta, G., & Wilson, D. A. (2022). Reciprocal relationships between sleep and smell. *Frontiers in Neural Circuits*, 16. <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.1076354>
- Hall, J. E. (2016). Guyton and hall textbook of medical physiology (13th ed.). Elsevier.
- Hellhammer, D. H., Wüst, S., & Kudielka, B. M. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- Joiner, W. J. (2018). The Neurobiological Basis of Sleep and Sleep Disorders. *Physiology*, 33(5), 317–327. <https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2018>
- Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*, 48(4), 209–216. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>
- Matias, G. P., Freire, T. *Visualização de Experiência Ótima e Cortisol: A Psicofisiologia no Quotidiano*. (2009). Impactum-Journals [https://impactum-journals.uc.pt/psicologica/article/view/1647-8606\\_50\\_11/426](https://impactum-journals.uc.pt/psicologica/article/view/1647-8606_50_11/426)
- Palma, B. D., Tiba, P. A., Machado, R. B., Tufik, S., & Suchecki, D. (2007). [Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor]. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)*, 29 Suppl 1, S33-38. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000500007>
- Petrowski, K., Buehrer, S., Niedling, M., & Schmalbach, B. (2020). The effects of light exposure on the cortisol stress response in human males. *Stress*, 24(1), 1–7. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1741543>
- Ribeiro, S. dos S., & Motta, E. A. P. (2015). Associação entre a síndrome de Burnout e o hormônio cortisol. *Revista De Ciências Da Saúde*, 16(2). <https://doi.org/10.18764/>
- Rosa, T. G. (2016). Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático. *Monografia. Curso de Farmácia*. Rio Verde: Universidade de Rio Verde, GO, Brasil. 46p. .

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2020). *Histología: texto y atlas: correlación con biología molecular y celular*. (8th ed.). *Wolters Kluwer*.

Santos, A. F. dos ., Mussi, F. C., Pires, C. G. da S., Santos, C. A. de S. T., & Paim, M. A. S.. (2020). Qualidade do sono e fatores associados em universitários de enfermagem. *Acta Paulista De Enfermagem*, 33, eAPE20190144. <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2020AO0144>

Saraiva, E. M., Fortunato, J. M. S., & Gavina, C. (2005). Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Revista Portuguesa de Psicossomática*, 7(1-2), 89–100. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28770207>

Thomas, R. J., Bhat, S., & Chokroverty, S.. (2023). *Atlas of Sleep Medicine*. *Springer Nature*.

Wüst, S., Federenko, I., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25(7), 707–720. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(00\)00021-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00021-4)