

# 11

## INFLUÊNCIA DO SONO NA REGULAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL E SUAS IMPLICAÇÕES EM DOENÇAS CRÔNICAS

▶ **Marcella Andersen Guedes Magalhães**

*Especialista em clínica médica pela HUCF*

 ORCID: 0009-0004-4656-778X

▶ **Karla Suzany Oliveira de Andrade**

*Médica formada pela Faculdade Baiana de Medicina e saúde Pública*

▶ **Diego Oliveira Brito**

*Médico Psiquiatra - Residência Psiquiatria pela Unimontes - Universidade Estadual de Montes Claros*

 ORCID: 0009-0005-1338-8088

▶ **Thiago Eduardo de França**

*Mestre em Educação pela UNICAMP*

# RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O sono desempenha um papel essencial na homeostase do organismo, influenciando a regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo a função neuroendócrina. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é um dos principais reguladores de resposta ao estresse e ao metabolismo, sendo fortemente modulado pelo ciclo de sono-vigília. Alterações na qualidade e duração do sono podem levar a disfunções no eixo HHA, contribuindo para o desenvolvimento de doenças crônicas. **OBJETIVO:** Analisar a influência do sono na regulação do eixo HHA e suas implicações no desenvolvimento de doenças crônicas, destacando os mecanismos envolvidos nessa relação. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir de buscas nas bases PubMed, SciELO, BVS, Google Scholar e LILACS. Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados entre 2007 e 2025, devido à escassez de estudos recentes sobre a temática. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os estudos evidenciaram que a privação e a fragmentação do sono resultaram em uma hiperativação do eixo HHA, levando ao aumento dos níveis de cortisol e a uma resposta inflamatória exacerbada. A literatura revisada também aponta que a desregulação do eixo HHA está associada a um maior risco de desenvolvimento de resistência à insulina, hipertensão arterial e transtornos neurodegenerativos. Além disso, evidências indicam que padrões irregulares de sono, como aqueles observados em trabalhadores noturnos, podem amplificar os efeitos negativos da ativação crônica do eixo HHA sobre a saúde. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Os resultados desta revisão reforçam a necessidade de promover a qualidade do sono como estratégia essencial na prevenção e manejo de doenças crônicas. Estratégias externas à higiene do sono, ao controle do estresse e à regulação dos ritmos circadianos podem contribuir para minimizar os impactos da disfunção do eixo HHA. Recomenda-se a realização de estudos longitudinais que avaliem a relação entre o sono e a regulação do eixo HHA em diferentes situações.

**PALAVRAS-CHAVES:** Sono; Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; Doença Crônica; Sistema Endócrino; Distúrbios Metabólicos.

# 11

## INFLUENCE OF SLEEP ON THE REGULATION OF THE HYPOTHALAMUS-PIPOPHYSIS- ADRENAL AXIS AND ITS IMPLICATIONS IN CHRONIC DISEASES

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Sleep plays an essential role in the body's homeostasis, influencing the regulation of several physiological processes, including neuroendocrine function. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is one of the main regulators of stress response and metabolism, and is strongly modulated by the sleep-wake cycle. Changes in sleep quality and duration can lead to dysfunctions in the HPA axis, contributing to the development of chronic diseases. **OBJECTIVE:** To analyze the influence of sleep on the regulation of the HPA axis and its implications for the development of chronic diseases, highlighting the mechanisms involved in this relationship. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review, carried out based on searches in the PubMed, SciELO, BVS, Google Scholar and LILACS databases. Inclusion criteria included articles published between 2007 and 2025, due to the scarcity of recent studies on the subject. **RESULTS AND DISCUSSION:** Studies have shown that sleep deprivation and fragmentation result in hyperactivation of the HPA axis, leading to increased cortisol levels and an exacerbated inflammatory response. The reviewed literature also indicates that dysregulation of the HPA axis is associated with a higher risk of developing insulin resistance, arterial hypertension, and neurodegenerative disorders. In addition, evidence indicates that irregular sleep patterns, such as those observed in night workers, can amplify the negative effects of chronic HPA axis activation on health. **FINAL CONSIDERATIONS:** The results of this review reinforce the need to promote sleep quality as an essential strategy in the prevention and management of chronic diseases. Strategies outside of sleep hygiene, stress control, and regulation of circadian rhythms can help minimize the impacts of HPA axis dysfunction. Longitudinal studies are recommended to evaluate the relationship between sleep and HPA axis regulation in different situations.

**KEYWORDS:** Sleep; Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis; Chronic Illness; Endocrine System; Metabolic Disorders.

# INTRODUÇÃO

O sono desempenha um papel fundamental na homeostase do organismo, regulando uma série de processos fisiológicos essenciais para a manutenção da saúde. Durante o descanso noturno, ocorrem adaptações hormonais, imunológicas e metabólicas que influenciam diretamente o funcionamento dos órgãos e sistemas (Palma *et al.*, 2007; Nicolaidis *et al.*, 2020). No entanto, alterações no padrão do sono, seja por privação, fragmentação ou baixa qualidade, têm sido associadas a diversos distúrbios e à predisposição ao desenvolvimento de doenças crônicas. Nesse contexto, um dos principais mecanismos envolvidos na mediação dos efeitos do sono sobre o organismo é a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), um sistema endócrino responsável pela resposta ao estresse e pelo equilíbrio metabólico (Righi, 2018).

O eixo HHA é um componente fundamental do sistema neuroendócrino, coordenando a liberação de hormônios como o cortisol, que desempenha um papel central na adaptação ao estresse e na homeostase energética. A sua ativação ocorre de maneira circadiana, com um pico de liberação do cortisol pela manhã e uma redução gradual ao longo do dia. Esse ritmo é influenciado pelo ciclo de sono-vigília e por fatores externos, como o nível de exposição à luz. Assim, a regulação adequada depende de um sono reparador e de uma boa organização dos ritmos biológicos (Righi, 2018).

A privação crônica do sono tem sido amplamente associada a um estado de hiperativação do eixo HHA, levando a níveis elevados de cortisol circulante. Esse aumento persistente está relacionado a alterações metabólicas, inflamação sistêmica e disfunções imunológica, e com isso evidencia-se que indivíduos com padrões irregulares de sono apresentam maior predisposição a doenças como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares, uma vez que o desbalanço do eixo influencia diretamente esses processos patológicos (Foster, 2020).

Além das doenças metabólicas, a influência do sono sobre o eixo HHA também se estende aos transtornos psiquiátricos e doenças neurodegenerativas. Distúrbios do sono são frequentemente observados em condições como depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático, patologias caracterizadas por um funcionamento anormal do eixo HHA. O aumento da atividade do cortisol, associado a essas condições, pode comprometer estruturas estruturais como o hipocampo e o córtex pré-frontal, prejudicando funções cognitivas e emocionais (Nicolaidis *et al.*, 2020).

A relação entre o sono e a regulação do eixo HHA também desempenha um papel relevante nas doenças inflamatórias e autoimunes. O cortisol exerce uma função imunomoduladora, e seu desbalanço pode contribuir para a ativação exacerbada do sistema imunológico, favorecendo o desenvolvimento de doenças como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla. Assim, o sono de qualidade adequado pode atuar como um fator protetor contra processos inflamatórios crônicos, prejudicando o impacto dessas doenças na qualidade de vida dos indivíduos (Nicolaidis *et al.*, 2020).

A modernização dos estilos de vida tem levado a uma crescente restrição da qualidade do sono na população, impulsionada pelo uso excessivo de telas, cargas excessivas de trabalho e altos níveis de estresse. A exposição prolongada à luz artificial, especialmente à luz azul emitida por dispositivos eletrônicos, pode

alterar a frequência da melatonina e prejudicar a arquitetura do sono. Esses fatores contribuem para a desregulação do eixo HHA, promovendo um estado de alerta constante e aumentando o risco de desenvolvimento de doenças crônicas. Diante desse cenário, a compreensão dos mecanismos envolvidos na interação entre o sono e o eixo HHA torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas (Barbato, 2021).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar a influência do sono na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e suas implicações no desenvolvimento de doenças crônicas. A relevância desse tema justifica-se pela prevalência crescente de distúrbios do sono na sociedade contemporânea e pelos impactos significativos que essa condição pode gerar para a saúde pública. O entendimento aprofundado dos mecanismos hormonais e neurobiológicos envolvidos na regulação do eixo HHA pode contribuir para a formulação de intervenções mais eficazes, possibilitando a prevenção e o tratamento de diversas doenças crônicas associadas às alterações no sono.

## METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é sintetizar e analisar o conhecimento científico disponível sobre a influência do sono na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e suas implicações em doenças crônicas. Para garantir a adequação metodológica, o estudo segue as seguintes etapas: 1) definição do tema e formulação da questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) identificação dos estudos pré-selecionados e escolhidos; 4) categorização dos estudos selecionados; 5) análise e interpretação dos dados; 6) apresentação dos resultados ou síntese do conhecimento (De Souza; Da Silva; De Carvalho 2010).

Para o desenvolvimento deste estudo, foi formulada a seguinte questão de pesquisa: Qual o impacto do sono na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e suas implicações no desenvolvimento de doenças crônicas? A busca foi delimitada com base em critérios de inclusão, que consistiu em artigos científicos publicados na íntegra, com acesso livre, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2025, e que abordaram diretamente a relação entre o sono, a regulação do eixo HHA e doenças crônicas. Foram considerados estudos em português, inglês e espanhol, independentemente de sua tipologia metodológica.

Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados, estudos sem acesso ao texto completo, revisões sistemáticas e revisões de escopo, além de artigos específicos como editoriais, cartas ao editor, dissertações, teses, manuais e protocolos. A coleta de dados foi realizada nas bases científicas PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Scholar e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para a identificação dos estudos, foram utilizados descritores controlados obtidos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH), com as seguintes codificações: "*Sleep AND Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis AND Chronic Disease*", "*AND Endocrine System*", e "*AND Metabolic Disorders*".

Apesar dos critérios propostos, uma dificuldade encontrada foi a escassez de estudos atualizados que abordaram especificamente a inter-relação entre o sono, a regulação do eixo HHA e doenças crônicas. Por essa razão, optou-se por ampliar a busca para incluir estudos relevantes publicados entre 2007 e 2025, garantindo assim um embasamento teórico mais completo para a análise dos resultados. O estudo seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para garantir a transparência na seleção e análise dos artigos. Os dados coletados foram organizados e analisados qualitativamente por meio da leitura crítica dos textos completos, considerando aspectos como relevância para a questão de pesquisa, principais contribuições para o campo da cronobiologia e endocrinologia, e as evidências apresentadas sobre a relação entre sono, eixo HHA e doenças crônicas.

Dessa forma, a presente revisão buscou reunir e analisar as evidências científicas disponíveis sobre o impacto do sono na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e suas implicações no desenvolvimento de doenças crônicas, contribuindo para um maior entendimento desse processo e suas consequências para a saúde humana.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados para esta revisão integrativa atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos, contemplando pesquisas publicadas entre 2007 e 2025, devido à dificuldade de encontrar estudos mais recentes sobre a inter-relação entre o sono, a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e suas implicações em doenças crônicas. A busca foi realizada nas bases *PubMed*, *SciELO*, *BVS*, *Google Scholar* e *LILACS*, utilizando descritores como "*Sleep AND Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis AND Chronic Disease*", "*AND Endocrine System*", e "*AND Metabolic Disorders*".

Estudos indicam que indivíduos com padrões de sono irregulares, como aqueles que trabalham em turnos noturnos, apresentam maior risco de desenvolvimento de distúrbios endócrinos, incluindo resistência à insulina e obesidade (Mazgelytė *et al.*, 2023; O'Byrne *et al.*, 2021). Esse achado é corroborado por Mazgelytė *et al.* (2023), que identificaram uma associação entre a baixa qualidade do sono e a desregulação dos níveis de glicocorticoides, apontando que a interrupção do ritmo biológico pode amplificar os efeitos negativos do estresse psicológico sobre o metabolismo.

Além disso, uma exposição prolongada à luz artificial durante a noite pode comprometer a flexibilidade da melatonina, hormônio essencial para a manutenção da homeostase circadiana e da resposta adaptativa ao estresse (Passos *et al.*, 2017). O estudo de Tomfohr, Edwards e Dimsdale (2012) também reforça essa relação ao indicar que distúrbios do sono associados à apneia obstrutiva podem contribuir para a ativação prolongada do eixo HHA e para alterações metabólicas. Dessa forma, o ajuste do ciclo de sono-vigília mostra um fator essencial para a modulação adequada da resposta ao estresse e para a prevenção de doenças crônicas associadas à disfunção endócrina.

A literatura ainda evidencia que a regulação do eixo HHA é fundamental para a homeostase do organismo, desempenhando um papel central na resposta ao estresse e na modulação de processos

metabólicos. O estudo de O'Byrne *et al.* (2021) destaca que a colaboração de cortisol apresenta um ritmo circadiano controlado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sendo influenciado pelo ciclo sono-vigília. A privação de sono, por sua vez, pode levar a um aumento na liberação de cortisol no período da tarde e da noite, sem alterar a exposição total aos hormônios ao longo do dia. No entanto, uma desregulação prolongada desse eixo pode resultar em menor exposição global ao cortisol, com implicações para diversas doenças crônicas.

A relação entre qualidade do sono e níveis de cortisol foi abordada no estudo de Mazgelytė *et al.* (2023), que analisou uma associação entre a concentração de glicocorticoides capilares e a qualidade do sono em mulheres na perimenopausa e menopausa. Os resultados indicaram que uma maior concentração de cortisol no cabelo estava relacionada a uma pior qualidade de sono, avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), indicando que a ativação do eixo HHA pode comprometer o descanso e aumentar o risco de distúrbios metabólicos. De forma semelhante, Silva (2024) demonstrou que em idosos há uma relação significativa entre a qualidade subjetiva do sono e os níveis de cortisol, reforçando a necessidade de estudos que aprofundem o impacto do sono na modulação do eixo HHA em diferentes populações.

No contexto das doenças crônicas, a desregulação do eixo HHA tem sido associada a distúrbios metabólicos, cardiovasculares e neurodegenerativos. Segundo Tomfohr, Edwards e Dimsdale (2012), a apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido apontada como um fator especificamente relacionado à disfunção do eixo HHA, devido ao aumento dos despertares noturnos e da ativação autonômica. No entanto, uma revisão desses autores não encontrou evidências consistentes de que a AOS altera significativamente os níveis de cortisol, o que sugere a necessidade de investigações mais robustas com métodos de amostragem contínua. Por outro lado, Sharan;Vellapandian (2024) analisaram a relação entre a disfunção do eixo HHA e doenças neurodegenerativas, destacando que o aumento temporário de cortisol pode induzir atrofia do hipocampo e favorecer processos inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da doença de Alzheimer e da depressão.

O impacto da privação e da fragmentação do sono na hiperativação do eixo HHA também é um aspecto relevante. Segundo a revisão de Mazgelytė *et al.* (2023), indivíduos com menor eficiência do sono apresentam um declínio mais lento nos níveis de cortisol ao longo do dia, o que pode contribuir para a manutenção de um estado de alerta constante e predisposição a doenças crônicas. Esse achado é corroborado pelo estudo de Passos *et al.* (2017), que validou a versão brasileira do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh e declarou sua aplicabilidade na avaliação dos distúrbios do sono

Os resultados da presente revisão reforçam a importância do sono na regulação do eixo HHA e suas implicações na saúde humana. A hiperativação do eixo HHA, associada à privação e à baixa qualidade do sono, pode predispor os indivíduos a distúrbios metabólicos, cardiovasculares, neuropsiquiátricos e inflamatórios, tornando essencial a adoção de estratégias para promover a higiene do sono e minimizar os impactos negativos dessa desregulação. No entanto, ainda há lacunas na literatura sobre a influência do sono em diferentes grupos populacionais, especialmente em relação à variabilidade individual na resposta do eixo HHA às perturbações do sono. Estudos futuros devem buscar abordagens metodológicas que incluam medidas longitudinais e biomarcadores para uma compreensão mais aprofundada dessa relação.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar a influência do sono na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e suas implicações no desenvolvimento de doenças crônicas. Os resultados evidenciaram que a qualidade e a duração do sono desempenham um papel fundamental na modulação da resposta ao estresse, sendo a privação e a fragmentação dos fatores de sono determinantes para a hiperativação do eixo HHA. Esse desbalanço endócrino pode resultar em consequências metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas e inflamatórias, contribuindo para o surgimento e a progressão de diversas patologias.

A relevância desta pesquisa reside no fato de que os distúrbios do sono são cada vez mais presentes na sociedade moderna, influenciados por fatores como ritmos de vida irregulares, alta exposição à luz artificial e aumento do estresse cotidiano. Assim, compreender como a influência da regulação hormonal e do metabolismo é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento de doenças crônicas. No campo acadêmico, este estudo contribui para reunir evidências científicas que reforçam a interconexão entre o sono e os sistemas neuroendócrinos, incentivando novas pesquisas que aprofundem essa relação.

Apesar das contribuições deste estudo, algumas especificações devem ser reconhecidas. A escassez de pesquisas recentes que abordem diretamente a interação entre o sono e o eixo HHA dificultou a análise de dados atualizados, levando à necessidade de inclusão de artigos mais antigos. Além disso, a diversidade metodológica dos estudos revisados pode ter influenciado a interpretação dos resultados. Para pesquisas futuras, recomenda-se a realização de estudos longitudinais que investiguem as variações individuais na regulação do eixo HHA em diferentes contextos populacionais, bem como o impacto de orientações externas para a higiene do sono na modulação da resposta ao estresse.

Conclui-se, portanto, que a promoção da qualidade do sono deve ser considerada uma estratégia fundamental na prevenção e no manejo de doenças crônicas. Políticas de saúde públicas externas para a conscientização sobre a importância do sono, aliadas aos avanços científicos na área de cronobiologia e neuroendocrinologia, podem contribuir significativamente para a melhoria da qualidade de vida da população e para a redução da incidência de enfermidades associadas à disfunção do eixo HHA.

## REFERÊNCIAS

BARBATO, Giuseppe. Sono REM: um indicador desconhecido da qualidade do sono. **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**, v. 24, pág. 12976, 9 dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182412976>.

FOSTER, Russel G. Sono, ritmos circadianos e saúde. **Interface Foco**, v. 3, pág. 20190098, 6 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0098>.

RIGHI, Camila Gosenheimer. Avaliação da influência da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono nos níveis séricos de pregnenolona em adultos com hipertensão não controlada: estudo HIPNOS. 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares) – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina**, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/196893>.

PALMA, Beatriz Duarte, *et al.* Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal como fator modulador. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, suppl. 1, maio de 2007. DOI : <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500007> . Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500007>.

MAZGELYTĖ, Eglė, *et al.* Associação dos níveis de glicocorticoides capilares com indicadores de qualidade do sono: um estudo piloto em mulheres aparentemente saudáveis na perimenopausa e na menopausa. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1186014/full>

NICOLAIDES, Nicolas C, *et al.* Eixo HPA e sono. **Endotexto [Internet]**, 24 nov. 2020. Disponível em: <https://www.endotext.org>.

O'BYRNE, Nora A, *et al.* Sono e regulação circadiana do cortisol: uma breve revisão. **Opinião Atual em Endocrinologia, Metabolismo e Pesquisa**, v. 178–186, 5 maio 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8813037/>. DOI: 10.1016/j.coemr.2021.03.011.

PASSOS, Muana HP, *et al.* Confiabilidade e validade da versão brasileira do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh em adolescentes. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, v. 2, pág. [páginas], mar./abr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2016.06.006>.

SHARAN, P.; VELAPANDIAN, Chitra. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA): revelando os mecanismos potenciais envolvidos na Doença de Alzheimer e depressão causada por estresse. **Cureus**, v. 16, n. 8, pág. e67595, 23 atrás. 2024. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.67595>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11416836/> .

SILVA, Larissa Xavier Gomes da. Associação entre níveis de cortisol, qualidade objetiva e subjetiva do sono em idosos: uma revisão sistemática. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – **Escola Bahiana de Medicina, Salvador**, 2024. Disponível em: <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/7995>.

TOMFOHR, LM; EDWARDS, KM; DIMSDALE, JE A apneia obstrutiva do sono está associada aos níveis de cortisol? Uma revisão sistemática das evidências de pesquisa. **Sleep Medicine Reviews**, v. 16, n. 3, p. 243–249, 2012. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.05.003.