

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGIA

MONALIZA SOUSA SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO CORTISOL NAS DOENÇAS
CARDIOVASCULARES POR MEIO DA METANÁLISE.**

JOÃO PESSOA

2017

MONALIZA SOUSA SAMPAIO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO CORTISOL NAS DOENÇAS
CARDIOVASCULARES POR MEIO DA METANÁLISE.**

Monografia apresentada para obtenção
do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Enéas Ricardo De
Morais Gomes.

JOÃO PESSOA

2017

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S192a Sampaio, Monaliza Sousa.

Avaliação do efeito do cortisol nas doenças
cardiovasculares por meio da metanálise / Monaliza
Sousa Sampaio. - João Pessoa, 2017.
37 f. : il.

Orientação: Gomes, Enéas Ricardo de Moraes.
Monografia (Graduação) - UFPB/CBIOTEC.

1. Cortisol. 2. Doenças cardiovasculares. 3.
Metanálise. 4. Hipertensão. I. Gomes, Enéas Ricardo de
Moraes. II. Título.

UFPB/BC



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA (CBiotec)
CAMPUS I – JOÃO PESSOA/PB
Coordenação do Curso de Bacharelado em
Biotecnologia



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e quatro dias do mês de novembro de 2017, às 08:00 h, em sessão pública no auditório do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) deste Campus Universitário, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Enéas Ricardo de Moraes Gomes e composta pelos avaliadores 1. Prof. Dr. Ian Porto Gurgel do Amaral (CBIOTEC/UFPB); 2. Dr. Itácio de Queiroz de Mello Padilha (UFPB), a discente Monaliza Sousa Sampaio, matrícula 11312885, apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **Avaliação do efeito do cortisol nas doenças cardiovasculares por meio de meta análise**, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Graduação em Biotecnologia. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao discente e demais presentes e eu, Enéas Ricardo de Moraes Gomes, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais avaliadores e pela discente.

Enéas Ricardo de Moraes Gomes
Presidente da Banca Examinadora

Ian Porto Gurgel do Amaral
Avaliador 1

Monaliza Sousa Sampaio
Discente

Itácio de Queiroz de Mello Padilha
Avaliador 2

João Pessoa/PB, 24 de novembro de 2017.

Dedico este trabalho aos meus pais e aos meus irmãos que sempre estão ao meu lado e acreditam nos meus sonhos.

“Empenhar-se ativamente para alcançar determinado objetivo dá à vida significado e substância. Quem quiser vencer deve aprender a lutar, perseverar e sofrer”.

(Bruce Lee)

AGRADECIMENTOS

Ao professor Enéas pela paciência e dedicação na orientação deste trabalho durante esses quatro anos de curso. Sempre será uma referência de profissionalismo e amizade para mim.

Agradeço aos meus avaliadores por terem aceitado fazerem parte da minha Banca em especial ao professor Ian por ser um professor que sempre busca compreender e ajudar os alunos da melhor forma possível.

Agradeço a minha família que me incentiva sempre, em especial aos meus quatro irmãos e a minha mãe que sempre esta comigo em meio todas as adversidades que surgiram durante essa jornada nunca deixou de acreditar em mim e sempre acreditou que venceríamos essa batalha. Agradeço, também à minha gata de estimação Mandala que proporciona luz e alegria à minha vida e esteve ao meu lado na maior parte do tempo na escrita deste trabalho.

Agradeço aos colegas e amigos que fiz durante estes anos de biotecnologia em especial, Liana Coliselli que de aluna apoiada se tornou minha amiga inseparável desde o inicio do curso, apesar de agora estar formada, também à Jennyfer Viana que me acompanhou nos melhores e piores momentos durante estes quatro anos, ou seja, são amigas que sempre estão me incentivando e certamente a amizade delas é o que levarei de melhor destes anos de UFPB.

A todos os meus amigos de fora da UFPB em especial Kelly Antunes e Luciana Carvalho que sempre me apoiaram e torceram por mim.

Agradeço também a todos os professores do curso de biotecnologia até mesmo aos poucos maus professores.

RESUMO

O cortisol é um hormônio esteroide sintetizado pela glândula supra-renal responsável por diversos processos essenciais ao organismo diretamente envolvido na resposta ao estresse. O estresse pode desencadear reações químicas no corpo que facilitam a incidência de doenças cardiovasculares, portanto existe interesse no papel de cortisol na determinação do risco cardiovascular, sabendo que pode desencadear diversas doenças dentre elas hipertensão e aterosclerose. De acordo com as estatísticas as principais causas de óbito por doenças do aparelho circulatório são as doenças isquêmicas do coração, as doenças cerebrovasculares e as doenças hipertensivas, ressalte-se que essas causas são em grande parte evitáveis, diante da probabilidade de diminuição da ocorrência dessas mortes, se houver assistência ou prevenção adequadas. Por isso foi utilizado a metanálise para este estudo, pois ela combina resultados provenientes de vários outros e vem sendo amplamente utilizada em estudos médicos, deste modo este trabalho buscou compreender a relação entre cortisol e doenças cardiovasculares por meio dessa análise estatística. Em relação aos resultados deste trabalho observamos que o cortisol não é o fator principal que possa desencadear o risco de doenças cardiovasculares, porém é um dos fatores que influenciam.

Palavras-chave: 1.Cortisol 2.Doenças Cardiovasculares 3. Metanálise 4. Hipertensão

ABSTRACT

Cortisol is a steroid hormone synthesized by the adrenal gland responsible for several processes essential to the organism directly involved in the response to stress. Stress can trigger chemical reactions in the body that facilitate the incidence of cardiovascular diseases, so there is an interest in the role of cortisol in determining cardiovascular risk, knowing that it can trigger several diseases, including hypertension and atherosclerosis. According to statistics, the main causes of death due to diseases of the circulatory system are ischemic heart diseases, cerebrovascular diseases and hypertensive diseases, it should be noted that these causes are largely avoidable due to the probability of a decrease in the occurrence of these deaths, if there is adequate assistance or prevention. Therefore, the meta-analysis was used for this study, because it combines results from several others and has been widely used in medical studies, so this work sought to understand the relationship between cortisol and cardiovascular diseases through this statistical analysis. Regarding the results of this study, we observed that cortisol is not the main factor that could trigger the risk of cardiovascular diseases, but it is one of the factors that influence it.

Keywords: 1. Cortisol 2. Cardiovascular disorders 3. Meta-analysis 4. Hypertension

LISTA DE TABELAS/ ILUSTRAÇÕES

Figura1: Conversão de Cortisol em Cortisona.....	13
Figura 2: Sistema Cardiovascular.....	17
Figura 3: Forest Plot.....	22
Figura 4: Pesquisa dos estudos para a metanálise.....	24
Figura 5: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV.....	26
Figura 6: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV exceto o estudo Rod et. al.	28
Figura 7: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV analisando amostras de sangue.....	29
Figura 8: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV analisando amostras de sangue exceto o estudo Rod et al.....	31
Figura 9: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV analisando amostras de saliva.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

AMPc - Monofosfato Cíclico de Adenosina

CBG – Globulina Transportadora de Cortisol

CRH - Hormônio Liberador de Corticotrofina

DCV - Doenças Cardiovasculares

FR - Fatores de Risco

HA - Hipertensão Arterial

HDL - Lipoproteína de Alta Intensidade

HPA -Hipotálamo Pituitária Adrenal

HSD - Hidroxiesteróide Desidrogenase

LDL- Lipoproteína de baixa intensidade

TEPT- Transtorno de Estresse Pós-Traumático

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1. CORTISOL	12
2.2. SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	16
2.3. CORTISOL E SISTEMA CARDIOVASCULAR	19
2.4. METANÁLISE	21
3. OBJETIVO	23
3.1. OBJETIVO GERAL.....	23
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4. METODOLOGIA	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

O cortisol é um hormônio esteroide sintetizado e secretado pela glândula supra-renal diretamente envolvido na resposta ao estresse, no qual pode estar associado a uma maior incidência de doenças cardiovasculares (DCV) (DANIELLA, J.P.C, ROMANHOLI ,et al 2007).

Segundo Dekker et al (2008), um dos possíveis mecanismos biológicos através do qual o estresse crônico pode influenciar o risco de DCV é a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Em pessoas saudáveis, o eixo HPA mostra um ritmo diurno com níveis máximos de cortisol aproximadamente 30 minutos após o despertar, diminuição dos níveis de cortisol ao longo do dia e um nadir em torno da meia-noite.

O estresse pode desencadear reações químicas no corpo que facilitam a incidência de DCV existindo, então um interesse considerável na noção de que o cortisol pode desempenhar um papel em algumas formas de hipertensão essencial e que esse hormônio pode contribuir para cerca de 30% de todos os casos de hipertensão (KELLY et al, 2000).

A liberação desse hormônio ocorre por meio de um ciclo circadiano, sendo necessário que isso seja observado em alguns critérios como, por exemplo, em coleta de amostras de sangue, urina ou saliva que visam indicar os níveis do cortisol, pois fisiologicamente eles estarão mais altos no período da manhã do que em outros horários do dia (TELES,2008).

Em vista disso faz-se necessário uma técnica estatística adequada que combine resultados provenientes de diferentes estudos utilizado, também na área de saúde como é o caso da metanálise que realiza a combinação do risco relativo entre dois tratamentos estimado em diferentes estudos (LEGRAMANTI, 2010).

Assim, no intuito de compreender melhor a relação entre cortisol e doenças cardiovasculares foi feito uma metanálise para agregar os resultados de vários estudos sendo atribuído um peso diferente a cada um deles, de modo que cada um contribuiu diferentemente para a conclusão final. Como método

de pesquisa utilizamos o programa RStudio utilizando tabelas no qual mostra a medição do nível de cortisol em pessoas com e sem DCV.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CORTISOL

O cortisol é um hormônio esteroide sintetizado e secretado pela glândula supra-renal diretamente envolvido na resposta ao estresse, no qual pode estar associado a uma maior incidência de DCV (DANIELLA, J.P.C, ROMANHOLI ,et al 2007).

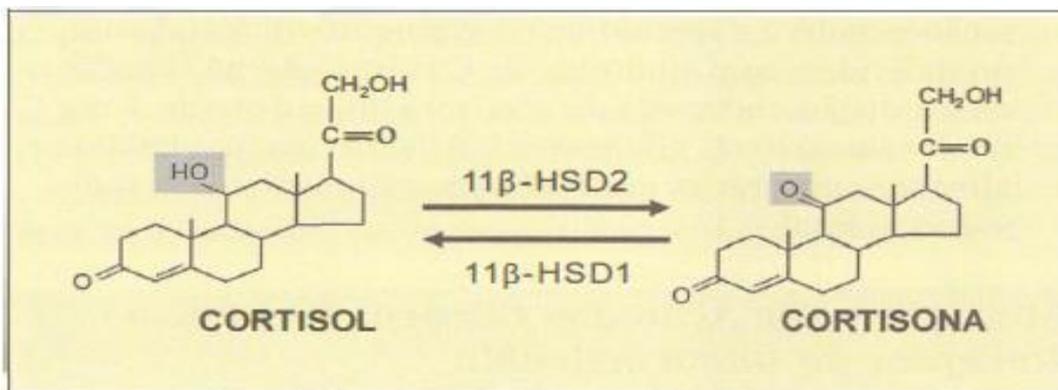
O cortisol, como qualquer esteróide, atravessa as membranas celulares e atua num receptor glicocorticóide, presente no núcleo e citoplasma. Este receptor recebe a designação de receptor de glicocorticóides do tipo II, pertence à superfamília dos receptores de esteróides, retinóides e hormonas tiroideias. Surge em praticamente todos os tecidos, mas a sua concentração varia com o tipo celular e com o grau de diferenciação da célula (REVISTA BRASILEIRA DE PRESCRIÇÃO E FISILOGIA DO EXERCÍCIO,2011)

Assim sendo, o cortisol tem atividade predominantemente catabólica, induzindo proteólise e lipólise, com aumento da gliconeogênese hepática e elevação da glicemia (FRANÇA et al, 2006). Entretanto, níveis elevados de cortisol, bem como sua diminuição podem causar efeitos deletérios para o organismo (BUENO et al, 2011).

A maior parte desse hormônio (mais de 80%) circula ligada a uma globulina transportadora de cortisol (CBG), proteína sintetizada no fígado e que apresenta alta afinidade pelo o mesmo. Cerca de 10 a 15 % do cortisol está ligado à albumina e perto de 5% circulam em sua forma livre, sendo esta sendo responsável pelas ações fisiológicas deste hormônio (AIRES, 2008).

Segundo Aires,(2008) a bioatividade dos glicocorticoides é regulada pela ação das isoformas tipo 1 e 2 da 11 β – hidroxisteróide desidrogenase (11 β -HSD). A metabolização do cortisol envolve a sua conversão em cortisona, um metabólito inativo, e esta reação é mediada pela 11 β -HSD tipo 2, cuja expressão é observada no rim, cólon e glândula salivar.

Em seguida mostra-se por meio da figura 1 a conversão de cortisol em cortisona mediada pela 11 β -HSD tipo 2.

FIGURA 1: Conversão de Cortisol em Cortisona

Fonte: Aires, (2008)

Segundo Mcardle, Katch e Katch (2008), o cortisol ou hidrocortisona, é o principal glicocorticoide produzido pelo córtex da supra-renal (10-20 mg diários), que está envolvido na resposta ao estresse, aumento da pressão arterial e da glicose do sangue, além de suprimir o sistema imune. Após a síntese, o cortisol passa para a corrente sanguínea onde a maior parte (mais de 60%) encontra-se ligada a proteínas, incluindo a transcortina ou globulina ligante de cortisol (CBG) e a albumina. O restante encontra-se livre no plasma, que é a forma ativa.

A concentração sanguínea de cortisol não permanece constante durante todo o dia e sua vida média é de 80-100 min, por isso a manutenção da concentração sérica depende da síntese constante. O cortisol é sintetizado a partir da progesterona, o precursor de todos os hormônios esteroides (BUENO et al, 2011).

A conversão envolve a hidroxilação dos C-11, C-17 e C-21 a síntese ocorre na zona fasciculata do córtex da adrenal. O cortisol é a principal secreção do córtex da adrenal, embora ela também produza aldosterona na zona glomerulosa e hormônios sexuais na zona reticulosa. O nome cortisol, deriva de córtex (BUENO et al, 2011).

Na síntese do cortisol a glândula adrenal é estimulada pelo lobo anterior da hipófise por meio do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A produção do

ACTH é modulada pelo hipotálamo, por meio da secreção por parte do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). O ACTH tem a função de regular o crescimento e a secreção do córtex da adrenal, do qual a principal secreção é o cortisol, além de outros glicocorticóides e aminas biogênicas (CANALI et al, 2001; LEANDRO et al, 2002).

Os efeitos biológicos do cortisol são pleiotrópicos e sua atuação no organismo é antagônica à insulina, por conseguinte sendo análogo ao glucagon. A quantidade de cortisol presente no sangue sofre variação nas várias fases do dia (ritmo circadiano), com os níveis mais altos pela manhã e os níveis mais baixos à noite, várias horas após o início do sono sobre o ciclo do cortisol, como qualquer esteróide, atravessa as membranas celulares e atua num receptor glicocorticoide, presente no citoplasma e núcleo (BUENO et al, 2011).

Assim sendo seus padrões diurnos saudáveis de secreção de mostram um pico durante o dia logo após o despertar, mas uma série de condições estão associadas a um achatamento do ritmo circadiano do cortisol, ou seja, um declínio menos pronunciado nos níveis da manhã até a noite. Em alguns casos, esta inclinação plana é associada ao aumento da secreção geral desse hormônio (uma inclinação "plana alta"), por exemplo em envelhecimento normal ou depressão clínica (DEUSCHLE et al, 1997; WEBER et al, 2000).

Enquanto que em outras condições, a inclinação mais plana está associada a níveis globais reduzidos de secreção de cortisol (uma inclinação "baixa plana"), por exemplo, no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), uma combinação de TEPT e eventos de vida negativos de longo prazo, ansiedade repressiva e crônica fadiga (KLOET et al 2007; GIESE,DAVIS et al,2004; JERJES et al, 2005; LI et al,2007; WITTEVEEN et al ,2010).

O cortisol combina-se com o receptor de forma não-covalente, alterando a sua estrutura. O complexo gerado liga-se ao elemento regulador dos glicocorticóides induzindo ou reprimindo a transcrição gênica. É natural que outros mecanismos intracelulares sejam afetados pelo cortisol. Apesar de não alterar os níveis da adenosina monofosfato cíclico (AMPc) parece haver uma sinergia com este sistema e muitas das suas ações são mimetizadas por elevação dos níveis de AMPc (BUENO et al, 2011).

Em relação aos seus efeitos sobre o metabolismo, a ação mais importante é facilitar a conversão das proteínas em glicogênio. O cortisol acentua a degradação e inibe a síntese protéica, mobiliza sobretudo proteínas musculares, disponibilizando aminoácidos para a gliconeogênese. Com exceção dos aminoácidos que participam na gliconeogênese, como a alanina, a ação do cortisol aumenta os níveis plasmáticos de aminoácidos (CANALI et al, 2001; FRANÇA et al, 2006).

Várias enzimas da gliconeogênese são induzidas, sendo também ativados mecanismos de excreção de derivados nitrogenados liberados dos aminoácidos. Este tipo de resposta, numa intensidade normal, tem benefícios fisiológicos, mas os excessos prolongados de glicocorticóides acabam por diminuir as reservas protéicas corporais, particularmente no músculo, osso e conjuntivo. O efeito é independente do nível de ingestão alimentar, porque os processos de síntese estão inibidos (CANALI et al, 2001; FRANÇA et al, 2006).

Os glicocorticóides são essenciais para a sobrevivência do ser humano em períodos de jejum e fome, sem os quais não seria mobilizada a reserva lipídica e protéica. Contudo, nestes períodos, a sua secreção sofre aumentos discretos. Um papel semelhante é desempenhado na proteção contra as hipoglicemias associadas à insulina. Se as ações do glucagon e adrenalina são responsáveis primários pela recuperação dos níveis de glicemia, o cortisol cria grandes reservas de aminoácidos, e, na fase final de recuperação da hipoglicemia, é responsável pela diminuição do consumo de glicose e aumento da sua produção. (BUENO et al, 2011).

Adicionalmente, o cortisol também estimula a liberação de glucagon e, quando em concentração considerável, eleva os níveis plasmáticos de glicose, antagonizando as ações da insulina, por oposição de vias intracelulares (CANALI et al, 2001; FRANÇA et al, 2006).

Apesar de ter uma ação lipolítica fraca isoladamente, o cortisol é essencial para que a adrenalina, o hormônio do crescimento e peptídeos lipolíticos provoquem uma estimulação máxima da lipólise. Esta ação é complementar à exercida no metabolismo protéico, na resposta ao jejum. Contudo, a ação no metabolismo lipídico é bem mais complexa, porque também aumenta o apetite e a ingestão calórica, é estimulada a lipogênese e a

diferenciação de adipócitos em zonas corporais particulares como adiposidade central, com distribuição de lipídeo pelo abdômen, tronco e face aspecto “Cushingóide” nos hipercortisolismos (BUENO et al, 2011).

Assim, o cortisol é hiperglicemiante e aumenta a resistência à ação da insulina (é diabetogênico), mas os efeitos hiperglicemiantes, lipolíticos e cetogênicos só são manifestos quando a sua secreção está aumentada, por situações de estresse marcado e prolongado. Nestas situações, tem também marcadas ações catabólicas com diminuição da massa muscular (DUCLOS; GUINOT et al, 2007).

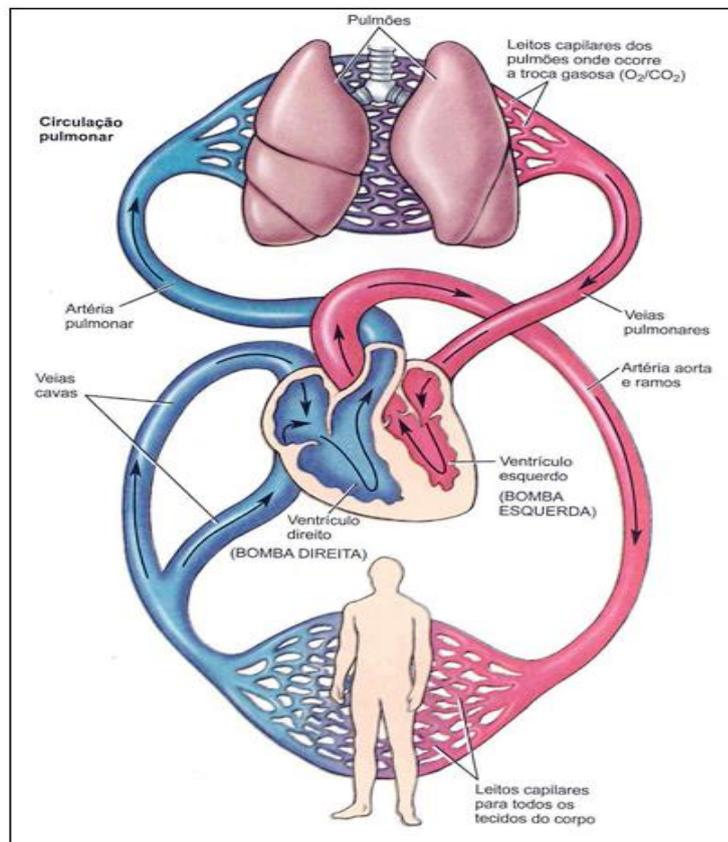
O cortisol inibe a formação de novas estruturas ósseas, por redução da síntese de colágeno tipo I (componente fundamental da matriz óssea), redução da velocidade de diferenciação de células-osteoprogenitoras em osteoblastos ativos, diminuição da absorção de Ca^{2+} pelo trato gastrointestinal (por antagonismo à vitamina D3) e, finalmente, por aumento da velocidade de reabsorção óssea (BUENO et al, 2011).

Assim no tópico 2.2 é explicado sobre o sistema cardiovascular para melhor entendimento da relação entre cortisol e seus possíveis efeitos nas DCV.

2.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR

Segundo Constanzo (2005), a função principal do sistema cardiovascular é a entrega de sangue aos tecidos, fornecendo nutrientes essenciais às células para seu metabolismo e removendo os dejetos metabólicos das células. O coração funciona como bomba, que, se ao se contrair gera pressão que propõe o sangue a uma série de vasos sanguíneos os que transportam sangue do coração para os tecidos são as artérias, sujeita á pressão elevada e contendo uma percentagem relativamente pequena do volume sanguíneo, já as veias transportam sangue dos tecidos de volta ao coração estão sujeitas a baixas pressões e contêm o maior percentual do volume sanguíneo.

Logo em seguida na figura 2 mostra de forma ilustrativa o sistema cardiovascular.

FIGURA 2: Sistema Cardiovascular

Fonte: [https://www.auladeanatomia.com/novosite/sistemas/sistema-cardiovascular/\(2001\)](https://www.auladeanatomia.com/novosite/sistemas/sistema-cardiovascular/(2001))

O funcionamento cardíaco correto depende da eficiência das valvas cardíacas, responsáveis por separar suas câmaras, como é o caso de qualquer bomba. No coração, encontram-se quatro importantes valvas, sendo duas entre átrios e ventrículos (denominadas valvas atrioventriculares) e duas nas vias de saída dos ventrículos (denominadas de valvas pulmonar e aórtica) a abertura das valvas atrioventriculares permite o fluxo de sangue dos átrios aos respectivos ventrículos, durante a fase de relaxamento ventricular (diástole); o fechamento dessas ocorre durante a fase da contração ventricular (sístole) (AIRES, 2008).

A eficiência do fechamento destas valvas depende de estruturas específicas presentes na parede interna dos ventrículos: os músculos papilares e as cordas tendíneas. Durante a sístole ventricular, as cordas tendíneas (que se ligam numa extremidade às valvas atrioventriculares e na outra aos músculos papilares) tracionam as valvas, mantendo-as fechadas e impedindo sua eversão e o retorno do sangue para os átrios (AIRES,2008).

Em relação às DCV segundo Ishitanil LH et al (2006) representam a primeira causa de morte no Brasil, apesar da tendência de redução dos riscos de mortalidade por DCV no país e no mundo, algumas projeções indicam o aumento de sua importância relativa em países de baixa e média renda onde a maior longevidade, associada ao possível aumento da incidência das DCV por adoção dos modos de vida com maior exposição a fatores de risco, são consideradas as principais razões deste incremento.

Uma DCV com grande incidência mundial é a aterosclerose, no qual de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013) é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devida a diversos fatores de risco como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo, como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial, retidas, as partículas da lipoproteína de baixa densidade (LDL) sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neo-epitopos e tornando-as imunogênicas.

Os principais fatores de risco das DCV estão o tabagismo e inatividade física, além de dieta rica em gorduras saturadas, com consequente aumento dos níveis de colesterol e hipertensão. No Brasil, um fato que agrava esse quadro é que, aproximadamente, um terço dos óbitos por DCV ocorrem precocemente em adultos na faixa etária de 35 a 64 anos (ISHITANIL LH et al, 2006).

Nesta faixa etária, as principais causas de óbito por doenças do aparelho circulatório são as doenças isquêmicas do coração, as doenças cerebrovasculares e as doenças hipertensivas, ressalte-se que essas causas são em grande parte evitáveis, diante da probabilidade de diminuição da ocorrência dessas mortes, se houver assistência ou prevenção oportunas (ISHITANIL LH et al, 2006).

De acordo com Rique et al, (2002) a crescente incidência das DCV no último século originou uma busca incessante pelos fatores de risco (FR) relacionados ao seu desenvolvimento, ainda que a genética e a idade tenham grande importância nesta evolução, grande parte dos outros FR pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, de forma a reduzir os eventos cardiovasculares e aumentar a sobrevida em pacientes portadores ou em risco de coronariopatias ,mesmo que alguns aspectos permaneçam controversos, a mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física são modificações do estilo de vida que podem melhorar de forma significativa os fatores de risco das DCV, sendo, além disso, intervenções de custo moderado, quando comparadas com os ascendentes orçamentos dos tratamentos medicamentosos e dependentes de alta tecnologia.

Em vista disso é mostrado no tópico 2.3 a relação entre cortisol e sistema cardiovascular.

2.3 CORTISOL E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os níveis elevados de cortisol têm numerosas consequências negativas para a saúde em todo o corpo humano. O cortisol está implicado na regulação do sistema imunológico, metabolismo de glicose e lipídios e manutenção do débito cardíaco ao aumentar o tônus vascular e diminuir a permeabilidade vascular. A desregulação do eixo HPA está associada à hipertensão ao aumento da frequência cardíaca e ao aumento dos níveis de colesterol lipoproteico total e de baixa densidade e insulina em jejum e glicose (KIDAMBI et al, 2007).

Segundo Caetano, Vilar e Kater, (2007) o cortisol em altas concentrações é capaz de aumentar a síntese dos receptores de LDL (proteína de baixa intensidade) e HDL (proteína de alta intensidade) e provavelmente também da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase, que esta associada ao processo de biossíntese do colesterol.

As DCV é a maior causa de morbimortalidade, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, sendo responsável por 31,8% das causas de óbito em adultos no Brasil. São vários os fatores de risco associados ao desenvolvimento das DCV, como tabagismo, obesidade e dislipidemia que constitui o maior fator de impacto no desenvolvimento da doença aterosclerótica, em particular a presença de concentrações aumentadas de LDL (JATENE et al,2013).

Outros fatores de risco que podem desenvolver as DCV pode ser pelo o aumento do cortisol no organismo, pois este estar associado á hipertensão arterial e ao aumento da glicemia, assim quando é realizado o diagnóstico de anormalidades associadas ao excesso da produção desse hormônio em grande parte das vezes essas patologias estão associadas (CAETANO et al,2007).

Em relação ao sistema cardiovascular de acordo com a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, a hipertensão (HA) é responsável por grande parte das doenças cardíacas e doenças relacionadas ao acidente vascular encefálico, sendo considerada com um dos principais fatores de risco associados á morte súbita, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca dentre outros. Esses dados reforçam a importância do tratamento dessa doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 2016).

Várias alterações inclusive nos hábitos diários das pessoas são fatores possíveis de causarem os estados de hipertensão arterial, uma doença bastante preocupante associadas às atividades vasoconstritoras dentre eles o aumento dos níveis de cortisol plasmático originado por agentes estressores, sendo que isso ocorre dentre outros fatores pela necessidade do organismo de repor a quantidade de energia necessária aos tecidos para realizarem a resposta frente ao agente estimulador gerando modificações constritoras,

umentando, com isso o atrito da circulação sanguínea com os vasos (KRIEGER, s.d).

Por conseguinte é importante a utilização de uma técnica estatística adequada que combine resultados de vários estudos utilizados na área de saúde como é o caso da metanálise.

2.4 METANÁLISE

Em 1976, o termo meta-analysis aparece pela primeira vez, em um artigo do psicólogo Gene Glass, mas em um contexto filosófico, e não estatístico. Atualmente, a metanálise é uma ferramenta amplamente aceita e utilizada em várias áreas do conhecimento, como pesquisa social, educação e medicina (MARTINEZ,2007).

Segundo Martinez,(2007) a metanálise é uma técnica que combina os resultados de diversos estudos voltados a um conjunto de hipóteses específica. Ela vem sendo amplamente utilizada em estudos médicos, especialmente em revisões sistemáticas de ensaios clínicos aleatorizados. Há, portanto, a necessidade de estudos sobre as ferramentas estatísticas envolvidas, nos quais os resultados dos estudos são combinados por diferentes estratégias.

O principal alcance da metanálise é integrar a informação existente sobre uma temática específica, por meio do agrupamento e análise dos resultados procedentes de estudos primários realizados em locais e momentos diferentes por grupos de pesquisa independentes, permitindo a geração de evidência científica na temática que dê suporte na implementação e execução de diversos programas de saúde (Egger; Smith, 1998; Siwek et al., 2002).

De acordo com Egger E Smith, (1998) uma metanálise bem conduzida permite uma avaliação mais objetiva sobre a evidência de utilidade de um tratamento, podendo antecipar a introdução de um eficiente tratamento na prática clínica.

Os estudos que compõem uma metanálise são escolhidos por meio de uma revisão sistemática. Uma revisão sistemática consiste de um conjunto de regras para identificar estudos sobre uma determinada questão, em seguida,

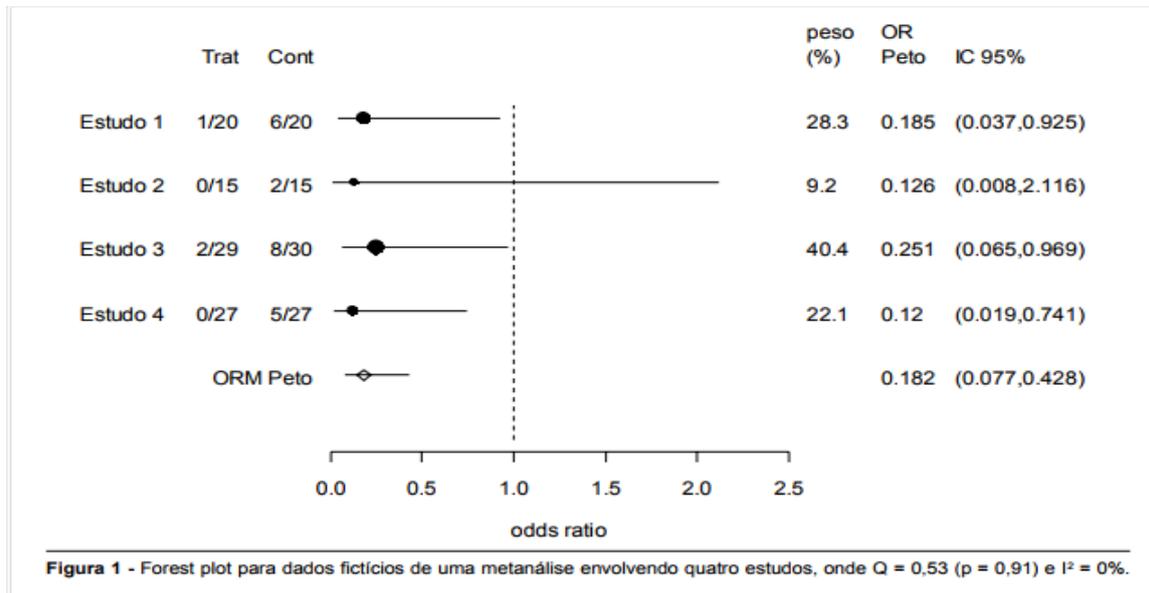
selecionar quais deles serão incluídos ou não na metanálise (RODRIGUES,2010).

Os resultados de uma metanálise são geralmente apresentados em uma representação gráfica chamada *Forest Plot* (MARTINEZ,2007) é um gráfico que mostra informações individuais de cada estudo incluído na metanálise e também na medida da metanalítica (RODRIGUES,2010).

De acordo com Rodrigues (2010) para cada estudo o gráfico apresenta a medida de efeito e seu intervalo de confiança sendo que a medida de efeito é representada por um símbolo que, por exemplo, ser um quadrado um símbolo dependendo do software.

Na figura 3 mostra-se um exemplo de gráfico *Forest Plot* contendo dados fictícios de uma metanálise.

FIGURA 3: Forest Plot



Fonte: MARTINEZ,(2007)

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a correlação entre cortisol e DCV, por meio da metanálise.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer levantamento bibliográfico de artigos correlacionando cortisol e DCV;
- Estabelecer critérios de inclusão e exclusão desses trabalhos;
- Testar a hipótese por meio de metanálise.

4. METODOLOGIA

Utilizamos os seguintes bancos de dados: PubMed e SciELO também foi utilizado a ferramenta de pesquisa Google Acadêmico. A análise estatística foi realizada por meio da metanálise usando o PubMed e um *software* livre de ambiente de desenvolvimento integrado para R, no caso foi utilizado o Rstudio uma linguagem de programação para gráficos e cálculos estatísticos. Em relação às filtragens ocorreram do seguinte modo; Seleccionamos o período específico de data de publicação dos artigos pesquisados de 2007 à 2017 com as palavras cortisol e doenças cardiovasculares apareceram 1772 estudos nos quais foram excluídos 1752 por não apresentar testes exclusivamente com humanos foram, então rastreados 20, logo após foram excluídos 13 por não atender aos critérios de testes coletando amostras de sangue e saliva para a análise do nível de cortisol com pessoas com e sem DCV. Portanto utilizou-se 7 estudos para a metanálise no qual 3 foram tirados da ferramenta de pesquisa Google Acadêmico. Na figura 4 a seguir é demonstrado como foi feita esta pesquisa.

Figura 4 : Pesquisa dos estudos para a metanálise



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os nossos resultados apresentam uma análise comparativa de diversos estudos que analisaram níveis de cortisol em indivíduos saudáveis ou portadores de doenças cardiovasculares. Por meio de metanálise testamos a hipótese de que o cortisol está correlacionado com a presença de DCV. Sendo assim, nossos resultados serão apresentados na forma de *Forest plot* das metanálises.

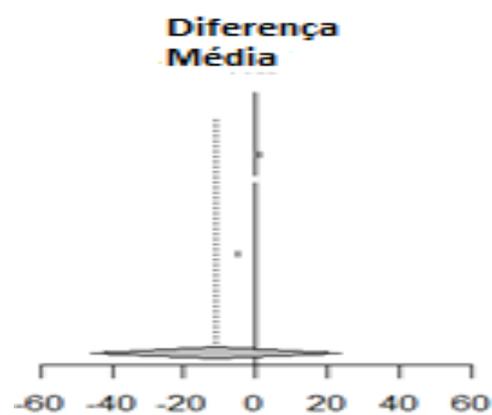
Na Figura 5 mostra dados de 7 estudos, no qual possui um eixo central RR ou OR=1 que representa a ausência de diferenças entre as intervenções é o eixo do risco relativo 1, já a linha horizontal abaixo é um setor que favorece uma intervenção ou para o grupo experimental ou para o grupo controle, ao lado de cada estudo encontra-se uma estimativa gráfica do tamanho do efeito da intervenção representado pelo quadrado em cinza, no qual o seu tamanho é igual ao peso do estudo na metanálise que é influenciado pelo tamanho da amostra e pelo número de eventos daquele estudo. Podemos observar no gráfico um losango no qual sintetiza o efeito dos estudos, ou seja, ele em si é a metanálise. Estes estudos contêm amostras de sangue e saliva dos grupos experimentais e controle, o $p < 0.01$ (circulado em vermelho) descarta totalmente a hipótese de homogeneidade, podemos verificar também que o estudo de Rod et al,(2009) possui um efeito maior representado pelo o tamanho do seu quadrado. Os gráficos a seguir foram separados em três partes para uma melhor visualização.

FIGURA 5: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV.

Estudos	Experimentos			Controle		
	Total	Média	DP	Total	Média	DP
Kumari et al.	24121	7.31	0.023	4047	14.300	0.090
Güder et al.	294	2.72	0.040	79	1.540	0.001
Reynolds et al.	919	0.07	0.046	483	-0.016	0.001
Nijm et al.	106	12.00	0.050	99	12.000	0.050
Dekker et al.	1866	0.02	0.720	1818	0.090	0.050
Hill et al.	12	5.70	0.010	12	11.000	0.050
Rod et al.	838	221.00	0.001	838	290.000	0.001

Modelo de efeito fixo 28166
 Modelo de efeitos aleatórios 7376

Heterogeneity: $I^2 = 100\%$, $\tau^2 = 2194$ $p < 0.01$



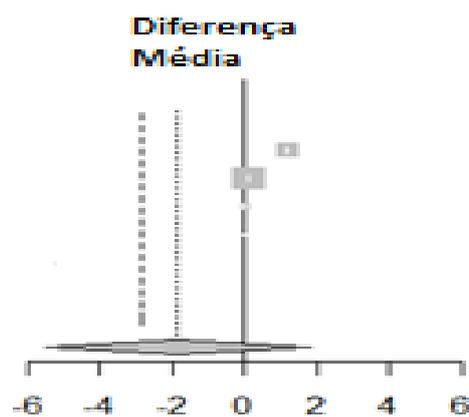
DM	95%-CI	Peso (fixo)	Peso (aleatório)
-6.99	[-6.99; -6.99]	0.1%	14.3%
1.18	[1.18; 1.18]	0.0%	14.3%
0.09	[0.08; 0.09]	0.1%	14.3%
0.00	[-0.01; 0.01]	0.0%	14.3%
-0.07	[-0.10; -0.04]	0.0%	14.3%
-5.30	[-5.33; -5.27]	0.0%	14.3%
-69.00	[-69.00; -69.00]	99.7%	14.3%
-68.82	[-68.82; -68.82]	100.0%	--
-11.44	[-46.14; 23.26]	--	100.0%

Na Figura 6 mostra dados de 6 estudos, exceto o Rod et al,(2009) esses dados são amostras de sangue e saliva dos grupos experimentais e controle no qual podemos observar ao analisar o gráfico que os quadrados dos estudos Kumari et al,(2011), Guder et al,(2007) e Reynolds et al,(2010) estão mais visíveis, devido a exclusão do estudo Rod et al,(2009) que apresenta um maior número de amostras e eventos, diante dos outros estudos, como podemos observar na figura 5.

Ao analisar o gráfico a figura 7 podemos observar que o estudo Rod et al,(2009) se sobressai diante dos outros estudos por apresentar um maior número de amostras e eventos, diante dos outros estudos, como podemos observar também esse fator na figura 5.

FIGURA 6: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV exceto o estudo Rod et al,(2009).

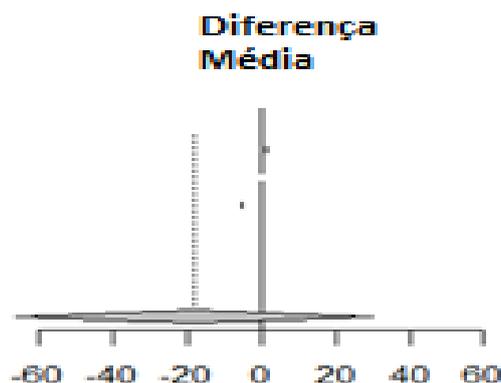
Estudos	Experimentos			Controle		
	Total	Média	DP	Total	Média	DP
Kumari et al.	24121	7.31	0.023	4047	14.300	0.090
Güder et al.	294	2.72	0.040	79	1.540	0.001
Reynolds et al.	919	0.07	0.046	483	-0.016	0.001
Nijm et al.	106	12.00	0.050	99	12.000	0.050
Dekker et al.	1866	0.02	0.720	1818	0.090	0.050
Hill et al.	12	5.70	0.010	12	11.000	0.050
Modelo de efeito fixo	27318			6538		
Modelo de efeitos aleatórios						
Heterogeneity: $I^2 = 100\%$, $\tau^2 = 21.08$, $p < 0.01$						



DM	95%-CI	Peso (fixo)	Peso (aleatório)
-6.99	[-6.99; -6.99]	43.3%	16.7%
1.18	[1.18; 1.18]	16.1%	16.7%
0.09	[0.08; 0.09]	38.1%	16.7%
0.00	[-0.01; 0.01]	1.8%	16.7%
-0.07	[-0.10; -0.04]	0.3%	16.7%
-5.30	[-5.33; -5.27]	0.4%	16.7%
-2.83	[-2.83; -2.83]	100.0%	--
-1.85	[-5.52; 1.83]	--	100.0%

FIGURA 7: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV analisando amostras de sangue.

Estudos	Experimentos			Controle		
	Total	Média	DP	Total	Média	DP
Güder et al.	294	2.72	0.040	79	1.540	0.001
Reynolds et al.	919	0.07	0.046	483	-0.016	0.001
Hill et al.	12	5.70	0.010	12	11.000	0.050
Rod et al.	838	221.00	0.001	838	290.000	0.001
Modelo de efeito fixo	2063			1412		
Modelo de efeitos aleatórios						
Heterogeneity: $I^2 = 100\%$, $\tau^2 = 2405$, $p < 0.01$						



DM	95%-CI	Peso (fixo)	Peso (aleatório)
1.18	[1.18; 1.18]	0.0%	25.0%
0.09	[0.08; 0.09]	0.1%	25.0%
-5.30	[-5.33; -5.27]	0.0%	25.0%
-69.00	[-69.00; -69.00]	99.9%	25.0%
-68.90	[-68.90; -68.90]	100.0%	--
-18.26	[-66.32; 29.81]	--	100.0%

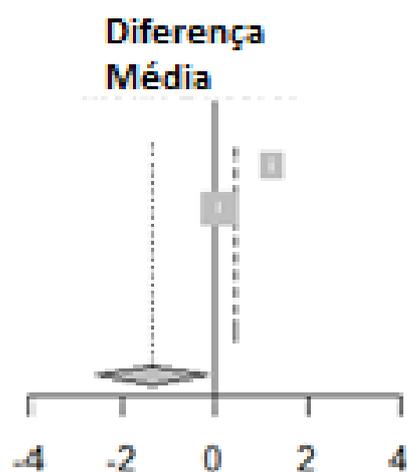
Ao analisar o gráfico da figura 8 podemos observar que o efeitos dos estudos Guder et al,(2007) e Reynolds et al, (2010) estão mais visíveis ,isto é, o peso destes estudos estão maiores, diante de Hill et al,(2008) e sem Rod et al,(2009) incluso.

Ao analisar as amostras de saliva da figura 9 podemos perceber que o peso do estudo Kumari et al,(2011) se sobressai diante das duas amostras concluindo, então que o peso atribuído é maior, devido ao seu maior número de amostras e eventos.

A falta de pesquisas com esse foco de pesquisa faz-se a inutilização de mais referências diante do assunto abordado.

FIGURA 8: Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV analisando amostras de sangue exceto o estudo Rod et al,(2009).

Estudos	Experimentos			Controle		
	Total	Média	DP	Total	Média	DP
Güder et al.	294	2.72	0.040	79	1.540	0.001
Reynolds et al.	919	0.07	0.046	483	-0.016	0.001
Hill et al.	12	5.70	0.010	12	11.000	0.050
Modelo de efeito fixo	1225			574		
Modelo de efeitos aleatórios						
Heterogeneity: $I^2 = 100\%$, $\tau^2 = 1.146$, $p < 0.01$						



DM	95%-CI	Peso (fixo)	Peso (aleatório)
1.18	[1.18; 1.18]	29.5%	33.3%
0.09	[0.08; 0.09]	69.8%	33.3%
-5.30	[-5.33; -5.27]	0.7%	33.3%
0.37	[0.37; 0.37]	100.0%	--
-1.34	[-2.56; -0.13]	--	100.0%

FIGURA 9 : Comparação de estudos dos níveis de cortisol de pacientes com e sem DCV analisando amostras de saliva.

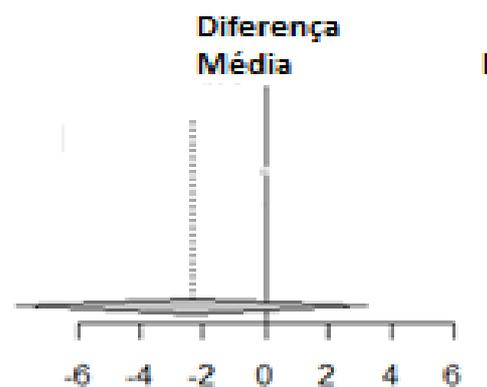
Estudos	Experimentos			Controle		
	Total	Média	DP	Total	Média	DP
Kumari et al.	24121	7.31	0.023	4047	14.30	0.09
Nijm et al.	106	12.00	0.050	99	12.00	0.05
Dekker et al.	1866	0.02	0.720	1818	0.09	0.05

Modelo de efeito fixo 26093

5964

Modelo de efeito aleatório

Heterogeneity: $I^2 = 100\%$, $\tau^2 = 24.21$, $p < 0.01$



DM	95%-CI	Peso (fixo)	Peso (aleatório)
-6.99	[-6.99; -6.99]	95.4%	33.3%
0.00	[-0.01; 0.01]	4.0%	33.3%
-0.07	[-0.10; -0.04]	0.7%	33.3%
-6.67	[-6.67; -6.66]	100.0%	--
-2.35	[-7.92; 3.21]	--	100.0%

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estresse pode desencadear reações químicas no corpo que facilitam a incidência de doenças cardiovasculares existe interesse no papel de cortisol na determinação do risco cardiovascular, sabendo que pode desencadear diversas doenças dentre elas hipertensão e aterosclerose.

Ao analisar os resultados observamos que o cortisol não é o fator principal que possa desencadear o risco de doenças cardiovasculares, porém é um dos fatores que influenciam.

Pelo fato do cortisol esta relacionado a processos normais do organismo, sua produção fora dos padrões considerados normais provocam alterações que podem tornar-se prejudiciais ao organismo podendo causar patologias dentre eles DCV.

Conclui-se que o objetivo deste trabalho foi alcançado, pois podemos compreender melhor a relação entre cortisol e doenças cardiovasculares por meio da metanálise observando a literatura de vários estudos o qual foi atribuído um peso diferente a cada um deles, de modo que cada um contribuiu diferentemente para essas conclusões finais.

REFERÊNCIAS

AIRES, MARGARIDA M. Fisiologia- 3 ed. - Rio de Janeiro :Guanabara Koogan, 2008.

AULA DE ANATOMIA.COM .SISTEMA CARDIOVASCULAR,2001. 1fotografia, color. Disponível em:
<<https://www.auladeanatomia.com/novosite/sistemas/sistema-cardiovascular/>>
. Acesso em: 13 nov. 2017.

BUENO, J. R; GOUVÊA, C. M. C. P. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE), São Paulo, v.5 n.29, p.435-445. 2011.

CANALI, Enrico S. & KRUEL, Luiz Fernando M. Respostas hormonais ao exercício. Revista Paulista de Educação Física, v. 15, n. 2, p. 141-153, São Paulo, julho/dezembro, 2001.

CAETANO; VILAR; KATER. Síndrome de Cushing Subclínica em Populações de Risco,2007 – (Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP/EPM (MSSC, CEK), São Paulo, SP e Hospital das Clínicas, Divisão de Endocrinologia, Universidade Federal de Pernambuco (LV), Recife, PE).

CONSTANZO, L S. Fisiologia - 3 ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2005.

DANIELLA, J.P.C, ROMANHOLI,et al. Estados de pseudo-Cushing.Arquivo brasileiro de endocrinologia,2007.

DEKKER;KOPER;AKEN;HOFMAN;JONG;KIRSCHBAUM;WITTEMAN;LAMBERTS;TIEMEIER. O cortisol salivar está relacionado à aterosclerose de artérias carótidas,2008.

DUCLOS;GUINOT et al. Alto risco de insuficiência adrenal após uma única injeção de esteróide articular em atletas. 2007 Jul; 39 (7).

EGGER,M.; SMITH, G.D. Bias in location and selection of studies. BMJ. v. 316, p. 61-6, 1998.

FUEMMAYOR;REDONDO;SAORI;SHIRAIISHI;SOUZA;FIGUEREIDO;ELIAS; JATENE.Prevalência de dislipidemia em população infantil com cardiopatia congênita. Arq. Bras. Cardiol. vol.101 no.3 São Paulo Sept. 2013.

FRANÇA, Sheila Carla A.; BARROS NETO, Turíbio L.; AGRESTA, Marisa C.; LOTUFO, Renata F. M. & KATER, Claudio E. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 6, p. 1.082-1.087, São Paulo, dezembro, 2006.

FRANÇA et al. Resposta divergente da testosterona e do cortisol séricos em atletas masculinos após uma corrida de maratona,2006. vol.50 .no.6. São Paulo.

GUDER;BAUERSACHS;STEFAN;FRANTZ;WEISMANN;ALLOLIO;ERTL;ANGE RMANN;STORK.Previsão de Risco de Mortalidade Complementar e Incremental por Cortisol e Aldosterona na insuficiência cardíaca crônica ,2007.

HILL; ZACK;BATTAGIINI;, M. VIRU;A. VIRU;HACKNEY.Exercício e níveis circulantes de cortisol; efeito de limiar de intensidade,2008.

ISHITANIL;FRANCO;PERPÉTUO;FRANÇA. Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil, 2006. Revista saúde pública; 40(4).

J. DAVIS ;SE SEPHTON ;HC ABERCROMBIE;REF DURAN ;D. SPIEGEL. A repressão e a alta ansiedade estão associadas a ritmos aberrantes de cortisol diurno em mulheres com câncer de mama metastático. Psicologia da Saúde, 23 (6) (2004) , pp. 645 – 650.

KUMARI; STAFFORD; KIVIMAKI. Associação de padrões diurnos em cortisol salivar com mortalidade por todas as causas e cardiovasculares: achados do estudo de Whitehall II, 2011.

KLOET,E. VERMETTENA;CJ HEIJNEN; E. GEUZE;EGWM LENJES;HGM WESTENB.Repressão de cortisol aumentada em resposta à administração de dexametasona em veteranos traumatizados com e sem transtorno de estresse pós-traumático Psychoneuroendocrinology,32 (2007),pp. 215 – 226.

KIDAMBI;JM et al .Associação de esteróides adrenais com hipertensão e síndrome metabólica em negros. Hipertensão. 2007 Mar; 49 (3): e 20.

KRIEGER, E. M. Fisiopatologia da hipertensão arterial. s.d. Trabalho acadêmico. – Universidade de São Paulo, São Paulo, s.d. Disponível em:<http://revista.fmrp.usp.br/1996/vol29n2e3/fisiopatogenia_hipertensao_arterial.pdf> Acesso em: 13 nov.de 2017.

L. Li .C. POWER; S. KELLY ;C. , C. Hertzman KIRSCHBAUM.Posição socioeconômica de vida e padrões de cortisol na meados da vida Psychoneuroendocrinology,32 (2007) , pp. 824 – 833.

MCARDLE.W;KATCH,F.I.;KATCH,V.L .Fundamentos de fisiologia do exercício. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.692p.

MANGOS GJ, KELLY JJ, WHITWORTH JÁ. Cortisol e hipertensão essencial. Rim .2000; ; 9 : 47-50.

MARTINEZ, E.Z. (2007). Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. *Medicina (Ribeirão Preto)* 40(2), 223-235.

M. DEUSCHLE; U. GOTTHARDT; U. SCHWEIGER; B. Weber ; A. KORNER ; J. SCHIMIDER et al. Com o envelhecimento em seres humanos, a atividade do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal aumenta e sua amplitude diurna aplanada. *Life Sciences*, 61 (1997) , pp. 2239 – 2246.

NIJM; KRISTENSON; JONASSON. Resposta de cortisol prejudicada a estressores agudos em pacientes com doença. Implicações para atividades inflamatórias, 2007.

RODRIGUES, C L. Metanálise: um guia prático. 2010. Trabalho acadêmico (Faculdade de estatística) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 14 nov. 2017.

RIQUE; SOARES; MEIRELLES. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares, 2002. *Revista brasileira medicina do esporte* Vol. 8, Nº 6.

REYNOLDS; LABAD et al. Cortisol de plasma de jejum elevado é associado com doença cardíaca isquêmica e seus fatores de risco em pessoas com diabetes tipo 2: The Edinburgh Type 2. *Estudo de Diabetes*, 2010.

REVISTA BRASILEIRA DE PRESCRIÇÃO E FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO, São Paulo, v.4, n.19, p.03-05. Jan/Fev. 2010. ISSN 1981-9900.
ROD; KRISTENSEN; DIDERICHSEN; PRESCOTT; JENSEN; HANSEN. Cortisol, estrogênios e risco de isquemia doença cardíaca, câncer e mortalidade por todas as causas em mulheres pós-menopáusicas: uma perspectiva estudo de coorte. *Revista Internacional de Epidemiologia*, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107.(3 Supl. 3):1-82.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias. *Arq Bras Cardiol.* 2013; V.101.

SIWEK, K.J; GOURLAY; M.L; SLAWSON; D.C., SHAUGHNESSY, A.F. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician.* v.65, n. 2, p. 251-8, 2002.

TELLES, E. Glândulas Supra-Renais. 2008, 17f Trabalho acadêmico (Faculdade de Medicina) - Universidade de Lisboa, 2008. Disponível em: <http://medicina.ucpel.tche.br/histologiamedica/arquivos_word/cap13_sistema_endocrino.doc>. Acesso em: 14 nov. 2017.

WITTEVEEN, AC HUIZINK ; P. STOTTJE ; I. BRAMSEN ;T. SMID ; HM VANDER PIOEG. Associações de cortisol com sintomas de estresse pós-traumático e eventos negativos da vida: estudo de policiais e bombeiros *Psychoneuroendocrinology*. 35 (2010) , pp. 1113 – 1118.

WK JERJES;AJ CLEARE;S.WESSELY;PJ WOOD;NF TAYLOR. Padrões diurnos de cortisol salivar e produção de cortisona na síndrome de fadiga crônica *Journal of Affective Disorders* , 87 (2005) , pp. 299 – 304.