

RITMOS ENDÓCRINOS E COMPORTAMENTAIS DIÁRIOS EM MAMÍFEROS E AVES

Erika Fruhvald¹
Camila Nascimento Luba¹
Flávia Caroline Destro¹
Cinthia Rio Branco Silva²
João Carlos Pinheiro Ferreira³

RESUMO

O ciclo noite-dia, temperatura, umidade do ar, presença de predadores e disponibilidade de alimentos obriga os seres vivos a possuir ritmos diários para acompanhar essas mudanças ambientais. Além desses fatores ambientais, o relógio biológico também é regulado por hormônios como a melatonina e os glicocorticoides, estes, influenciados pelo fotoperíodo. Os fatores ambientais e endócrinos ajudam a modelar o comportamento. A secreção de melatonina é estimulada pela ausência de luz, é o principal hormônio responsável pelo sono. Os glicocorticoides são secretados no começo da fase ativa a fim de disponibilizar energia, aumentando a glicemia, para o início das atividades diárias. Fatores sazonais podem alterar o padrão de excreção desses hormônios, a fim de alterar a atividade comportamental. O objetivo dessa revisão foi apresentar os principais componentes endócrinos que controlam ou participam do controle dos ritmos diários e como estes influenciam o comportamento dos animais.

Palavras-chave: fotoperíodo, melatonina, glicocorticoide.

DAILY ENDOCRINE AND BEHAVIORAL RHYTHMS IN WILD MAMMALS AND BIRDS

ABSTRACT

The day-night cycle, temperature, humidity, the presence of predators and food availability requires that living beings possess daily rhythms to accompany these environmental changes. In addition to these environmental factors, the biological clock is also regulated by hormones such as melatonin and glucocorticoids, these are influenced by photoperiod. Endocrine and environmental factors help shape behavior. The secretion of melatonin is stimulated by the absence of light, and is the main hormone responsible for sleep. Glucocorticoids are secreted at the beginning of the active phase in order to provide energy, increasing glucose to the start of daily activities. Seasonal factors may alter the pattern of excretion of these hormones in order to change the behavioral activity. The objective of this review was to present the main endocrine components that control or participate in the control of daily rhythms and how they influence the animals' behavior.

Keywords: photoperiod, melatonin, glucocorticoids.

RITMOS ENDOCRINAS Y COMPORTAMIENTO DIARIOS EN AVES Y MAMÍFEROS SILVESTRES

¹ Pós-graduanda do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, FMVZ-UNESP, Botucatu

² Pós-graduanda em Zootecnia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, FMVZ-UNESP, Botucatu

³ Prof. Adj. do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, FMVZ-UNESP, Botucatu. Correspondência

RESUMEN

El ciclo día-noche, la temperatura, la humedad, la presencia de depredadores y la disponibilidad de alimentos requiere que los seres vivos poseen ritmos diarios que acompañan a estos cambios ambientales. Además de estos factores ambientales, el reloj biológico también está regulado por hormonas como la melatonina y los glucocorticoides, estos están influenciados por el fotoperíodo. Los factores endocrinos y ambientales ayudan a conformar el comportamiento. La secreción de melatonina es estimulada por la ausencia de luz, es la hormona principal responsable de sueño. Los glucocorticoides se secretan en el comienzo de la fase activa a fin de proporcionar energía, aumento de la glucosa para el inicio de las actividades diarias. Factores estacionales pueden alterar el patrón de excreción de estas hormonas con el fin de cambiar la actividad de comportamiento. El objetivo de esta revisión es presentar los componentes principales endocrinas que controlan o participan en el control de los ritmos diarios y cómo influyen en el comportamiento de los animales.

Palabras clave: fotoperíodo, melatonina, glucocorticoides.

INTRODUÇÃO

Eventos ambientais diários, tais como o ciclo foto periódico noite-dia, variações da temperatura e umidade do ar, presença de predadores e disponibilidade de alimentos, obrigam os seres vivos a ativar uma série de processos fisiológicos, de forma rítmica, que lhes permita acompanhar essas variações (1).

Contudo, os ritmos biológicos não são orquestrados apenas pelas variações ambientais cíclicas. Essencialmente, existe em cada espécie uma ritmicidade biológica inata geneticamente determinada. Um exemplo desse fenômeno são os ritmos circadianos (do latim: *circa* = em torno de; *dies* = do dia). Só podem ser considerados circadianos os ciclos que se repetem diariamente de forma constante, a despeito das influências externas, em período aproximado, mas não necessariamente exato, de 24 horas. Contudo, esse ciclo deve também possuir a capacidade de se ajustar perfeitamente às 24 horas quando exposto ao fotoperíodo natural (2,3).

As atividades de caráter circadiano são ajustadas pelo relógio biológico. As principais funções desse relógio circadiano é otimizar as manifestações temporais das diferentes atividades biológicas ao longo do dia, permitindo assim a antecipação das variações ambientais recorrentes e separar processos biológicos incompatíveis, tais como alimentação e sono (4).

A robustez dos ritmos biológicos permite que estes se mantenham mesmo quando o indivíduo é submetido repentinamente a um ambiente artificial (5) e propiciam ao organismo estar sempre preparado para os eventos ambientais diários rotineiros, sem que seja surpreendido, por exemplo, pelo nascer ou pôr do Sol (6).

Uma série de genes interconectados em um processo transcripcional autorregulado por um sistema de retroalimentação, gera um ciclo circadiano dentro de cada uma das trilhões de células de um organismo animal. Esse ritmo molecular é funcional em virtualmente todos os tecidos periféricos sendo, contudo, supervisionado por um regulador central localizado no núcleo hipotalâmico supraquiasmático (7).

Os hormônios esteroides, secretados pelo córtex da adrenal, exercem um papel fundamental no controle da homeostase interna e das respostas orgânicas ao meio externo. Os corticosteroides regulam os níveis de água e eletrólitos corporais e controlam o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (8,9). Existem três tipos de hormônios corticosteroides sintetizados por células especializadas em diferentes sub-regiões do córtex da adrenal: a camada mais externa, denominada zona glomerulosa (ZG), secreta mineralocorticoides; a camada

central, chamada zona fasciculada (ZF), produz glicocorticoides; e a camada mais interna, ou zona reticulada, produz andrógenos (10).

A síntese de cada um desses hormônios é dinamicamente regulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) (11); contudo, de forma não menos importante, a secreção dos glicocorticoides adrenais encontra-se também sob o controle do relógio circadiano central que orquestra muitos aspectos do metabolismo e do comportamento (7).

A íntima coordenação do sistema nervoso central (SNC) sobre o padrão de secreção de glicocorticoides e a importância desses hormônios para o metabolismo corporal, confirmam cada vez mais que a adrenal além de atuar como relógio biológico periférico, possui ainda papel especial na transformação dos sinais temporais neurais oriundos do SNC em sinais temporais humorais, que por via endócrina atuam nos tecidos periféricos e fazem o ajuste dos diversos relógios celulares (12).

Devido à importância dos glicocorticoides para o controle das atividades circadianas, esta revisão tem como objetivo apresentar os principais sistemas reguladores da secreção circadiana dos glicocorticoides e o papel desses hormônios na adaptação do organismo ao relógio biológico central e, conseqüentemente, ao meio ambiente.

REVISÃO DE LITERATURA

Relógios biológicos moleculares

O conhecimento acumulado até o momento pelos estudos sobre a ritmicidade temporal celular sugere que o mecanismo central do relógio molecular das células dos mamíferos é composto por uma série de genes relógios que tem sua expressão regulada por um sistema de retroalimentação que intercala transcrição e translação gênica (4).

As principais engrenagens desse relógio celular são os produtos proteicos dos genes *Per* (*Per1*, *Per2*, *Per3*), *Cry* (*Cry1*, *Cry2*), *Clock* e *Bmal1* (7). O E-box de ação regulatória *Cis* promotor dos genes *Cry* e *Per* desempenha um papel central na geração da transcrição circadiana rítmica. Durante o dia subjetivo, os heterodímeros das proteínas CLOCK-BMAL1 ativam a transcrição gênica no E-box, e por sua vez a expressão dos genes *Per* e *Cry*. As proteínas formadas a partir dessa ativação, PER 1-3 e CRY 1-2, interagem e formam complexos que vão se acumulando no núcleo das células. Quando o acúmulo intranuclear desses complexos alcança uma determinada concentração, eles interagem com o complexo CLOCK-BMAL1 e inibem a função desse dímero, interrompendo assim a transcrição dos genes *Per* e *Cry* (13). Durante a noite subjetiva, ocorre a progressiva degradação do complexo PER-CRY que acaba sendo insuficiente para interromper função transcricional do complexo CLOCK-BMAL1, fazendo assim com que o ciclo se reinicie (4).

Além desse sistema principal de regulação do relógio celular, outros mecanismos secundários, que também estão sob a influência das transcrições mediadas pelo E-box, composto por proteínas da família PAR bZip (DBP, TEF, HLF) e seu antagonista transcricional E4BP4, e as proteínas RORs e antagonista REV-ERBs, fornecem robustez e redundância ao sistema (7,14,15).

Uma vez ativados, os genes que controlam o relógio celular influenciam também a expressão de outros genes que controlam as alterações circadianas da fisiologia e comportamento (16,17).

Entretanto, os reguladores intracelulares não estão isolados; sinais extracelulares sincronizam ou acertam o relógio celular, agindo nos receptores dos tipos CRE (responsivo ao Cálcio e AMPc) e GRE (receptor de glicocorticoides), por interferirem na promoção da transcrição dos genes *Per* (18).

A regulação dos incontáveis relógios celulares dentro do organismo é realizada por um relógio central, localizado no núcleo hipotalâmico supraquiasmático, que exerce suas funções

de modo nervoso e/ou endócrino (7). Neurônios relógios desses núcleos apresentam oscilações robustas de transcrição e de atividade elétrica, mesmo quando cultivados *ex vivo* por longo período de tempo (19). De modo a harmonizar todo o organismo, o SCN envia sinais aos órgãos periféricos por meio de três rotas: os sistemas nervosos simpático e parassimpático e os glicocorticoides adrenais.

Papel das células adrenais produtoras de glicocorticoides na mediação dos sinais circadianos oriundos do SNC

A percepção de uma robusta secreção circadiana de glicocorticoides (cortisol em humanos e na maioria dos mamíferos (20) e corticosterona em alguns roedores (21) e aves (22)) foi uma descoberta precoce importante na biologia circadiana. Enquanto a regulação da secreção de glicocorticoides relacionada ao estresse pelo eixo hipotalâmico hipofisário adrenal (HHA) tem sido intensamente estudada, o controle circadiano da sua secreção tem permanecido um tanto quanto obscuro. Uma vez que a secreção circadiana rítmica de glicocorticoides é abolida após lesões do SNC, fica evidente que o “relógio central” é indispensável para o controle da secreção (21).

Nos animais diurnos, de modo oposto ao que acontece nos noturnos, as concentrações séricas de glicocorticoides são altas no início do dia e baixas no começo da noite (23). O interessante é que o aumento dos glicocorticoides ocorre antes do início da fase ativa (20), o que indica que esse aumento não reflete uma resposta aguda a um estímulo externo e sim que é controlada pelo SNC em antecipação ao início da atividade (7).

A liberação de GCs é feita pelo córtex da adrenal após estímulo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A secreção de GCs ocorre em resposta à liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) proveniente da hipófise anterior, que por sua vez, é estimulada pelo CRH e a vasopressina (AVP) derivados de neurônios do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo (24,25).

De acordo com o conceito do eixo HHA, os ritmos circadianos seriam induzidos pela secreção circadiana de ACTH pela hipófise. Essa hipótese foi reforçada pelo fato da secreção do ACTH apresentar ritmos diários robustos similares e sempre 30-60 minutos antes da secreção dos glicocorticoides em humanos (20). Contudo, essa percepção vem sendo gradativamente modificada a partir de estudos realizados em ratos e bezerros que demonstraram que, apesar do ACTH ser aparentemente necessário para a secreção circadiana de glicocorticoides, o gerador circadiano essencial tem localização extra-hipofisária (26,27,28,29).

A essencialidade ACTH ficou explícita a partir de estudos que demonstraram que em ratos a hipofisectomia abole completamente a ritmicidade circadiana da secreção de glicocorticoides adrenais (26) e que nos animais hipofisectomizados, a implantação de um *pellet* de ACTH restabelecia a ritmicidade da secreção (27). Contudo, nesses mesmos estudos, ficou evidente que esse fenômeno não dependia exclusivamente do ACTH, pois a ritmicidade foi novamente abolida pela transecção da medula espinhal no nível da vértebra T7 e que transecções espinhais caudais à vértebra L1 não tinham esse mesmo efeito.

Estudos posteriores realizados em bezerro (28,29) confirmaram os achados encontrados em ratos e ajudaram a formular a teoria atual de que o SNC, por meio do sistema nervoso simpático, coordena o ritmo da secreção circadiana de glicocorticoides adrenais. Contudo, para que essa função seja exercida, é fundamental a existência de concentrações plasmáticas pelo menos basais de ACTH.

A coordenação adrenal, realizada pelo SNC está sob um rígido controle do ciclo luz-escuridão diário. A percepção da luz nos mamíferos é restrita ao olho e o trato retino hipotalâmico converte a estimulação retiniana pela luz em informações ao SNC. O SNC atua então, a partir desse ponto, como o único receptor para a luz empregado para coordenar o comportamento circadiano (30).

A exposição à luz rapidamente estimula, no trato retino hipotalâmico, a expressão de genes de expressão rápida (*immediate early gene* – IEG). Uma vez estimulado pela luz, o trato retino hipotalâmico tem ativação da transcrição de determinados genes. Esse comportamento de expressão central é seguido por um aumento dramático da expressão do gene *Per1* na glândula adrenal, enquanto que em outros órgãos, tais como fígado e rins, a transcrição permanece inalterada (31).

Além do *Per1*, usando a tecnologia *microarrays*, observou-se que mais de 156 genes são estimulados e 39 silenciados na adrenal em resposta à exposição à luz. A observação de que essa resposta é abolida quando os nervos adrenais simpáticos são seccionados deixa mais uma vez evidente que esse fenômeno está sob o controle do SNC. Cerca de 60-90 minutos após o aumento da expressão gênica, observa-se o aumento da corticosterona plasmática e cerebral, sem que se observe a ativação concomitante do eixo HHA (4).

O conjunto dessas informações tornou evidente que o mecanismo de controle da secreção circadiana dos glicocorticoides é completamente diferente da reação clássica de estresse, na qual os glicocorticoides adrenais estão sobre controle estrito do eixo HHA e aumentam cercas de 2-5 minutos após esse sistema ser ativado por um agente estressor (32).

A rota de transmissão das informações neurais, a partir do SNC até a adrenal também vem sendo elucidada nos últimos anos. As informações captadas pela retina, após serem registradas pelo trato retino hipotalâmico, são processadas no SNC e servem para coordenar a secreção de glicocorticoides adrenais. Essa coordenação acontece por rota neural simpática do núcleo intermediolateral (IML) (33).

O mecanismo pelo qual as informações neurais simpáticas aumentam a secreção dos esteroides do córtex da adrenal provavelmente envolve a liberação das catecolaminas pela região medular dessa glândula. Essa hipótese é reforçada pelo aumento da adrenalina plasmática que ocorre minutos após o início da exposição à luz e pelo aumento da transcrição do gene *Per1* em resposta à administração de adrenalina (2mg/Kg) (32).

A rota simpática IML que regula a secreção dos glicocorticoides é semelhante ao controle da secreção de melatonina pela pineal. A secreção circadiana de melatonina é conhecida como sendo regulada pelo SNC por uma via pós-sináptica que comunica o IML e o gânglio cervical superior (GCS) com a glândula pineal e regula a expressão da araquilamina N-acetiltransferase, enzima que limita a síntese de melatonina. A luz, via SNC, em poucos minutos diminui a secreção de melatonina pela mesma rota simpática (34,35,36). Visto que a medula adrenal e o gânglio simpático são derivados da mesma crista neural, nesse sistema o GCS seria similar à medula adrenal, e a pineal semelhante ao córtex da adrenal (7).

A secreção de glicocorticoides, uma vez que é diretamente regulada pelo SNC, tem papel essencial na transmissão dos sinais luminosos aos órgãos internos “cegos”. Contudo, mesmo em condições constantes como, por exemplo, escuridão contínua, a ativação circadiana do eixo SNC-simpático-adrenal ocorre e é também necessária para a geração dessa variação circadiana dos níveis de glicocorticoides, aumentando ao amanhecer do dia fisiológico subjetivo. Assim a glândula adrenal age como um transdutor do relógio biológico do SNC, sincronizando o metabolismo do corpo todo (4,7).

De modo aparentemente sincrônico com a variação da atividade secretória adrenal, outros hormônios e neurotransmissores também têm sua secreção vinculada ao ciclo dia-noite, facilitando o estado de vigília ou de sono. Neurotransmissores, como o próprio CRH e o fator de liberação da tirotrófina (TRF), são importantes para a fase de vigília. Nas primeiras horas da manhã, em humanos, há aumento da secreção dos hormônios tireoidianos e de insulina, importantes para o aumento da taxa metabólica para o início das atividades do dia. Esses hormônios, juntamente com os glicocorticoides, são essenciais para diversos processos metabólicos, tais como aumento da glicemia e a utilização de glicose pelas células (36,37). Os GCs também ativam o sistema neuronal, aumentando a pressão sanguínea arterial, o tônus muscular e a frequência respiratória. Essas alterações estimulam o catabolismo celular, em

detrimento do anabolismo celular (responsável pela reparação, cicatrização e crescimento) que é induzido pelos esteroides sexuais e hormônios do crescimento (24,38).

CONCLUSÃO

Dentro da luz do conhecimento atual sobre a biologia circadiana, importantes modificações da função celular são coordenadas, em todo o corpo, por um robusto relógio biológico que antecipa as modificações do dia, deixando o animal sempre pronto para o início de suas atividades diárias.

Contudo, os organismos animais necessitam estar sempre prontos a se adaptarem ao dia astronômico, que na maioria das regiões do globo, tem a duração de seus períodos de luz e escuridão progressivamente alterados ao longo do ano.

Dentro deste contexto, o núcleo hipotalâmico supraquiásmático exerce papel central ao receber informações da variação da luminosidade diária e transformar, via sistema nervoso simpático, essas informações em sinais endócrinos, através da estimulação da secreção adrenal de glicocorticoides.

Os glicocorticoides, de modo sincrônico ao estímulo do sistema nervoso central, aumentam e diminuem ao longo do dia, sinalizando às células do corpo o momento de ativarem processos anabólicos indispensáveis e alterarem seu comportamento para o exercício de suas atividades diárias, bem como terem definidos seus períodos de repouso e catabolismo.

REFERÊNCIAS

1. Flores DEFL. Investigando a sincronização fótica na natureza. *Rev Biol.* 2012; 9: 7–12.
2. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythm.* 2004; 19(5):400-13.
3. Sharp DC. Melatonin. In: McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD. *Equine Reproduction*, 2nd Ed. Wiley-Blackwell, 2011. p.1969-1978.
4. Barclay JL, Tsang AH, Oster H. Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. In: Kalsbeek A, Meroz M, Roenneberg T, Foster RG. *Progress in Brain Research*, Elsevier, Netherland, 2012. 199:163-181.
5. Aschoff J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Sym.* 1960; 25:11-28.
6. Enright JT. Ecological aspects of endogenous rhythmicity. *Annu Rev Ecol Syst.* 1970; 1:221-238.
7. Ota T, Fustin JM, Yamada H, Doi M, Okamura H. Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 349:30–37.
8. Lin AN, Paget SA *Principles of Corticosteroid Therapy*. Hodder Arnold Publication, New York; 2002. p. 330.
9. Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology.* 2010; 151:5098–5102.
10. Fawcett DW. *Bloom and Fawcett a Textbook of Histology*, 12th ed. Chapman and Hall, New York; 1994. p. 988.

11. Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E, Rittig S, Djurhuus JC. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299:404–411.
12. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt HM, Schutz G, Schibler U. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*. 2000; 289:2344–2347.
13. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FRA, Loudon ASI. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell*. 2001; 107(7):855–867.
14. Hardin P E. Transcription regulation within the circadian clock: The E-box and beyond. *J Biol Rhythm*. 2004; 19(5):348–360.
15. Zhang EE, Kay SA. Clocks not winding down: Unraveling circadian networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2010. 11(11):764–776.
16. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell*. 2008; 134:728–742.
17. Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system: molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62:876–884.
18. Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell*. 2002; 111:919–922.
19. Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K, Kobayashi M, Okamura H. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*. 2003; 302:1408-1412.
20. Henley DE, Leendertz JA, Russell GM, Wood SA, Taheri S, Woltersdorf WW, Lightman SL. Development of an automated blood sampling system for use in humans. *J Med Eng Technol*. 2009; 33:199–208.
21. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. 1972; 42:201–206.
22. Carsia RV, Harvey S. Adrenals. In: Whittow GC. (ed): *Sturkie's Avian Physiology*, (ed. 5). San Diego, CA, Academic Press; 2000. p.489-537.
23. Romero LM. Seasonal changes in plasma glucocorticoid concentrations in free-living vertebrates. *Gen Comp Endocr*. 2002; 128:1–24.
24. Boonstra R. Coping with changing northern environments: the role of the stress axis in birds and mammals. *Integr Comp Biol*. 2004; 44:95–108.
25. Romero LM. Physiological stress in ecology: lessons from biomedical research. *Trends Ecol Evol*. 2004; 19:249–255.
26. Ottenweller JE, Meier AH, Ferrell BR, Horseman ND, Proctor A. Extrapituitary regulation of the circadian rhythm of plasma corticosteroid concentration in rats. *Endocrinology*. 1978; 103:1875–1979.

27. Ottenweller JE, Meier AH. Adrenal innervation may be an extrapituitary mechanism able to regulate adrenocortical rhythmicity in rats. *Endocrinology*. 1982; 111:1334–1338.
28. Edwards AV, Jones CT. The effect of splanchnic nerve stimulation on adrenocortical activity conscious calves. *J Physiol*. 1987; 382:385–396.
29. Edwards AV, Jones CT. Autonomic control of adrenal function. *J. Anat.* 1993;183: 291–307.
30. Wright Jr KP, Czeisler CA. Absence of circadian phase resetting in response to bright light behind the knees. *Science*. 2002; p.297-571.
31. Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC, Okamura H. Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell*. 1997; 91:1043–1053.
32. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, Tsujimoto G, Okamura H. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab*. 2005; 2:297–307.
33. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, Kalsbeek A. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci*. 1999; 11:1535–1544.
34. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. Oxford University Press, New York; 1991.
35. Gwinner E, Schwabl-Benzinger I, Schwabl H, Dittami J. Twenty-four-hour melatonin profiles in a nocturnally migrating bird during and between migratory seasons. *Gen Comp Endocr*. 1993; 90:119-124.
36. Fernandes RMF. O Sono Normal, na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006. In: *Simpósio: Distúrbios Respiratórios do Sono; 2006*. 39:157-168.
37. Martinez D, Lenz MCS, Menna-Barreto L. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. *J Bras Pneumologia*. 2008; 34(3): 173-180.
38. Lundberg U. Stress hormones in health and illness: The roles of work and gender. *Psychoneuroendocrino*. 2005; 30:1017–21.

Recebido em: 31/01/2013

Aceito em: 04/06/2014