



Revista Portuguesa de Psicossomática

ISSN: 0874-4696

revista@sppsicossomatica.org

Sociedade Portuguesa de Psicossomática
Portugal

Marinho Saraiva, Eduardo; Soares Fortunato, J. M.; Gavina, Cristina

Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília

Revista Portuguesa de Psicossomática, vol. 7, núm. 1-2, janeiro-dezembro, 2005, pp. 89-100

Sociedade Portuguesa de Psicossomática

Porto, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28770207>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

OSCILAÇÕES DO CORTISOL NA DEPRESSÃO E SONO/VIGÍLIA

Eduardo Marinho Saraiva*, J. M. Soares Fortunato** e Cristina Gavina***

Resumo

O cortisol é uma hormona indispensável à vida e com um efeito multifacetado. É sintetizada nas glândulas supra-renais; a sua produção aumenta significativamente em situações de Stress.

A depressão major é uma doença em que existe uma hipercortisolemia, responsável em parte pela sua génese. Este aumento dos níveis de cortisol vai provocar lesões no hipocampo e alterar o funcionamento dos receptores dos glicocorticóides (GRs), diminuindo a retroacção negativa exercida pelo cortisol e desregulando o eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-Renal (HPA), o que vai por sua vez criar uma hipercortisolemia.

Tanto o sono como o padrão de secreção do cortisol possuem um ritmo circadiano. O aumento dos níveis de cortisol tem um papel fundamental no acordar: o pico na secreção diária do cortisol ocorre por essa altura e os seus níveis mais baixos ocorrem ao início da noite. Os níveis de cortisol mantêm-se elevados nos indivíduos que dormem pouco, nos com sono leve e nos que sofrem de

insónia. Existe uma interacção entre a secreção de cortisol e as diversas fases do sono, principalmente a rapid-eye-movement (REM).

Um dos possíveis sintomas da depressão é a insónia, e a insónia é um factor de risco para a depressão. Verifica-se uma hiperactividade do eixo HPA em ambas as patologias.

Palavras-chave: Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA); Cortisol; Variações circadianas com o sono/vigília; Hipercortisolemia; Depressão.

INTRODUÇÃO

O cortisol é uma hormona glicocorticoide sintetizada nas células do córtex das glândulas supra-renais (maioritariamente na zona fasciculada). Esta síntese dá-se a partir do colesterol, e envolve uma série de reacções a nível da mitocôndria e do retículo endoplasmático; a última delas é uma 11-hidroxilação. Após a sua síntese, o cortisol difunde-se para a corrente sanguínea.

A produção de cortisol é controlada pela hormona adrenocorticotrófica (ACTH), que é sintetizada na Adeno-Hipófise ou localmente (paracrinia). A ACTH actua intracelularmente via AMP cíclico, estimulando a síntese e secreção

* Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

** Regente de Fisiologia da FMUP.

*** Assistente de Fisiologia da FMUP.

de hormonas no córtex da supra-renal. A libertação de ACTH é maioritariamente estimulada pela hormona libertadora de corticotrofina (CRH) (embora também o possa ser pela vasopressina)⁽¹⁾.

A CRH é produzida no núcleo paraventricular do hipotálamo, e é transportada axonalmente até à eminência mediana; daí desloca-se até à Adeno-Hipófise via sistema porta-hipofisário. Os neurónios parvocelulares que a produzem provocam também aumento da actividade do S.N. Simpático e a inibição do comportamento sexual. A libertação de CRH tem um ritmo circadiano, sendo também estimulada nas situações de *Stress*. Pode-se então dizer que o eixo HPA é uma das vias de expressão do *Stress*. Perante uma situação de *Stress*, aumenta a libertação de CRH, que vai aumentar a libertação de ACTH, que vai por sua vez conduzir à libertação de cortisol. Existem outras inter-relações entre os constituintes do eixo HPA: a ACTH vai inibir o CRH (*feedback* ou retroacção negativa do ACTH); o cortisol vai inibir o CRH e o ACTH (*feedback* ou retroacção negativa do cortisol).

Cerca de 75 a 80% do cortisol no plasma encontra-se ligado à transcortina, 15% à albumina e o restante circula livre. Está em equilíbrio com a cortisona, que é biologicamente inactiva. É excretado na urina (a maior parte dele após sofrer metabolização hepática)⁽¹⁾.

O cortisol é indispensável à vida, e tem um efeito multifacetado. A sua acção geral é catabólica. A nível do metabolismo, promove a degradação proteica, a lipólise, a gliconeogénese, a produção de glicose pelo fígado, o apetite, a síntese de leptina e a diferenciação dos adipócitos; inibe a síntese proteica e a utilização da glicose.

Assim, antagoniza as acções da insulina, e é fulcral no período de jejum. Como inibe a síntese e promove a degradação proteica, diminui a massa muscular e a matriz conjuntiva. A nível ósseo, reduz significativamente a osteogénese e aumenta a reabsorção cálcica, podendo levar à osteoporose quando presente em níveis elevados persistentes. Ao nível do rim, aumenta a filtração glomerular, a excreção de fosfato e o *clearance* de "água livre". Tem um profundo efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Facilita a maturação fetal a variados níveis. Tem ainda um efeito importante no Sistema Nervoso Central (SNC), a nível da memória, atenção, sono, estado emocional, etc..

Este trabalho analisa o papel do cortisol na depressão (uma das patologias mais prevalentes e graves), e o seu efeito no sono (uma função fisiológica fulcral para o bom funcionamento do SNC e, por conseguinte, de todo o organismo).

CORTISOL E DEPRESSÃO

Segundo o DSM-IV-TR² pode diagnosticar-se uma depressão *major* quando ocorrem ininterruptamente durante pelo menos 2 semanas, 5 dos 9 seguintes sintomas:

- 1) humor depressivo: com características como grande tristeza, isolamento, vazio interior (ou irritabilidade no caso das crianças e adolescentes);
- 2) perda anormal de interesse e prazer (anedonia);
- 3) distúrbios do apetite com consequentes alterações de peso (aumento ou diminuição significativos);
- 4) distúrbios no sono (insónia ou hipersónia);

- 5) distúrbios na actividade motora (lentificação ou hipermotilidade);
 - 6) fadiga anormal ou perda de energia;
 - 7) culpa excessiva e inapropriada;
 - 8) fraca concentração e grande indecisão;
 - 9) pensamentos mórbidos e suicidários.
- (sendo que, pelo menos 1 dos sintomas é: 1) humor depressivo ou 2) perda anormal de interesse e prazer).

As teorias mais recentes ligam a depressão a alterações fisiológicas no funcionamento do eixo HPA e na neurotransmissão serotoninérgica. Os doentes com depressão têm concentrações elevadas de cortisol no plasma, urina e líquido céfalo-raquidiano (CSF)⁽³⁾, e hipófises e supra-renais com um tamanho superior ao normal^(3,4). Isto traduz um hiperfuncionamento do eixo HPA. Por outro lado, sabe-se que a depressão está associada a bai-

xos níveis cerebrais de serotonina: a grande maioria dos antidepressivos utilizados inibe a recaptação neuronal de serotonina, aumentando assim a sua concentração a nível sináptico⁽⁵⁾.

Patogénese da depressão

Estes níveis elevados de cortisol sugeriram dois modelos para a patogénese da depressão⁽⁵⁾ (Fig. 1). Em ambos os modelos, há factores primários (*stress*, trauma, vulnerabilidade biológica) que tanto originam a hipercortisolemia, como os sintomas *afectivos* da depressão (humor depressivo, anedonia, etc.). O cortisol excessivo aumenta então a intensidade desses sintomas *afectivos*, que vão por sua vez originar uma hipercortisolemia ainda maior. Quanto ao que se passaria a seguir, há uma divergência entre estes dois modelos: enquanto que no primeiro (modelo A), seriam os sintomas *afectivos* da de-

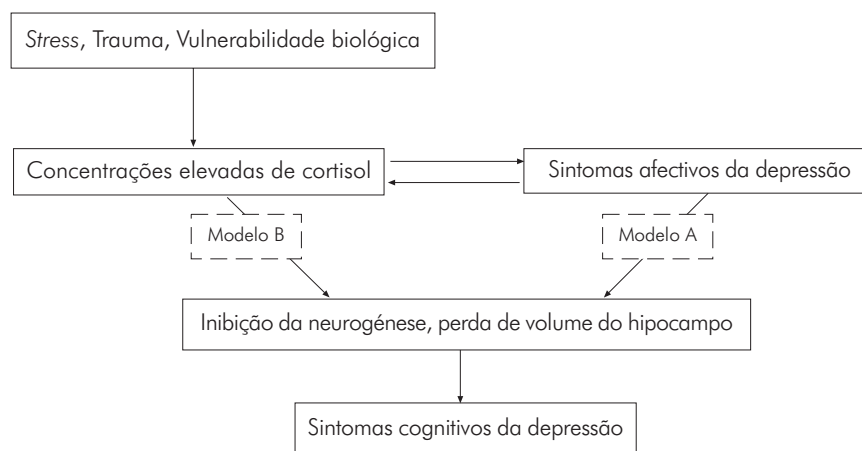


Figura 1 – Modelos da patogénese da depressão (adaptado de 5).

pressão a originar efeitos nocivos a nível do hipocampo (e, subsequentemente, a nível cognitivo), no segundo (modelo B) o elemento desencadeador desses efeitos nocivos seria o cortisol.

Não há consenso sobre qual destes modelos é o mais correcto (se é que algum deles está correcto), mas a maior parte dos dados aponta para o 2º modelo, como se verá a seguir. Por outro lado, há também uma provável influência dos factores genéticos e das experiências na infância na génese desta doença⁽⁴⁾.

O hipocampo é uma região cerebral localizada junto ao lobo temporal, no pavimento do corno inferior do ventrículo lateral, e tem um papel primordial nos processos de memória e aprendizagem⁽⁶⁾. Vários estudos efectuados (principalmente em musaranhos, uma espécie aparentada aos ratos, mas também no Homem – p.ex., nos doentes com síndrome de Cushing, caracterizado por hipercortisolemia), demonstram que uma exposição prolongada a níveis elevados de cortisol provoca diversas lesões a nível do hipocampo: perda de dendritos, inibição da neurogénese (que, no hipocampo adulto, ocorre na zona subgranulosa), neurotoxicidade (i.e., morte neuronal) e atrofia⁽⁵⁾. Isto sugere mais uma vez o efeito catabólico geral do cortisol (*vide supra*). Conclui-se assim que a hipercortisolemia prolongada é (pelo menos em grande parte) responsável pelos sintomas cognitivos da depressão, como a perda de atenção e concentração (*vide supra*) e défices a nível da memória, como proposto no modelo B (Fig. 1).

Desregulação do eixo HPA

Na depressão, o eixo HPA está não só hiperactivo como também funcionalmente desregulado. Num indivíduo saudável, a administração de dexametasona [um substituto exógeno do cortisol⁽¹⁾] suprime a síntese de cortisol endógeno, devido à retroacção negativa exercida sobre a CRH e a ACTH (*vide supra*). No entanto, nos doentes com depressão, a dexametasona não suprime a produção de cortisol^(3,4).

Num indivíduo saudável, o hipocampo contribui para a inibição do eixo HPA (via fórnix). Estas diversas lesões hipocámpais originadas pela hipercortisolemia (*vide supra*) conduzem a uma menor inibição do eixo HPA e, consequentemente, a um aumento dos níveis de cortisol⁽⁴⁾. Assim, um aumento de cortisol origina um aumento de cortisol, ao contrário do que acontece normalmente (devido à retroacção negativa). Por outro lado, a retroacção negativa está também em parte comprometida devido a alterações na actividade dos GR (*vide infra*).

Receptores dos Glicocorticóides (GRs)

O principal receptor para o cortisol é o GR⁽³⁾. Quando atinge uma célula-alvo, o cortisol entra nela livremente, ligando-se ao GR no citoplasma (Fig. 2). Esta ligação leva à dissociação dum complexo de proteínas *chaperon* (que inclui proteínas de choque térmico), previamente ligado ao GR, provocando uma alteração conformacional, que permite a translocação do complexo cortisol-GR para o núcleo⁽³⁾. Aí, liga-se a elementos reguladores dos glicocorticóides (GREs) em moléculas de DNA

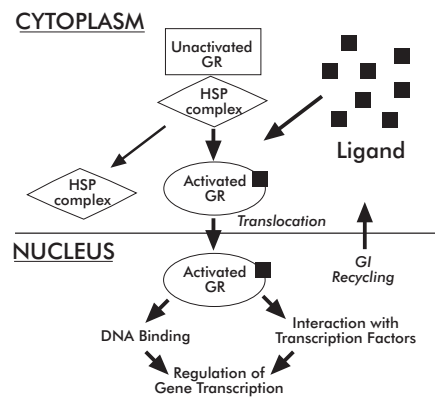


Fig. 2 – Acção intra-celular do cortisol⁽³⁾.

Legenda: Unactivated GR – GR inativado; HSP complex – complexo de proteínas de choque térmico; Activated GR – GR activado; Ligand – Ligando; Translocation – Translocação; GI Recycling – Reciclagem do GR; DNA Binding – Lig. ao DNA; Regulation of Gene Transcription – Regulação da transcrição genética; Interaction with transcription factors – interacção com factores de transcrição; cytoplasm – citoplasma; nucleus – núcleo.

(promovendo a transcrição ou a repressão da transcrição dum dado gene), ou interage com factores de transcrição^(1,3).

No Homem, a avaliação da actividade dos GR faz-se em células imunitárias e fibroblastos da pele e gengivas. Esta é uma forma indirecta de avaliação da actividade dos GR no SNC, pois parte-se do princípio que alterações a nível periférico são acompanhadas de alterações no SNC (o que foi confirmado em estudos em ratos)⁽³⁾. No entanto, há sempre uma pequena possibilidade de ocorrerem resultados falseados. Já se tentou contornar este problema examinando mRNAs dos GR em cérebros *postmortem* (usando hibridização *in situ*), mas estes estudos são raros e difíceis. Nos cérebros analisados de doentes com depressão havia um menor número de GR mRNAs no córtex frontal e no córtex temporal inferior⁽⁷⁾.

A avaliação de GRs a nível periférico faz-se através do uso de esteróides marcados radioactivamente, que são incubados com as células que se querem analisar⁽³⁾. Existem dois tipos de testes para avaliar o número de GRs: o de ligação citosólica e o de ligação na célula inteira. No primeiro, testa-se o número de GRs citosólicos (não se pode por isso distinguir uma *down-regulation* duma activação excessiva, que levaria ao transporte do complexo cortisol-GR para o núcleo); verificou-se que estava diminuído nos doentes com depressão. No segundo, testa-se o número total de GRs; verificou-se que o seu número se mantinha nestes doentes. Concluiu-se portanto, que, na depressão, as baixas nos níveis de GR disponíveis para a ligação ao cortisol eram devidas à compartimentalização nuclear dos GR, e não à sua *down-regulation*⁽³⁾. Outra hipótese avançada, foi a de que a hipercortisolemia originaria menos ligações GR-complexo proteico, devido a uma presente ou recente activação do GR pelo cortisol⁽³⁾ (não dando tempo suficiente para se dar o ciclo ligação ao cortisol – dissociação do complexo proteico – translocação para o núcleo – acção no núcleo – dissociação do cortisol – translocação para o citoplasma – ligação ao complexo proteico – ligação ao cortisol).

Por outro lado, concluiu-se que, nos doentes com depressão, a função do complexo cortisol – GR estava afectada. Isto é provavelmente devido a alterações de outras substâncias que regulam a função dos GR, nomeadamente as citocinas (ex.: interleucina 1) e as substâncias que fazem parte da via do AMP cíclico. A interleucina 1a inibe a translocação do complexo cortisol-GR do citoplasma para o núcleo.

A PKA (activada pelo AMP cíclico) fosforila o GR, aumentando a transcrição genética mediada por este⁽³⁾. Portanto, níveis elevados de citocinas e níveis baixos de AMP cíclico secundários à depressão podem induzir uma "resistência" ao complexo cortisol-GR, afectando a sua função.

Estas alterações a nível do número de GRs disponíveis para a ligação ao cortisol e da função desses GRs, comprometem também a retroacção negativa do cortisol durante a depressão (mediada obviamente por estes receptores) contribuindo para uma maior desregulação do eixo HPA.

Efeitos nos níveis de serotonina

A serotonina (5-hidroxitriptamina) é sintetizada a partir do triptofano. A enzima hidroxilase do triptofano vai converter este aminoácido a 5-hidroxitriptofano, que vai por sua vez sofrer a acção da 5-hidroxitriptofano descarboxilase, transformando-se em serotonina⁽⁶⁾.

Na hipercortisolemia, o triptofano da dieta entra de forma preferencial na via da cinurinina (a nível do fígado)⁽⁴⁾, formando-se mais cinurinina e menos serotonina. Além disso, a enzima hidroxilase do triptofano é inibida⁽⁸⁾. O aumento de cortisol é também responsável por uma diminuição dos RNAs mensageiros (mRNAs) que codificam o receptor da serotonina (a nível do hipocampo)⁽⁸⁾, levando por isso a uma diminuição do número destes receptores. Estes efeitos combinados vão contribuir para a diminuição dos níveis cerebrais de serotonina, típica da depressão (*vide supra*).

Implicações Clínicas – Antidepressivos

Os GRs são modulados directamente pelos antidepressivos e, logo, têm um papel fulcral na patofisiologia da depressão. Os antidepressivos tricíclicos, como a desipramina e imipramina (e não os inibidores da recaptção de serotonina) aumentam a expressão do gene responsável pelos GR, levando à sua *up-regulation*^(3,8). Isto vai permitir um aumento da retroacção negativa exercida pelo cortisol, normalizando a actividade do eixo HPA, e melhorando os sintomas depressivos⁽⁸⁾. Por outro lado, esses mesmos tipos de antidepressivos aumentam a translocação do complexo cortisol-GR do citoplasma para o núcleo, o que vai levar a uma mais eficaz acção intracelular do cortisol, aumentando também a retroacção negativa⁽³⁾. Além disso, a desipramina aumenta os níveis basais de AMP cíclico, o que vai melhorar a função dos GR⁽³⁾ (*vide supra*).

Estão-se a desenvolver novos tipos de antidepressivos com características anti-glicocorticóides, tentando inibir o eixo HPA. Os testes efectuados são prometedores mas há, no entanto, um sério risco de efeitos secundários deletérios, como hipoadrenalismo e hepatotoxicidade⁽⁸⁾. Os dois fármacos anti-glicocorticóides mais utilizados no tratamento do síndrome de Cushing, e que mais perspectivas abrem para o tratamento da depressão, são a metopirona (que inibe a 11-hidroxilação necessária para a síntese de cortisol – *vide supra*) e, de forma mais importante, o cetoconazol. O cetoconazol inibe uma série de enzimas envolvidas na síntese de cortisol e além disso pensa-se que possa ainda: inibir a libertação de ACTH estimulada pelo CRH, funcionar como antago-

nista da ligação cortisol-GR. Tem como efeitos secundários mais comuns: náusea, diarreia, irregularidades menstruais, desconforto abdominal e dor de cabeça⁽⁸⁾.

CORTISOL E SONO

No organismo humano, existem várias actividades fisiológicas e padrões de secreção hormonal que demonstram um ritmo circadiano. Entre os primeiros, temos o sono/vigília; entre os segundos, temos a secreção de cortisol. O "relógio" que regula estas actividades é o núcleo supra-quiasmático do hipotálamo, que é influenciado pelas variações luz/escuridão. Este "relógio biológico" influencia o ritmo do sono e é, por sua vez, por ele influenciado⁽¹⁾; é também ele que vai regular as variações circadianas na secreção hormonal⁽¹⁾.

Por outro lado, existe uma interacção recíproca entre a libertação das hormonas do eixo HPA e o sono, ou seja, variações nos níveis hormonais podem alterar o sono, e alterações a nível do sono podem trazer consequências no padrão de secreção hormonal⁽⁹⁾.

Fases do sono

Através da análise do electroencefalograma (EEG), podemos dividir o sono em 2 fases distintas: a fase de ondas lentas ou *slow-wave sleep* (SWS) e a fase *rapid-eye-movement* (REM). A fase SWS pode ainda ser subdividida em Fases 1, 2, 3 e 4⁽¹⁾.

Na fase SWS os neurónios talâmicos estão no *burst mode*⁽⁶⁾ (ou seja, estão impedidos de exercer uma actividade precisa) e o tónus muscular, a frequência cardíaca e a pressão arterial diminuem. A nível do

EEG, a característica dominante é a presença de ondas sincronizadas de baixas frequências. Na Fase 1 há um predomínio de ondas alfa e teta; na 2 há uma grande variação, que inclui a presença de complexos K e de *sleep spindles*; na 3 e 4 abundam as ondas delta⁽¹⁾.

Na fase REM (ou fase paradoxal), os neurónios talâmicos estão no *tonic mode* (ou seja, têm uma actividade normal); perde-se o tónus muscular (mas ocorrem algumas contracções fásicas, como as dos músculos oculares) e a regulação da temperatura é abolida; a frequência cardíaca e a respiração tornam-se erráticas⁽⁶⁾. No EEG, observam-se ondas beta, dessincronizadas, e semelhantes às observadas no estado de vigília. É nesta fase que ocorre a maioria dos sonhos. Em cada noite de sono, há uma alternância (em média) cada 90 minutos entre as fases SWS e REM⁽¹⁾, mas na segunda parte da noite predomina a fase REM⁽⁹⁾.

Existe uma interacção entre a secreção de cortisol e as diversas fases do sono, principalmente a REM. Pode-se observar que na segunda parte do sono, tanto os níveis de cortisol como o número de REMs estão aumentados. Verificou-se que, em indivíduos sem perturbações do sono, um aumento nos níveis de cortisol na urina durante 24h era acompanhado por um aumento no tempo de sono passado em REM⁽¹⁰⁾. Esta teoria foi verificada após estudos em indivíduos com a doença de Addison. Estes doentes possuem uma "quantidade" de sono normal mas com menos REMs. Administrou-se-lhes um substituto exógeno de cortisol antes de se deitarem, e depois analisou-se o seu padrão de sono. Conclui-se que a administração do substituto levou não só a um

aumento do número de fases REM, mas também a um menor período de tempo decorrido entre o adormecer e o início da primeira fase REM⁽¹¹⁾. Isto está de acordo com outro estudo, que comprovou que um aumento passageiro de cortisol durante o sono originava uma transição SWS-REM⁽¹²⁾.

Contraditoriamente, a administração contínua de cortisol durante a noite em indivíduos normais aumenta a quantidade de SWS e diminui a de REM⁽⁹⁾. Isto pode ser provavelmente devido a um efeito bifásico do cortisol: até um certo nível pode promover a REM, mas em quantidades exageradas pode inibi-la⁽¹¹⁾.

Por outro lado, verificou-se que durante a fase REM propriamente dita a secreção de cortisol estava diminuída. Isto pode ser devido à retroação negativa: o aumento passageiro dos níveis de cortisol necessários à passagem para a REM originaria uma diminuição nos níveis de CRH e ACTH, o que seria responsável pela subsequente baixa nos níveis de cortisol⁽¹¹⁾.

Ritmo circadiano

O cortisol tem um marcado ritmo circadiano (Fig. 3). O seu pico de secreção ocorre mais ou menos por volta do acordar; a altura em que os seus níveis são mais baixos é ao início da noite. A regulação deste ritmo depende de estímulos internos (p.ex., do núcleo supra-quiasmático do hipotálamo), mas também pode ser afectada por estímulos ambientais, como a luz. De manhã, um aumento da intensidade da luz de 150 lux (luz fraca dentro de casa) para 4500 lux (luz exterior num dia enevoado) provocou um aumento significativo dos níveis de cortisol (de 110 para 140 nmol/L)⁽¹³⁾. Este mesmo aumen-

to de intensidade da luz não provocou alterações nos níveis de cortisol quando a experiência foi repetida de tarde⁽¹³⁾.

Por outro lado, tanto os indivíduos com sono leve⁽⁹⁾ como os que (fisiológica/espontaneamente) dormem pouco⁽⁹⁾ têm níveis elevados de cortisol. Os doentes que sofrem de insónia também têm uma hipercortisolemia [⁽¹⁴⁾, *vide infra*]. Além disso, indivíduos que sabiam de antemão que iam ser acordados mais cedo do que o que estavam habituados (neste caso, às 06:00h) tiveram um aumento precoce dos níveis de ACTH, antes mesmo de acordar, o que facilitou o seu despertar⁽¹⁵⁾. O CRH diminui os níveis de melatonina⁽⁹⁾ [uma hormona envolvida na regulação dos ritmos circadianos, e produzida na epífise, principalmente de noite⁽⁶⁾].

Todos estes dados permitem dizer que o aumento dos níveis de cortisol tem um papel preponderante no acordar e no fim do sono, ou seja, no despertar (*arousal*) do organismo.

Alterações no ritmo circadiano

Alterações no ritmo circadiano podem trazer como consequência alterações no ritmo de secreção do cortisol. Um dos exemplos clássicos deste tipo de alteração é o *jet lag* causado por voos longos de avião. Tripulantes de aviões que fizeram grandes viagens intercontinentais demonstraram, em média, um aumento dos níveis de cortisol medidos durante 24 horas, e uma desregulação do padrão de secreção de cortisol⁽¹⁶⁾. Após uma viagem da Europa para os EUA, um grupo de indivíduos demorou cerca de 2 semanas a regularizar completamente o seu ritmo de

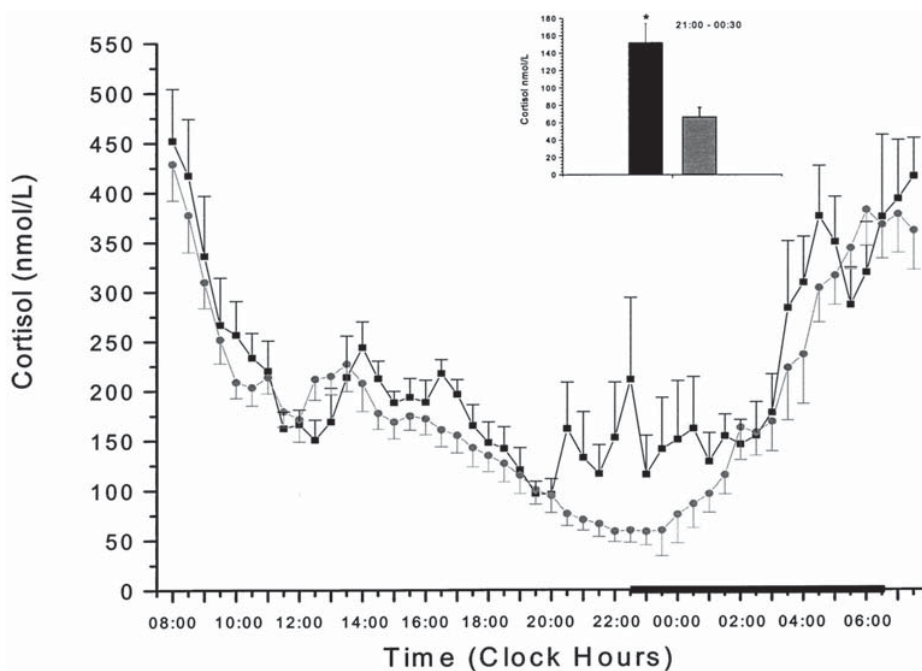


Figura 3 – Concentrações plasmáticas de cortisol em doentes com insónia (■) e em controlos (○). In 14.
Legenda: Time (Clock hours)- Tempo (horas do dia).

secreção de cortisol⁽⁹⁾. Em indivíduos que trabalham de noite os ritmos de secreção de cortisol estão trocados. No entanto, os níveis de cortisol no seu período de sono (de dia) eram superiores aos níveis de cortisol no período de sono da maioria dos indivíduos (de noite). Isto representa uma certa *resistência* à inversão do ritmo circadiano⁽¹⁷⁾.

Influência da qualidade do sono (Ruído durante a noite)

A qualidade do sono também influencia os níveis de cortisol. Um dos factores que mais piora a qualidade do sono é o

ruído durante a noite. O sistema auditivo está permanentemente alerta, mesmo durante o sono⁽¹⁸⁾. *Inputs* auditivos provenientes do tálamo podem passar subcorticalmente para a amígdala; daí podem chegar ao hipotálamo, alterando o funcionamento do eixo HPA⁽¹⁹⁾.

Tanto o ruído do tráfego como o ruído de baixa frequência (ex.: sistema de ventilação) *ouvidos* durante o sono podem alterar os níveis de cortisol circulante. Um grupo de indivíduos foi exposto a ruído de baixa frequência durante a noite; os seus níveis de cortisol não atingiram o pico matinal normal. Esta diminuição foi associada a um aumento do cansaço e mau-humor nesses mesmos indivíduos⁽¹⁸⁾.

Implicações Clínicas – Insónia

A insónia é a mais comum perturbação do sono. Pode-se constatar que muitos doentes que têm insónias são também submetidos a um nível elevado de *stress*. Esta observação tem uma óbvia tradução nos níveis de cortisol.

A insónia é caracterizada por uma hipercortisolemia⁽¹⁴⁾ (Fig. 3). A partir de um estudo bastante completo⁽¹⁴⁾, puderam-se tirar várias conclusões. Nos doentes com insónia, o aumento dos níveis de cortisol é mais acentuado das 14h às 17h30 e das 21h às 03h, e é acompanhado por um aumento dos níveis de ACTH. A amplitude da variação dos níveis diários de cortisol está diminuída na insónia, i.e., os valores plasmáticos de cortisol variam menos durante as 24 horas. O número de aumentos bruscos (*pulses*) dos níveis de cortisol é maior nos doentes com insónia. Previsivelmente, quanto maior for o grau de insónia, maior é a hipercortisolemia. Mas, apesar disto tudo, o ritmo circadiano de secreção de cortisol mantém-se igual, com o pico de secreção mais ou menos por volta do acordar (Fig. 3).

A hipercortisolemia associada à insónia é um factor de risco para o aparecimento de várias outras doenças, como a hipertensão, osteoporose e depressão (*vide infra*)⁽¹⁴⁾.

CORTISOL, SONO E DEPRESSÃO

Há uma forte interrelação entre insónia e depressão. Um dos sintomas que pode estar associado a uma depressão *maior* é o distúrbio do sono (insónia ou hipersónia) (*vide supra*). Por outro lado, a

insónia é um factor de risco para o aparecimento duma depressão⁽¹⁴⁾.

Tanto na depressão como na insónia há uma hiperactividade do eixo HPA, com consequente aumento dos níveis de cortisol. Logo, teoricamente, pode haver fármacos que sejam benéficos a estas duas patologias, estando elas presentes em conjunto ou não. Consequentemente, há a possibilidade de se usarem antidepressivos no tratamento da insónia.

Há antidepressivos que interferem com o funcionamento do eixo HPA, diminuindo os níveis de cortisol (*vide supra*). Estudos preliminares revelaram que esta é uma alternativa credível para o tratamento da insónia; no entanto, os estudos efectuados são limitados⁽¹⁴⁾.

Para além disso, pode-se ainda usar a privação do sono como forma de aliviar os sintomas da depressão em indivíduos que não sofrem de insónia (evitando assim o pico matinal de cortisol, que apesar de tudo se mantém nos doentes com depressão).

A privação parcial do sono (*partial sleep deprivation*-PSD) consiste em não deixar dormir os doentes com depressão durante parte da noite; na *total sleep deprivation* (TSD) essa proibição prolonga-se pela noite toda. Estes métodos não-farmacológicos têm fornecido algumas conclusões curiosas.

Após serem sujeitos a TSD, alguns doentes com depressão revelaram melhoras sintomáticas; os seus níveis de cortisol baixaram e a sua quantidade de SWS em noites subsequentes aumentou⁽²⁰⁾. No entanto estes efeitos foram apenas transitórios.

A PSD tem a vantagem de ser mais bem tolerada pelos doentes do que a TSD. Num estudo realizado, 54,5% (18 em 33) dos doentes com depressão submetidos a

PSD revelaram uma diminuição dos níveis de cortisol, com consequentes melhoras sintomáticas. Mas também aqui os efeitos foram transitórios⁽²¹⁾.

CONCLUSÃO

A grande importância e variedade das ações do cortisol faz com que uma desregulação na sua secreção tenha efeitos deletérios muito alargados. Cada vez mais se verifica que existe uma relação muito próxima entre a hipercortisolemia e a depressão, sendo o hipocampo um elemento fulcral nesta relação. Uma possível abordagem para o tratamento da depressão passa pela alteração do funcionamento dos GRs nesta patologia. São precisos mais estudos para comprovar a eficácia dos anti-glicocorticóides neste tratamento.

O cortisol tem um marcado ritmo circadiano, que pode ser modificado por alterações do sono. O seu pico de secreção é ao acordar, levando ao despertar (*arousal*) geral do organismo. A compreensão da influência do cortisol sobre as fases do sono pode permitir uma melhor percepção do que se passa em cada uma delas. A verificação da hipercortisolemia na insónia permite pensar numa possível eficácia de alguns antidepressivos no seu tratamento; no entanto, também aqui são necessários mais estudos.

A PSD tem a vantagem de ser um tratamento não-farmacológico para a depressão, e que pode melhorar sintomas pontuais; de resto a sua utilidade clínica é algo reduzida, devido à impossibilidade do seu uso a médio e longo prazo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Cláudia Nogueira e à Carla Marques. Gostava também de agradecer aos autores Kerstin Persson Waye e Cornelius Schuele por me terem disponibilizado os artigos referenciados em 18 e 21, respectivamente.

Abstract

Cortisol is an indispensable hormone to life and with a multifaceted effect. It is synthesized in the adrenal glands; its production is enhanced during stressful situations.

Major Depression is a pathology accompanied by a hypercortisolemia, which is in part responsible for its origin. The raise in the cortisol levels causes hippocampal lesions and alters the functioning of the glucocorticoid receptors (GRs), lowering the negative feedback made by cortisol and deregulating the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis, which will in turn create a hypercortisolemia.

Both sleep and cortisol secretion have a circadian rhythm. The raise in the cortisol levels is very important in awakening: cortisol levels reach their highest point in awakening and reach their lowest points at the beginning of the night. Cortisol levels remain high in individuals who sleep less, or have a light sleep or have insomnia. There is a connection between cortisol secretion and the different sleep phases, especially rapid eye movement (REM) phase.

One of the possible symptoms of depression is insomnia, and insomnia is a risk factor for depression. There is a hyperactivity of the HPA axis in both pathologies.

Key-words: *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis; Cortisol; Circadian variations with sleep and awake states; Hypercortisolemia; Depression.*

BIBLIOGRAFIA

- Berne RM, Levy MN editors. *Physiology*. 4th edition Mosby 1998: 256-257, 784, 873, 878, 881-886, 930-949.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR* (Text Revision). Washington DC. Amer Psychiatric Pr 2000; 349-356.
- Pariente CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 391-404.
- Stokes PE. The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5 Suppl: 77-82.
- Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12320-2.
- Nolte J. *The Human Brain: an Introduction to its Functional Anatomy*, 5th edition. Mosby 2002: 190-191, 389, 553-554, 570.
- Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 985-94, 924.
- Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61: 698-711.
- Steiger A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 125-38.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou DA, Kales A, Stratakis CA, Vela-Bueno A. et al. Rapid eye movement sleep correlates with the overall activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic system in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3278-80.
- Garcia-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP et al. Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4201-6.
- Yassouridis A, Steiger A, Klinger A, Fahrmeir L. Modelling and exploring human sleep with event history analysis. *J Sleep Res* 1999; 8: 25-36.
- Leproult R, Colicchia EF, L'Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 151-7.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A et al. . Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3787-94.
- Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature* 1999; 7: 397: 29-30.
- Cho K, Ennaceur A, Cole JC, Suh CK. Chronic jet lag produces cognitive deficits. *J Neurosci* 2000 15; 20: RC66.
- Weibel L, Brandenberger G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biol Rhythms* 1998; 13: 202-8.
- Waye KP, Clow A, Edwards S, Hucklebridge F, Rylander R. Effects of nighttime low frequency noise on the cortisol response to awakening and subjective sleep quality. *Life Sci* 2003; 10; 72: 863-75.
- Spreng M. Central nervous system activation by noise. *Noise and Health* 2000; 2: 49-58.
- Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 51: 205-15.
- Schule C, Baghai T, Zwanzger P, Minov C, Padberg F, Rupprecht R. Sleep deprivation and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in depressed patients. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 239-47.