

Níveis plasmáticos de cortisol em universitários com má qualidade de sono

Plasma cortisol levels in Brazilians college students with poor sleep quality

Márcio Flávio Moura de Araújo¹, Hérica Cristina Alves de Vasconcelos², Niciane Bandeira Pessoa Marinho², Roberto Wagner Júnior Freire de Freitas³, Marta Maria Coelho Damasceno²

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre níveis plasmáticos de cortisol e qualidade do sono em universitários. **Método:** Estudo quantitativo tipo transversal desenvolvido com 688 estudantes universitários. Foram avaliados indicadores sociodemográficos, qualidade do sono e os níveis plasmáticos de cortisol. Na análise da associação foi utilizada a Regressão Robusta de Poisson. **Resultados:** Aproximadamente 95% e 7% da amostra apresentavam, respectivamente, má qualidade do sono e níveis elevados de cortisol. Esses demoravam 16-30 minutos para iniciar seu sono ($p = 0,030$), cuja eficiência era de 65-74% ($p = 0,021$) e possuíam carga horária superior àqueles com níveis normais de cortisol ($p = 0,021$). As chances de um estudante universitário com níveis plasmáticos de cortisol elevados apresentar má qualidade do sono foram similares à dos bons dormidores e sem relevância estatística significativa ($p = 0,124$). **Conclusão:** Não houve associação estatisticamente significativa entre níveis plasmáticos de cortisol e qualidade do sono em estudantes universitários.

Palavras-chave: transtornos do sono; estudantes; adulto jovem; hidrocortisona.

Abstract

Aim: To investigate the association between sleep quality in Brazilian university students and plasma cortisol levels. **Method:** A cross-sectional study conducted with 688 university students assessing sociodemographic indicators, quality of sleep and cortisol levels. We used Poisson robust regression to assess the association. **Results:** Approximately 95% and 7% of the sample showed poor sleep quality and high levels of cortisol, respectively. These lingered 16-30 minutes to fall asleep ($p = 0.030$), with 65-74% efficiency ($p = 0.021$) and greater workload those with normal levels of cortisol ($p = 0.021$). The chances of a college student, with high plasma cortisol levels, to present poor sleep quality were similar to good sleepers and with no significant statistical significance ($p = 0.124$). **Conclusion:** There was no statistically significant association between plasma cortisol levels of and quality of sleep in college students.

Keywords: sleep disorders; students; young adult; hydrocortisone.

¹Instituto de Ciências da Saúde, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro Brasileira – UNILAB - Redenção (CE), Brasil.

²Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Ceará – UFC - Fortaleza (CE), Brasil.

³Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz - Fortaleza (CE), Brasil.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil.

Endereço para correspondência: Márcio Flávio Moura de Araújo – Avenida da Abolição, 3 – Centro – CEP: 62790-000 – Redenção (CE), Brasil –

Email: oicam29@gmail.com

Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (processo: 474902/2009-9). Fatores interferentes no processo saúde-doença em estudantes universitários.

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Há décadas sabemos que distúrbios do sono são fortes moduladores hormonais. Após alterações do sono, verificadas via polissonografia, têm sido observadas mudanças nos perfis de hormônios como cortisol, hormônio do crescimento, melatonina e hormônio estimulante da tireóide¹.

Em pessoas com o ciclo vigília-sono preservado, a secreção do cortisol obedece a uma variação circadiana. Essa é caracterizada por níveis elevados no despertar, com um aumento subsequente de até 50-70% nos primeiros 30 minutos e, em seguida, nivelamento e redução em torno da meia-noite. Já foi demonstrado que esse ritmo apresenta uma grande variação interindividual, mas a variação intraindividual dos valores matinais é considerada estável ao longo do dia^{2,3}.

Modificações na secreção de cortisol podem estar relacionadas com as queixas típicas associadas com problemas do sono. Alguns estudiosos têm constatado em jovens acometidos com insônia primária elevação dos níveis séricos de cortisol^{4,5}. Há ainda evidências na literatura da associação entre comportamentos depressivos em pacientes renais e melhor desempenho anti-inflamatório do repouso com níveis elevados e reduzidos de cortisol, respectivamente^{6,7}.

Durante a fase do sono denominada rapid-eye-movement (REM) há um pico de secreção de cortisol, fato comum aproximadamente por volta do acordar e incomum no início da noite. Entretanto, o aumento da secreção noturna desse hormônio parece ocorrer com pessoas com privação de sono, a longo prazo, aspecto esse que favorece a instalação de um quadro diabético. Altos níveis de cortisol à noite estão também associados com sintomas de estresse e outros problemas de saúde^{6,8}. Além de aspectos endógenos como o sono, questões ambientais como ruídos, luz e determinadas atividades laborais podem afetar a produção de cortisol⁶.

A má qualidade do sono de universitários tem sido cada vez mais destacada como problema de saúde pública mundial atual. De fato, os estudantes universitários, adultos jovens, aparentemente saudáveis, são vulneráveis em relação a problemas do sono e fatores ambientais como poluição química, sonora e visual⁹. Logo, eles podem também ser vulneráveis a alterações na secreção de cortisol e, conseqüentemente, a manifestação de problemas de saúde correlatos.

Com base num vasto levantamento bibliográfico, em bases digitais como PubMed, Bireme e Ulrich, verificamos a existência de publicações sobre a associação entre os níveis de cortisol e distúrbios do sono⁷⁻¹³. Todavia, nenhum desses artigos tinha como participantes universitários. Com isso, correlações dos níveis de cortisol em relação aos componentes do sono e sua qualidade geral em jovens precisava ser ainda analisada. Talvez, assim, novas evidências sobre o assunto possam ser elencadas. Dessa forma, interessou no presente estudo verificar a associação entre níveis plasmáticos de cortisol e a qualidade do sono de estudantes universitários na cidade de Fortaleza, CE, Brasil.

MÉTODO

Este artigo deriva de um estudo denominado Qualidade do sono de universitários e sua interface com a síndrome metabólica e indicadores de saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará sob o protocolo número 208/10.

Aproximadamente mil estudantes de uma universidade pública e federal de Fortaleza, CE, Brasil foram recrutados para o desenvolvimento deste estudo transversal entre 2011 e 2012. Todas as áreas de conhecimento foram representadas através de quatro centros (Ciências, Ciências Agrárias, Humanidades e Tecnologia) e quatro faculdades (Direito; Educação; Economia, Administração, Ciências Econômicas e Atuariais; Farmácia, Odontologia e Enfermagem).

Uma amostra aleatória simples foi calculada com base no número de alunos matriculados no local do estudo. A partir de uma fórmula para populações infinitas foi adotado um percentual de 50% ($P = 50\%$ e $Q = 50\%$), haja vista que esse valor proporciona um tamanho máximo de amostra quando fixados o nível de significância ($\alpha = 0,05$) e o erro amostral relativo de 8% (erro absoluto = 4%).

O tamanho da amostra resultou em 600 sujeitos, contudo o tamanho final somou 660. Haja vista o acréscimo de 10% ao número inicial, devido a perdas de informação em questionários, por respostas erradas e/ou incompletas.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: idade ≥ 18 anos, ser aluno de cursos matinais, aceitar participar de todas as fases da coleta de dados, ter telefone fixo ou celular e *email* para contato, mulheres grávidas e/ou em amamentação foram excluídas.

Dentre todos os cursos, dois foram selecionados de cada área do conhecimento supracitada. Os pesquisadores recrutaram os alunos através de convites em sala de aula, disposição de pôsteres pela universidade e divulgação individual. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A coleta de dados ocorreu em dois momentos: preenchimento dos instrumentos acerca dos dados sociodemográficos e qualidade do sono e, em outro dia, para coleta sanguínea. Em cada curso, salas foram preparadas para armazenar os materiais da pesquisa e garantir a privacidade dos estudantes universitários durante a coleta de dados. Os enfermeiros responsáveis pela coleta de dados foram submetidos a um treinamento de 16 horas para familiarizarem-se com os instrumentos e assim assegurar a fidedignidade das informações.

Os dados sociodemográficos foram coletados através de um questionário auto preenchível, contendo as seguintes informações: sexo, idade, cor autodeclarada; renda familiar mensal, classe econômica (A1, A2, B1, B2, C, D ou E); curso, período ou semestre do curso (novatos – do primeiro até a

metade do curso; veteranos – a partir da segunda metade do curso); situação laboral; estado matrimonial; e com quem vivia o estudante.

A qualidade do sono foi analisada com base numa versão validada, traduzida e adaptada aos padrões brasileiros do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Na versão em português do Brasil, a pontuação de sete itens do PSQI tem uma confiabilidade total (alfa de Cronbach) de 0,83, indicando um alto grau de consistência interna. A soma das pontuações para esses sete componentes produz uma pontuação global, variável entre 0 a 21, de maneira que maior pontuação indica pior qualidade do sono. Estudantes universitários que apresentaram escore superior a 5 pontos foram classificados como maus dormidores¹⁴.

Flebotomistas treinados de um laboratório de análises clínicas privado realizaram a coleta de sangue. Foi utilizado sistema de coleta à vacuo, BD Vacutainer®, por punção venosa. Os participantes do estudo se submeteram a um jejum alimentar de 12 horas para a determinação dos níveis de cortisol.

Após a coleta sanguínea de 5 mL, as amostras foram processadas e centrifugadas a 2.200 rotações por minuto (RPM) durante 20 minutos, em centrífuga sorológica digital LS3 Plus CELM®; a seguir, alíquotas de 1 mL de soro e plasma foram separadas para a realização das dosagens bioquímicas. Foram empregados kits comerciais Labtest Diagnóstica S/A® com técnicas padronizadas baseadas em métodos enzimáticos e colorimétricos, por espectrofotometria, segundo as recomendações do fabricante.

Os dados foram digitados três vezes numa planilha Excel e, em seguida, exportados para o *software* estatístico STATA 8.0. A tripla digitação foi realizada com intuito de detectar informações erradas, incompletas ou ausentes no banco de dados do estudo. A análise dos dados foi precedida por uma descrição exploratória dos indicadores de saúde e sociodemográficos em relação à qualidade do sono. Isso ocorreu através da geração de distribuições uni e bivariadas e de medidas de tendência central nas variáveis quantitativas.

Para verificar as diferenças entre as proporções dos níveis de cortisol e o indicador PSQI utilizamos o Teste Qui-quadrado de Pearson ou o Exato de Fischer (quando necessário). Para analisar a relação entre as variáveis quantitativas e a qualidade do sono e os pontos do PSQI adotamos o Teste de Mann-Whitney. Isso ocorreu em virtude da distribuição assimétrica das variáveis, fato que implicou no uso de métodos não paramétricos.

Para estimar a magnitude das associações utilizamos como medida de frequência a prevalência de má qualidade do sono. Como medida de associação usamos a Razão de Prevalência (RP) e respectivo intervalo de confiança a 95%, estimado em função do risco relativo (RR) da regressão de Poisson robusta. Em todas as análises, adotamos o nível de significância estatística de 5%. A indicação de uso da Regressão de Poisson Robusta neste

estudo foi decorrente da elevada prevalência de má qualidade do sono encontrada na população do estudo (95,3%)¹⁵. Cabe salientar ainda que a magnitude das associações foi ajustada conforme as variáveis idade e sexo.

RESULTADOS

A população de estudo foi constituída por 688 universitários de seis áreas de conhecimento, distribuídos em 24 cursos de graduação. Houve uma maior participação do sexo feminino (62,6%) e a idade média da amostra foi de 21,5 anos de idade (DP ± 4,5 anos).

Com relação à cor, os universitários se declararam pardos (50,6%), brancos (36%), negros (7,8%) e amarelos (5,6%). Houve predomínio de alunos que cursavam o terceiro (20,8%) e o primeiro semestre (19,5%). Essencialmente, os universitários eram solteiros (93%), viviam com os pais (71,2%) e apenas estudavam (não conciliavam emprego e faculdade).

Os acadêmicos eram principalmente das classes econômicas C (39,6%) e B (39,7%), consideradas de poder aquisitivo mediano no Brasil. Esses estudantes viviam com renda familiar mensal de 1.705 dólares (DP ± 200). É importante salientar que 15% dos participantes não informaram o valor da sua renda mensal.

Ao fim da análise dos sete componentes do PSQI, segundo evidenciado, a maior parte dos universitários investigados (95,3%) apresentava má qualidade do sono (PSQI > 5). No geral, a média de pontos obtidos pelos alunos no PSQI foi de 9,4 (DP ± 2,2 pontos).

As medidas do cortisol apresentaram uma distribuição assimétrica à direita (Kolmogorov-Sminorv com $p < 0,000$). Aproximadamente 7% da amostra analisada apresentava taxas elevadas de cortisol. Em média, os valores matinais do hormônio cortisol foram de 20,5 ug/dl (DP ± 59,4 ug/dl). Proporcionalmente, níveis séricos normais de cortisol predominaram entre os homens (95,4%) ($p = 0,047$). Por outro lado, o percentual de mulheres com níveis de cortisol elevado foi praticamente o dobro (8,7%) em relação ao dos homens (4,6%).

Dentre aqueles com cortisol elevado, aproximadamente 27% eram acadêmicos da área de Saúde, seguidos pelos universitários de Humanas (17,3%), Ciências Agrárias (15,4%) e Tecnologia (13,5%). Contudo, não houve associação estatisticamente significativa nesse caso ($p = 0,219$). Também não foram identificadas associações estatisticamente significantes entre a classificação do nível do cortisol e o período do curso ($p = 0,519$), faixa etária ($p = 0,879$), situação matrimonial ($p = 0,836$) e conjugal ($p = 0,151$).

Dentre os maus dormidores, apenas 7,4% apresentavam níveis elevados de cortisol ($p = 0,503$), assim, não houve associação estatisticamente significativa. Conforme o Teste de Mann-Whitney pôde-se verificar, ainda, a mediana dos valores séricos de cortisol dos alunos maus dormidores (16,6; Mínimo/Máximo 12,1-15,0 ug/dl)

foi inferior à dos alunos bons dormidores (17,7; 15,4-34,5 ug/dl), mas essa divergência não foi estatisticamente significativa ($p = 0,479$) conforme a Tabela 1.

As chances de um estudante universitário com níveis plasmáticos de cortisol elevados apresentar má qualidade do sono foram similares às dos bons dormidores e sem relevância estatística significativa ($p = 0,124$) conforme a Tabela 1.

Ressalta-se ainda que os alunos com níveis séricos de cortisol normal e elevado relataram demorar 16-30 minutos para iniciar seu sono ($p = 0,030$) conforme a Tabela 2. Ademais, aqueles com cortisol elevado tinham sono com uma carga horária média superior (6,75 h) em relação àqueles com níveis hormonais normais (6,42 h) ($p = 0,021$).

Segundo apontou o Teste do Qui-quadrado, praticamente todos os investigados com níveis normais e elevados de cortisol matinal possuíam eficiência do sono entre 65-74%. Esse fato mostrou relevância estatisticamente significativa ($p = 0,021$), conforme a Figura 1.

DISCUSSÃO

Nesta pesquisa praticamente toda a amostra foi constituída por maus dormidores. Levantamento de estudos similares, em outras partes do Brasil, aponta uma variação de 15-60% para má qualidade do sono entre universitários⁹.

A inserção de novas tecnologias no cotidiano do jovem, indiretamente, colabora para esse problema no sono juvenil. Antes do início do repouso, o estudante passa por estímulos como redes sociais, *smartphones*, *tablets*, internet entre outros. É provável que isso ocorra principalmente entre os estudantes da área da Saúde, pois devido às aulas serem em período integral, o período noturno é seu único tempo livre.

A atenção dispensada a esses produtos tecnológicos ou outras atividades atrasa a latência do sono. Essa define-se como a transição da vigília até o adormecer. Dentre a maioria dos jovens com níveis elevados de cortisol desta pesquisa, ela ficou entre 16-30 minutos. Porém a latência do sono normal deve situar-se abaixo de 30 minutos¹.

Não foi identificada associação com relevância estatística entre qualidade do sono e níveis plasmáticos de cortisol. Mas entre os maus dormidores foram averiguados predomínio de eficiência do sono intermediária e sono de maior duração.

Não foram localizados estudos com as associações específicas supracitadas. Todavia foram encontradas pesquisas que identificaram elevação dos níveis desse hormônio em pessoas que apresentavam privação do sono, roncos e despertares noturnos frequentes, em homens obesos com apneia do sono, em pacientes hospitalizados com problemas para dormir e em adultos matinais¹⁶⁻¹⁸. Todas são situações que indiretamente podem prejudicar a eficiência do sono.

Quanto ao achado da durabilidade do sono e os níveis de cortisol, é controversa a relação, segunda a literatura consultada.

Estudo conduzido com trabalhadores poloneses encontrou menor secreção de cortisol matinal e ao longo do dia em pessoas com privação de sono no dia anterior. O oposto ocorreu naqueles com repouso preservado². Estudo longitudinal desenvolvido com dinamarqueses verificou níveis matinais de cortisol reduzidos em pessoas com dificuldade para despertar³. Por outro lado, outros estudos conduzidos com alemães e suecos não identificaram

Tabela 1. Associação entre qualidade do sono e níveis de cortisol entre universitários de Fortaleza, CE, Brasil, 2012

Cortisol	Bons dormidores	Maus dormidores	Valor p
	N (%)		
Normal	32 (94.1)	602 (92.6)	0.503*
Elevado	4 (5.9)	48 (7.4)	
Razão de prevalência		Intervalo de confiança	Valor p
Normal	1,00	--	--
Elevado	1,03	0,99 - 1,08	0,124 †

*Teste Qui-quadrado Exato de Fisher. †Estimados mediante Regressão de Poisson Robusta com ajuste por idade e sexo; prevalência da má qualidade do sono na população de estudo foi de 95,3%

Tabela 2. Associação entre latência do sono e níveis de cortisol em universitários de Fortaleza, CE, Brasil, 2012

Latência do sono	Classificação do cortisol		Valor p
	Normal	Elevado	
	N (%)	N (%)	
≤ 15 minutos	201 (31.7)	17(32.6%)	0.030*
16-30 minutos	267 (42.1)	18(34.6%)	
31-60 minutos	123 (19.4)	17(32.6%)	
> 60 minutos	43 (6.7)		

*Teste do Qui-Quadrado

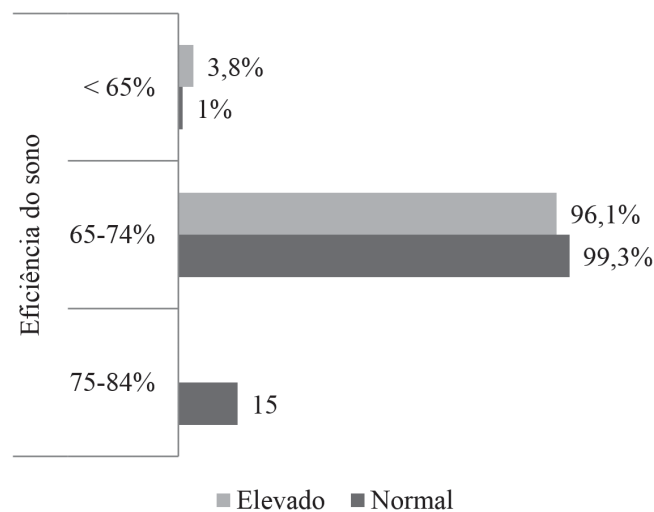


Figura 1. Associação entre a classificação dos níveis de cortisol segundo a eficiência habitual do sono de universitários de Fortaleza, CE, 2012 ($\chi^2 = 7,693$; $p = 0,021$)

nenhum efeito da restrição de sono sobre os níveis de cortisol noturno e matutino^{4,5}.

Vale salientar que para tentar controlar essas variações nesta pesquisa, as medidas foram tomadas pela manhã e com os alunos em jejum (estado hipoglicêmico), quando ocorre um pico na liberação do cortisol. Ademais, a amostra foi constituída por sujeitos jovens, sem atividades laborais paralelas, em sua grande maioria, e sem doenças crônicas, fatos que podem estar envolvidos com a elevação do cortisol¹⁹. Mesmo assim, um percentual muito reduzido dos alunos apresentou valores alterados.

Mesmo com base nos achados deste estudo, salienta-se a necessidade de cautela na interpretação dos seus dados, já que a determinação do cortisol plasmático apresenta algumas limitações advindas das suas rápidas oscilações e pulsatilidade ao longo do dia e da noite.

Para alguns pesquisadores, apenas privações crônicas de sono ou insônia atreladas a estresse ou alcoolismo são capazes de provocar alterações clínicas nos níveis de cortisol²⁰. Por outro lado, o PSQI retrata somente a qualidade do sono do último mês.

Esta pesquisa apresenta ainda algumas limitações no seu delineamento. Foi baseada numa mensuração pontual, representativa apenas da concentração existente no momento

da coleta sanguínea. Dosagens ao longo do tempo e aquelas oriundas da saliva e da urina apresentam uma acurácia maior, pois escapam da influência do acaso e do ritmo circadiano^{19,20}. Ademais, naqueles com níveis elevados de cortisol, não foram pontuados casos de estresse preexistentes.

O controle dessas questões, possivelmente, poderia ter ajudado numa avaliação mais precisa das alterações dos níveis plasmáticos de cortisol nos estudantes universitários maus dormidores. Como exposto acima, a associação dos níveis de cortisol na presença de problemas do sono ainda não é conclusiva.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de cortisol e a qualidade do sono em estudantes universitários. Entretanto, para elucidar definitivamente a associação supracitada é necessária a condução de novas pesquisas, com delineamento longitudinal e com melhor controle de variáveis para se chegar a uma conclusão mais plausível. O cortisol apresenta aspectos positivos e negativos para a saúde humana, portanto desde já é importante os profissionais de saúde escolar acompanharem a evolução desse hormônio naqueles sujeitos com má qualidade do sono ou vulnerabilidade a problemas como diabetes, hipertensão arterial e obesidade.

■ REFERÊNCIAS

- Fraigne J, Peever J. Sleep biology: tuning in while tuned out. *Curr Biol*. 2012;22(22):945-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.10.011>. PMID:23174293.
- Oginska H, Fafrowicz M, Golonka K, Marek T, Mojsa-Kaja J, Tucholska K. Chronotype, sleep loss, and diurnal pattern of salivary cortisol in a simulated daylong driving. *Chronobiol Int*. 2010;27(5):959-74. <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2010.489412>. PMID:20636209.
- Hansen AM, Thomsen JE, Kaergaard A, Kolstad HA, Kaerlev L, Mors O, et al. Salivary cortisol and sleep problems among civil servants. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(7):1086-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychneuen.2011.12.005>. PMID:22208999.
- Voderholzer U, Piosczyk H, Holz J, Feige B, Loessel B, Kopasz M, et al. The impact of increasing sleep restriction on cortisol and daytime sleepiness in adolescents. *Neurosci Lett*. 2012;507(2):161-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.12.014>. PMID:22198375.
- Eek F, Karlson B, Garde AH, Hansen AM, Orbaek P. Cortisol, sleep, and recovery: some gender differences but no straight associations. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):56-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychneuen.2011.05.003>. PMID:21641118.
- Saraiva EM, Fortunato JMS, Gavina C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Rev Port Psicossomática*. 2005;7(2):89-100.
- Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med Rev*. 2008;9(Supl 1):23-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70013-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70013-3). PMID:18929315.
- Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress reactivity. *Sleep Med Rev*. 2008;12(3):197-210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.007>. PMID:18222099.
- Araújo MFM, Lima ACS, Alencar AMPG, Araújo TM, Fragoso LVC, Damasceno MMC. Sleep quality assessment in college students from Fortaleza-CE. *Text Context Nursing*. 2013;22(2):352-60.
- Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T, Akerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol-relation with sleep, stress and self-rated health. *Biol Psychol*. 2009;82(2):149-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.07.001>. PMID:19596045.
- Vangelova KK. Variations of cortisol, fatigue and sleep disturbances in sound engineers: effect of job task and fast backward-rotating shifts. *Rev Environ Health*. 2008;23(1):83-9. <http://dx.doi.org/10.1515/REVEH.2008.23.1.83>. PMID:18557600.
- Crawford-Achour E, Saint Martin M, Roche F. Stress hormones in obstructive sleep apnea complications: the role of cortisol. *Sleep Med*. 2014;15(1):3-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.004>. PMID:24332047.
- Dadoun F, Darmon P, Achard V, Boullu-Ciocca S, Philip-Joet F, Alessi MC, et al. Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(2):466-74. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00126.2007>. PMID:17505053.
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoof L, Dartora EG, Miozzo IC, Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>. PMID:21145786.

15. Diaz-Quijano FA. A simple method for estimating relative risk using logistic regression. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12(2):14. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-12-14>. PMID:22335836.
16. 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(8):3787-94. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.8.7778>. PMID:11502812.
17. Carvalhaes-Neto N, Ramos LR, Suchecki D, Tufik S, Huayllas MK, Kater CE. The effect of hospitalization on the sleep pattern and on cortisol secretion of healthy elderly. *Exp Aging Res.* 2003;29(4):425-36. <http://dx.doi.org/10.1080/03610730303702>. PMID:12959876.
18. Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(6):613-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00015-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00015-4). PMID:11403981.
19. Yang X, Ren W, Zu H, Dong Q. Evaluate the serum cortisol in patients with intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;123(3):127-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.019>. PMID:25012024.
20. Kokubo T, Ikeshima E, Kirisako T, Miura Y, Horiuchi M, Tsuda A. A randomized, double-masked, placebo-controlled crossover trial on the effects of L-ornithine on salivary cortisol and feelings of fatigue of flushers the morning after alcohol consumption. *Biopsychosoc Med.* 2013;7(1):6. <http://dx.doi.org/10.1186/1751-0759-7-6>. PMID:23414576.

Recebido em: Out. 16, 2015

Aprovado em: Mar. 01, 2016